



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la tesis:

**Papel de la cirugía de las metástasis en el adenocarcinoma esofágico y gástrico
avanzado: Registro nacional AGAMENON**

Nombre del autor:

OSCAR ALFREDO CASTILLO TRUJILLO

**TESIS DOCTORAL
2024**



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la tesis:

**Papel de la cirugía de las metástasis en el adenocarcinoma esofágico y gástrico
avanzado: Registro nacional AGAMENON**

Nombre del autor:

OSCAR ALFREDO CASTILLO TRUJILLO

Dra. Paula Jiménez Fonseca

Dr. Emilio Esteban Gonzalez

Director

Tutor



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Papel de la cirugía de las metástasis en el adenocarcinoma esofágico y gástrico avanzado: Registro nacional AGAMENON.	Inglés: Role of surgery of metastasis in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: National registry AGAMENON.
2.- Autor	
Nombre: Oscar Alfredo Castillo Trujillo	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción: El abordaje de las metástasis en el adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV sigue siendo incierto. Este estudio analiza el impacto de la cirugía de carcinomatosis peritoneal (CP) en pacientes seleccionados con metástasis exclusivamente peritoneales, comparando su eficacia con la no resección mediante un análisis con el modelo de Landmark y evaluando los factores pronósticos asociados.

Métodos: Los pacientes fueron seleccionados del registro nacional de cáncer esofagogástrico multicéntrico AGAMENON-SEOM, en el que participan 42 centros españoles. La población del estudio estuvo compuesta por pacientes con adenocarcinoma confirmado histológicamente del esófago distal, unión gastroesofágica y estómago, con metástasis limitadas al peritoneo. El análisis incluyó múltiples variables clínicas, tumorales, de tratamiento y datos de laboratorio. Se evaluaron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Los factores pronósticos se identificaron mediante modelos de Cox multivariable. La comparación de la SG entre pacientes operados y no, se realizó mediante un análisis de Landmark en distintos puntos temporales (9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses).

Resultados: La SG para la población total fue de 16,2 meses (IC 95%, 12,6-19,4). Al aplicar el modelo de Landmark, se observó que los pacientes sometidos a cirugía de CP presentaron un beneficio en SG en todos los puntos temporales analizados, con una $p < 0,001$ a los 9, 12, 15, 18 y 21 meses, y una $p = 0,001$ a los 24 meses. Los pacientes operados presentaron una mediana de SLP de 13,71 meses, en comparación con 6,08 meses en pacientes no operados (HR 0,67; IC 95%, 0,53-0,79). Los factores pronósticos adversos identificados fueron la presencia de células en anillo de sello (HR 1,222; IC 95%, 1,03-1,45; $p = 0,022$), el estado funcional deteriorado, ECOG 1-2 (HR 1,34; IC 95%, 1,09-1,64; $p = 0,005$) y la presencia de ascitis (HR 1,45; IC 95%, 1,21-1,73; $p < 0,001$), mientras que la cirugía peritoneal (HR 0,58; IC 95%, 0,45-0,75; $p < 0,001$) y un PCI basal bajo (1-5) (HR 0,44; IC 95%, 0,29-0,67; $p < 0,001$) se asociaron con un pronóstico favorable.

Conclusión: La cirugía de CP representa una opción terapéutica eficaz en pacientes seleccionados con adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV con metástasis exclusivamente peritoneales.



SUMMARY IN ENGLISH

Introduction: The management of metastases in stage IV esophagogastric adenocarcinoma remains uncertain. This study analyzes the impact of peritoneal carcinomatosis (CP) surgery in selected patients with exclusively peritoneal metastases, comparing its efficacy with non-resection using a Landmark model analysis and evaluating the associated prognostic factors.

Methods: Patients were selected from the AGAMENON-SEOM multicenter national registry of esophagogastric cancer, involving 42 Spanish centers. The study population consisted of patients with histologically confirmed adenocarcinoma of the distal esophagus, gastroesophageal junction, and stomach, with metastases limited to the peritoneum. The analysis included multiple clinical, tumor, treatment, and laboratory variables. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were evaluated. Prognostic factors were identified using multivariable Cox models. OS comparisons between operated and non-operated patients were performed using a Landmark analysis at different time points (9, 12, 15, 18, 21, and 24 months).

Results: The OS for the total population was 16.2 months (95% CI, 12.6-19.4). Applying the Landmark model, patients undergoing CP surgery showed a survival benefit at all analyzed time points, with $p < 0.001$ at 9, 12, 15, 18, and 21 months, and $p = 0.001$ at 24 months. Operated patients had a median PFS of 13.71 months compared to 6.08 months in non-operated patients (HR 0.67; 95% CI, 0.53-0.79). Adverse prognostic factors identified were the presence of signet ring cells (HR 1.222; 95% CI, 1.03-1.45; $p = 0.022$), deteriorated functional status, ECOG 1-2 (HR 1.34; 95% CI, 1.09-1.64; $p = 0.005$), and the presence of ascites (HR 1.45; 95% CI, 1.21-1.73; $p < 0.001$). Conversely, peritoneal surgery (HR 0.58; 95% CI, 0.45-0.75; $p < 0.001$) and a low baseline PCI (1-5) (HR 0.44; 95% CI, 0.29-0.67; $p < 0.001$) were associated with a favorable prognosis.

Conclusions: CP surgery represents an effective therapeutic option in selected patients with stage IV esophagogastric adenocarcinoma and exclusively peritoneal metastases.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo agradecer al Programa de Doctorado de la UNIOVI por permitirme optar a este grado después de una prolongada espera.

A la Dra. Paula Jiménez Fonseca, por su incomparable ayuda y ejemplo.

Al Dr. Emilio Esteban González, por su apoyo desinteresado.

Mi agradecimiento a todo el Servicio de Oncología Médica del HUCA.

A mi hija Nora y a mi esposa Ana, por ser la familia que me guía, me ilumina y me sostiene.

A mis padres Oscar y Rosa, y a mi hermana Rocio, por ser la familia de la que vengo y siempre regresaré.

Finalmente, a mis pacientes por ser el impulso para seguir cada día, y especialmente a Maria Luz, por ser el alma de la que surgió este proyecto.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **5-FU:** 5-Fluorouracilo
- **ACRG:** Grupo Asiático de Investigación del Cáncer
- **ACTS-GC:** Estudio de Terapia Adyuvante con S-1 en Cáncer Gástrico
- **AGAMENON:** Registro Nacional Español de Cáncer Gástrico y de la Unión Esofagogástrica
- **AGPPE:** Adenocarcinoma Gástrico Asociado a Poliposis Proximal del Estómago
- **AJCC:** Comité Conjunto Americano del Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*)
- **AKT:** Proteína Quinasa B
- **APC:** Gen de la Poliposis Adenomatosa Familiar
- **ARHGAP:** Proteína Activadora de GTPasa de Rho
- **ARTIST:** Ensayo de Terapia Adyuvante Quimiorradioterapia en Cáncer de Estómago
- **ASCO:** Sociedad Americana de Oncología Clínica
- **ASA:** Sociedad Americana de Anestesiólogos
- **ATP:** Adenosín Trifosfato
- **ATTRACTION-4:** Ensayo de Nivolumab con Quimioterapia en Cáncer Gástrico Avanzado
- **AVAGAST:** Ensayo de Bevacizumab en Cáncer Gástrico
- **BVAC-B:** Vacuna de Células B y Monocitos
- **CALGB:** Grupo Cooperativo de Leucemia y Cáncer (Cancer and Leukemia Group B)
- **CAPEOX o CAPOX:** Capecitabina y Oxaliplatino
- **CagA:** Citotoxina Asociada al Gen A
- **CAR-T:** Linfocitos T con Receptores Quiméricos de Antígenos
- **CCND1:** Ciclina D1
- **CCNE1:** Ciclina E1
- **CCR:** Compleción de la Citorreducción
- **CD8+:** Linfocitos T Citotóxicos
- **CDH1:** Gen de la E-Cadherina
- **CDKN2A:** Inhibidor de la Quinasa Dependiente de Ciclina 2A
- **CEP17:** Centrómero del Cromosoma 17
- **CF:** Cisplatino y 5-Fluorouracilo
- **CIMP:** Fenotipo de Hipermetilación de Islas CpG
- **CIN:** Inestabilidad Cromosómica
- **CI:** Intervalo de Confianza
- **CK:** Citoqueratina
- **CLASSIC:** Ensayo de Capecitabina y Oxaliplatino en Cáncer Gástrico
- **CLDN18:** Claudina 18
- **CNV:** Variación en el Número de Copias
- **CP:** Carcinomatosis Peritoneal
- **CPS:** Puntuación Combinada Positiva
- **CRS:** Cirugía Citorreductora

- **CSCO:** Sociedad China de Oncología Clínica
- **CY:** Citología
- **D1:** Linfadenectomía D1
- **D2:** Linfadenectomía D2
- **DCF:** Docetaxel, Cisplatino y 5-Fluorouracilo
- **DXR:** Doxorubicina
- **ECOG:** Grupo Cooperativo Oncológico del Este
- **ECOG-PS:** Escala de Estado Funcional del ECOG
- **ECF:** Epirubicina, Cisplatino y 5-Fluorouracilo
- **ECF/X:** Epirubicina, Cisplatino y 5-FU/Capecitabina
- **ECX:** Epirubicina, Cisplatino y Capecitabina
- **EGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- **EOF:** Epirubicina, Oxaliplatino y 5-Fluorouracilo
- **EOX:** Epirubicina, Oxaliplatino y Capecitabina
- **ERBB2:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico 2 (HER2)
- **ERK1/2:** Quinasas Reguladas por Señales Extracelulares 1 y 2
- **ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- **EXPAND:** Ensayo de Cetuximab en Cáncer Gástrico Avanzado
- **FGFR2:** Receptor 2 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos
- **FIGHT:** Ensayo de Bemarituzumab en Cáncer Gástrico
- **FISH:** Hibridación In Situ Fluorescente
- **FLOT:** 5-Fluorouracilo, Leucovorina, Oxaliplatino y Docetaxel
- **FOLFOX:** 5-Fluorouracilo, Leucovorina y Oxaliplatino
- **FOLFOXIRI:** 5-Fluorouracilo, Leucovorina, Oxaliplatino e Irinotecán
- **FOLFIRI:** 5-Fluorouracilo, Leucovorina e Irinotecán
- **GASTRIPEC-1:** Ensayo de Quimioterapia vs Cirugía y Quimioterapia en Cáncer Gástrico Avanzado con Extensión Peritoneal
- **GLOW:** Ensayo de Zolbetuximab y Quimioterapia en Cáncer Gástrico
- **Gy:** Gray (Unidad de Dosis Absorbida de Radiación)
- **HER1, 2, 3, 4:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico 1, 2, 3, 4
- **HGF:** Factor de Crecimiento Hepatocitario
- **HIPEC:** Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica
- **HP:** *Helicobacter pylori*
- **HR:** Cociente de Riesgos Instantáneos
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **ICG:** Indocianina Verde
- **IHC:** Inmunohistoquímica
- **IFL:** Irinotecán, 5-Fluorouracilo y Leucovorina
- **IGCLC:** Consorcio Internacional de Enlace del Cáncer Gástrico
- **IGF-1:** Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1

- **ILUSTRO**: Ensayo de Inmunoterapia con Zolbetuximab en Cáncer Gástrico
- **INTEGRATE II**: Ensayo de Regorafenib en Cáncer Gástrico
- **ITT**: Intención de Tratar
- **JGCA**: Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico
- **JAVELIN Gastric 100**: Ensayo de Avelumab en Cáncer Gástrico
- **KGCA**: Asociación Coreana de Cáncer Gástrico
- **Keynote-859**: Ensayo de Pembrolizumab en primera línea de Cáncer Gástrico Avanzado
- **KRAS**: Gen Ki-ras
- **MAPK**: Proteína Quinasa Activada por Mitógenos
- **MET**: Proto-oncogén Receptor Tirosina Quinasa
- **MET-Gastric**: Ensayo de Onartuzumab en Cáncer Gástrico
- **MI**: Metaplasia Intestinal
- **ML17032**: Ensayo de Cisplatino y Capecitabina en Cáncer Gástrico
- **MLH1**: MutL Homólogo 1
- **mDCF**: Docetaxel, Cisplatino y 5-FU Modificado
- **MSI**: Inestabilidad de Microsatélites
- **MSS**: Estabilidad de Microsatélites
- **MUTYH**: Gen MutY Homólogo
- **NCCN**: Red Nacional Integral de Cáncer
- **NIPEC**: Quimioterapia Intraperitoneal Normotérmica
- **NO**: Óxido Nítrico
- **ORR**: Tasa de Respuesta Objetiva
- **OS**: Supervivencia Global
- **PAGA-ESMO**: Guías de Consenso Panasiáticas Adaptadas de ESMO
- **PALB2**: Proteína Asociada a BRCA2
- **PCI**: Índice de Carcinomatosis Peritoneal
- **PD-L1**: Ligando 1 de Muerte Programada
- **PD-L2**: Ligando 2 de Muerte Programada
- **PERISCOPE II**: Ensayo de Quimioterapia Sistémica +- CRS y HIPEC
- **PET-TC**: Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada
- **PFS**: Supervivencia Libre de Progresión
- **PI3K**: Fosfatidilinositol 3-Quinasa
- **PIP2**: Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato
- **PIP3**: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato
- **PIPAC**: Quimioterapia Intraperitoneal Presurizada en Aerosol
- **PLATFORM**: Ensayo de Durvalumab en Cáncer Gástrico
- **PS**: Estado Funcional (Performance Status)
- **PTEN**: Fosfatasa y Homólogo de Tensina
- **QoL**: Calidad de Vida
- **QRT**: Quimiorradioterapia

- **QT:** Quimioterapia
- **RAS:** Familia de Genes RAS
- **RCT:** Ensayo Clínico Aleatorizado
- **REAL-2:** Ensayo de EOX en Cáncer Gástrico
- **REAL3:** Ensayo de Panitumumab + EOX en Cáncer Gástrico
- **REGATTA:** Ensayo de Gastrectomía vs No Gastrectomía en Cáncer Gástrico Avanzado
- **RR:** Riesgo Relativo
- **ROS/RNS:** Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno
- **RT:** Radioterapia
- **RTK:** Receptor Tirosina Quinasa
- **SAMIT:** Ensayo de Quimioterapia Secuencial en Cáncer Gástrico
- **SG:** Supervivencia Global
- **S-1:** Agente Quimioterapéutico Oral (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)
- **S10X:** S-1 y Oxaliplatino
- **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión
- **SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad
- **SOX:** S-1 y Oxaliplatino
- **SPOTLIGHT:** Ensayo de Zolbetuximab y mFOLFOX6 en Cáncer Gástrico
- **SWOG:** Grupo de Oncología del Suroeste (Southwest Oncology Group)
- **TAS102:** Trifluridina/Tipiracilo
- **TCGA:** El Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas)
- **TGF- β :** Factor de Crecimiento Transformante Beta
- **TIM-3:** Proteína 3 de la Inmunoglobulina y del Dominio de Mucina
- **ToGA:** Ensayo de Trastuzumab en Cáncer Gástrico
- **TP53:** Gen de la Proteína Supresora de Tumores p53
- **UFT:** Tegafur y Uracilo
- **UEG:** Unión Esofagogástrica
- **UICC:** Unión Internacional Contra el Cáncer
- **V325:** Ensayo de Docetaxel, Cisplatino y 5-FU en Cáncer Gástrico
- **VEB:** Virus de Epstein-Barr
- **WES:** Secuenciación Completa del Exoma
- **XELOX:** Capecitabina y Oxaliplatino
- **XP:** Cisplatino y Capecitabina
- **ZEB2:** Caja de Dedos de Zinc de Unión a E-Box 2

1	INTRODUCCIÓN	21
1.1	Epidemiología.....	21
1.1.1	Incidencia	21
1.1.2	Mortalidad.....	22
1.1.3	Supervivencia	22
1.2	Etiopatogenia	23
1.2.1	Factores de riesgo ambientales.....	23
1.2.2	Factores de riesgo dependientes del huésped.....	26
1.2.3	Lesiones premalignas.....	30
1.3	Histología	31
1.3.1	Clasificación macroscópica.....	31
1.3.2	Clasificación microscópica.....	32
1.3.3	Clasificación de Lauren.....	33
1.3.4	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	33
1.4	Estadíaaje.....	34
1.4.1	Sistema TNM	34
1.4.2	Clasificación Japonesa.....	37
1.5	Clasificación molecular	38
1.6	El oncogén HER2/NEU	43
1.7	Tratamiento del CG	47
1.7.1	Tratamiento de la enfermedad localizada/locorregional resecable.....	47
1.7.2	Tratamiento de la enfermedad locorregional irreseccable y metastásica	53
1.8	Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica	65
1.8.1	Selección de pacientes para cirugía de metástasis.....	65
1.8.2	Factores pronósticos y predictivos en cirugía de metástasis de adenocarcinoma gástrico	67
1.8.3	Intervención quirúrgica profiláctica en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado de alto riesgo	68
1.8.4	Tratamiento perioperatorio sistémico.....	69
1.8.5	Cirugía de metástasis peritoneales.....	71
1.8.6	Cirugía de cáncer oligometastásico (exclusión de metástasis peritoneales)	74
1.8.7	Otros tratamientos locorregionales concomitantes o secuenciales.....	76
1.8.8	Perspectivas futuras.....	78
2	JUSTIFICACIÓN	80
3	OBJETIVOS	81
3.1	Objetivo principal	81

3.2	Objetivos secundarios.....	81
4	HIPÓTESIS	82
5	MATERIAL Y MÉTODOS	83
5.1	Diseño del estudio	83
5.1.1	Tipo de estudio	83
5.1.2	Centros participantes.....	83
5.1.3	Período temporal y de observación.....	84
5.1.4	Fuente de información y ámbito	85
5.2	Población del estudio	85
5.2.1	Criterios de inclusión	85
5.2.2	Criterios de exclusión.....	85
5.3	Tratamiento	86
5.4	Variables	86
5.4.1	Variables descriptivas	87
5.4.2	Variables resultado	90
5.5	Aspectos éticos.....	91
5.5.1	Consideraciones generales.....	91
5.5.2	Evaluación riesgo beneficio.....	91
5.5.3	Hoja de información y formularios de consentimiento	92
5.5.4	Confidencialidad de datos.....	92
5.5.5	Interferencia con los hábitos de prescripción del médico	92
5.5.6	Responsabilidad del promotor e investigadores coordinadores.....	92
5.5.7	Responsabilidad del investigador en cada centro participante	93
5.5.8	Almacenamiento de datos	94
5.6	Análisis estadístico.....	94
6	RESULTADOS	96
6.1	Características basales de la muestra.....	96
6.2	Características del tratamiento sistémico antitumoral	102
6.3	Características de la cirugía de metástasis peritoneales en pacientes operados	103
6.4	SLR según variables (análisis univariable) en pacientes operados	108
6.5	SG según variables (análisis univariable) en pacientes operados	111
6.6	Modelo de Cox multivariable y forest plot para SLR en pacientes operados	113
6.7	Modelo de Cox multivariable y forest plot para SG en pacientes operados	115
6.8	Modelo definitivo de Cox multivariable para SG incluyendo todos los pacientes	117
6.9	Curvas de SG condicionada (análisis de landmark)	119
7	DISCUSIÓN	121
8	CONCLUSIONES	128

8.1	Conclusión principal	128
8.2	Conclusiones secundarias	128
9	REFERENCIAS	129
10	RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS	150
10.1	Relación de tablas.....	150
10.2	Relación de figuras	151
11	ANEXOS	152
11.1	Anexo 1. Listado de variables basales	152
11.2	Anexo 2. Autorización del comité de ética de la investigación	154
11.3	Anexo 3. Exención de consentimiento informado	157

1.1 Epidemiología

El cáncer gástrico (CG) y el cáncer de la unión esófago gástrica (UEG) pertenecen a un grupo de cánceres de alta frecuencia y relevancia a nivel mundial, donde se evidencian grandes diferencias geográficas, raciales, sociales y económicas que condicionan su distribución. Este grupo de neoplasias representan una causa relevante de gran mortalidad asociada al cáncer, solo desplazada por el cáncer de pulmón en los registros obtenidos en los últimos 40 años. No obstante haber disminuido notablemente en su incidencia y mortalidad en los últimos años, un gran número de pacientes aún no pueden ser diagnosticados hasta estadios avanzados de la enfermedad, situación que se ha demostrado empeora mucho el pronóstico de la enfermedad (1).

1.1.1 Incidencia

A nivel mundial en 2020 el CG alcanza aproximadamente un 6% de todos los cánceres. En cuanto a frecuencia es el quinto, sólo precedido por el cáncer de mama (12,5%), cáncer de pulmón (12,2%), cáncer colorrectal (10,7%) y cáncer de próstata (7,8%). En los registros más actualizados, el cáncer de esófago representa el 3,3% de todos los cánceres, y probablemente la mitad de ellos correspondan a cánceres de la UEG.

El 70% de los CG actualmente se diagnostican en países en desarrollo, con una mayor frecuencia en hombres que en mujeres. En el 2020 fueron diagnosticados en España 6981 nuevos casos de CG, lo cual lo ubica como el noveno en frecuencia; tras el carcinoma colorrectal, próstata, mama, pulmón, vejiga, riñón, páncreas, y linfoma no-Hodgkin (2).

La incidencia del CG y de UEG varía dependiendo de la región geográfica. Las mayores tasas de incidencia son reportadas en Asia oriental, Europa oriental y América Latina; mientras que las más bajas corresponden a América del Norte y a África (2,3). En España, la distribución geográfica también es heterogénea, encontrándose una mayor tasa de incidencia en las comunidades de Castilla y León y Galicia. Todo esto puede estar relacionado a los diferentes estilos de vida y alimentación que tenemos en estas áreas, así como a un alto consumo de cárnicos procesados (4).

En cuanto a la edad y al género, el número de casos se incrementa progresivamente con la edad y es el doble en varones respecto a mujeres (3).

En los países occidentales, la incidencia del CG no cardial o distal, como los localizados en el cuerpo y antro-píloro, ha ido disminuyendo paulatinamente desde 1930, mientras que la incidencia del CG cardial o UEG va en aumento (5,6). Los tumores de estas localizaciones comparten características demográficas y factores de riesgo con los adenocarcinomas de esófago distal (tercio inferior) asociados a la enfermedad de Barrett. Estos tumores de la UEG por lo general tienen características biológicas más agresivas y usualmente están asociados a inflamación crónica (gastritis), con hallazgos frecuentes en los estudios anatomopatológicos de atrofia y/o metaplasia intestinal (6).

La tasa de incidencia de los CG distales se ha relacionado con determinados factores de riesgo como puede ser la infección por *Helicobacter pylori*, además de otros factores alimentarios y ambientales. Se

ha propuesto que el uso moderno de neveras o dispositivos de refrigeración han condicionado un aumento en la ingesta de frutas y verduras frescas en detrimento del uso de otros métodos de preservación de alimentos, como son la salazón y los ahumados, lo cual estaría disminuyendo la incidencia de este tipo de tumores (7).

1.1.2 Mortalidad

A pesar de los avances terapéuticos, el CG y de la UEG siguen teniendo un pronóstico muy malo. La tasa de mortalidad es superior (aproximadamente 70%) que otros cánceres altamente incidentes como el cáncer de próstata (30%) y el cáncer de mama (33%). El CG es la cuarta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial tras el cáncer de pulmón, colorrectal y hepático. Sin embargo, desde 1980 se está observando una disminución en su tasa de mortalidad. Un estudio llevado en Europa y otras áreas, entre 1980 y 2005, detectó una disminución porcentual anual de aproximadamente un 3-4% en los principales países europeos. Estas cifras son similares en otras áreas como Japón, Australia y Estados Unidos (8). En comparativa, se ha observado que en Sudamérica la reducción no ha sido tan significativa. Desde 2014, Europa ha experimentado la mayor reducción en mortalidad por CG con una disminución del 17,1% en varones y el 13,7% en mujeres (8). En España el CG representa la octava causa de muerte, registrándose en el año 2020 un total de 2.077 fallecidos, cifras claramente en descenso respecto a años previos (2,3).

1.1.3 Supervivencia

La tasa global de supervivencia a 5 años para el CG a nivel mundial es del 31%, según los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Todo esto se relaciona en gran medida a que la mayoría de los casos son diagnosticados en fases avanzadas o metastásicas de la enfermedad, lo que actualmente sucede en aproximadamente el 36% de los pacientes. En comparación, los pacientes con tumores localizados o localmente avanzados tienen una tasa de supervivencia mayor, llegando hasta un 67% a los 5 años. Cuando el CG se diagnostica en etapas más tempranas, como los estadios IA y IB, y se trata con cirugía, la supervivencia a 5 años es mucho más alta, llegando al 94% y 88%, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes diagnosticados con estadios más avanzados, como el estadio IIIC, la supervivencia disminuye de forma muy importante, siendo solo del 18% a 5 años, incluso después de haber sido sometidos a cirugía resectiva (9).

En el caso de España, la tasa de supervivencia estandarizada a 5 años es de aproximadamente 26% en hombres y 30,3% en mujeres. A nivel global, el cáncer gástrico en el segundo tumor digestivo con mejor pronóstico, solo superado por el cáncer colorrectal, mientras que los tumores de origen biliopancreático suelen presentar una supervivencia mucho peor en todos los estadios de diagnóstico (10).

Los pacientes que son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad y que no reciben tratamiento sistémico oncológico, tienen una mediana de supervivencia corta, de alrededor de 3 a 4 meses. No obstante, aquellos que sí reciben tratamiento sistémico oncológico exclusivamente con QT pueden extender su supervivencia a entre 9 y 11 meses. Además, en el subgrupo de tumores con

sobreexpresión o amplificación del receptor HER2, los pacientes tratados con QT y trastuzumab presentan una mediana de supervivencia entre los 14 y 16 meses (11). En la actualidad, la adición de inmunoterapia en cánceres que expresan el marcador PD-L1 puede incrementar aun más la supervivencia como veremos en el apartado tratamiento de la introducción.

1.2 Etiopatogenia

Los CG y UEG son tumores muy complejos a nivel biológico y genético. Además de esto, poseen una etiología multifactorial.

Se han identificado factores ambientales y del huésped que pueden predisponer a la aparición de estos tumores, además de una serie de procesos patológicos en los que estos tumores impresionan tener mayor incidencia y que incluso podrían llegar a considerarse como lesiones premalignas.

1.2.1 Factores de riesgo ambientales

Helicobacter Pylori (HP):

Helicobacter Pylori (HP) es una bacteria gramnegativa que frecuentemente coloniza la mucosa gástrica, condicionando procesos de inflamación, daño tisular y alteraciones en los niveles de ácido clorhídrico. Es reconocida como la causa infecciosa oncológica más relevante a nivel global, considerándose como condicionante de 89,4% de los cánceres gástricos no cardiales. La prevalencia de la infección por HP a nivel global varía entre el 28% y el 84% ya que tiene una distribución muy heterogénea en distintas poblaciones (12,13).

Aunque se considera que la infección por HP es un factor necesario para el desarrollo de neoplasias gástricas, esta no es suficiente por sí sola. Desde 1994, la OMS ha clasificado a HP como un carcinógeno probado (14,15). Diversos estudios han demostrado relaciones estrechas entre esta bacteria y ciertas condiciones como gastritis, úlceras pépticas y linfomas asociados a la mucosa, además del cáncer gástrico. Según un metaanálisis, la infección por HP incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico 2,36 veces, y este riesgo se incrementa progresivamente conforme se eleva la duración de la infección, llegando a ser 5,9 veces mayor cuando la infección fue documentada más de 10 años antes del diagnóstico (16–20).

Se ha podido observar que las regiones geográficas que tienen alta incidencia de CG van a presentar también altas tasas de infección por HP. En países desarrollados, se ha demostrado que una disminución en las tasas de infección por HP se correlaciona con una disminución en la incidencia de CG (21).

El tratamiento erradicador de HP ha mostrado eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad por CG, con una disminución del 46% y 39%, respectivamente. Además de esto, este tratamiento permite que los pacientes con antecedentes de resección endoscópica por CG precoz, reduzcan su probabilidad de nuevos tumores en un 52% (22).

El análisis genómico de HP ha permitido identificar diversas cepas con diferentes potenciales carcinógenos, así como dos proteínas clave en la carcinogénesis gástrica: la citotoxina vacuolizante (VacA) y la citotoxina asociada al gen A (CagA). Estas toxinas inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), que causan daño directo a la mucosa gástrica. Este daño puede crear un microambiente inflacionario y favorecer la inestabilidad genómica y mutaciones epigenéticas que condicionan el proceso oncogénico del CG (23). Se ha demostrado que la exposición a las citotoxinas generadas por el HP genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) que dañan de forma directa la mucosa gástrica. Aunque varias células pueden formar las ROS y las RNS incluyendo las epiteliales gástricas, se considera que son los neutrófilos sus principales productores (24).

Esta situación de estrés oxidativo crónico representa un mecanismo de defensa celular para erradicar a la bacteria, pero si no lo consigue, condiciona un microambiente dañino para el huésped. Los neutrófilos y las células epiteliales expresan entonces una enzima crítica, la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), que produce óxido nítrico (NO) (25). Los pacientes infectados por HP tienen altos niveles de ROS y metabolitos derivados del NO, indicando la actividad de la iNOS (26). Como metabolitos finales de estos procesos, se forman Nitrosotioles y Nitrosaminas. Estos compuestos son reconocidos carcinógenos gástricos en modelos experimentales y estudios retrospectivos (27,28).

La inestabilidad genómica provocada por HP puede ser resultado de daño directo al ADN y alteraciones epigenéticas, que incluyen la modificación de histonas, hipermetilación de islas de CpG en genes críticos para la tumorigénesis, como CDH1, APC y p16, así como la modificación de expresión de microARN. Estos mecanismos son fundamentales en el proceso de carcinogénesis gástrica, subrayando la importancia de HP como un factor de riesgo de especial relevancia (29–34).

Virus de Epstein-Barr (VEB):

El VEB es uno de los virus humanos más comunes y fue el primer oncovirus identificado. Se estima que entre el 5% y el 10% de los cánceres gástricos (CG) están asociados a este virus, especialmente en los casos que afectan el cardias o el muñón gástrico tras una cirugía previa (35).

Los cánceres gástricos vinculados al VEB tienden a ser adenocarcinomas pobremente diferenciados, y poseen una notable infiltración de linfocitos, lo que denotaría una respuesta inmune activa en el microambiente tumoral. Además, por lo general estos tumores tienden a una sobreexpresión de marcadores inmunológicos como el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2). Un aspecto relevante en estos adenocarcinomas asociados al VEB representa la evidencia del silenciamiento del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), lo cual podría estar relacionado con desregulación del ciclo celular y la consiguiente progresión tumoral (36).

La relación entre el VEB y el CG resalta la importancia de este virus en la patogenia de este y otros tipos de cáncer, así como su potencial rol de diana para estrategias preventivas y terapéuticas (37).

Obesidad:

Diversos estudios han confirmado que el exceso de grasa corporal representa un factor de riesgo común para todos los tumores gastrointestinales (38) y se han planteado tres hipótesis que explican la relación entre el exceso de grasa y la aparición de tumores gastrointestinales (39):

1. Alteración de la señalización de insulina y el IGF-1: No obstante los efectos anabólicos de la insulina no son directamente cancerígenos, en pacientes obesos se ha observado que puede estar activada la vía de IGF-1, lo cual resulta en efectos mitogénicos y antiapoptóticos en situaciones de hiperglucemia e hiperinsulinemia (40).

2. Inflamación crónica de bajo grado: La obesidad esta asociada con una inflamación crónica, caracterizada por infiltración del tejido adiposo relacionada con macrófagos M1, linfocitos T CD8+, linfocitos grandes granulares y linfocitos B, además de una producción anómala de citoquinas (41,42).

3. Alteración del metabolismo de hormonas sexuales: Se ha identificado que la obesidad puede modificar el riesgo de ciertos tipos de cáncer a través de su impacto directo en el metabolismo hormonal (43)

Estos mecanismos nos permiten establecer una compleja relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer, subrayando la importancia de abordar la obesidad como un factor clave en la prevención oncológica.

Dieta:

Los factores dietéticos desempeñan un papel crucial en la carcinogénesis gástrica. El cáncer gástrico (CG) fue la primera neoplasia en la que se evidenció la posibilidad de prevención mediante modificaciones dietéticas, como la reducción en el consumo de alimentos ahumados y salados y el aumento de la ingesta de alimentos frescos. Esta relación se hizo evidente con la popularización de la conservación de alimentos mediante refrigeración en los últimos 50 años lo que ha contribuido a una disminución en la incidencia de CG al reducir el uso de sal y métodos de preservación basados en la salación (44).

Tabaco:

El hábito tabáquico está relacionado con un aumento en el riesgo de CG debido a la exposición a varios numerosos tóxicos y mutágenos presentes en el humo del tabaco, que incluyen alquitrán, cianuro, metales pesados, hidrocarburos aromáticos, nitrosaminas, nicotina y especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS). Algunos estudios hechos en regiones con alta incidencia de CG han evidenciado un incremento limitado pero significativo en el riesgo entre los fumadores. A nivel mundial, se considera que el 11% de los casos de CG se deben al consumo de tabaco, mientras que en Europa esta cifra asciende hasta el 17% (45,46).

Exposición laboral:

Algunos estudios sugieren que ciertas ocupaciones, especialmente la minería de carbón, las fundiciones de hierro y acero, la mampostería y otros trabajos con exposición ocupacional al polvo, incrementarían el riesgo de desarrollar CG (47).

Cirugía gástrica previa:

Los antecedentes de cirugía gástrica se han relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar CG, no obstante esta relación va a depender del motivo de la cirugía y del tipo de reconstrucción realizada (48). La gastroyeyunostomía (Billroth II) está vinculada con un mayor riesgo de CG en comparación con la gastroduodenostomía (Billroth I), observándose que el intervalo entre la cirugía y el diagnóstico de CG es más largo en el caso de Billroth I. La causa subyacente a este incremento en el riesgo no se ha podido establecer, pero se ha observado que hasta un 80% de los pacientes que se someten a una reconstrucción tipo Billroth II experimentan reflujo duodenogástrico grave, lo que provoca inflamación y constante regeneración de la mucosa gástrica (49). Aparte de esto, si la cirugía se realizó por una condición benigna, el tiempo entre la cirugía inicial y el diagnóstico de CG es más prolongado en comparación con aquellos que fueron intervenidos por un CG (50).

Radiación ionizante abdominal:

La radioterapia abdominal previa en el tratamiento de tumores germinales o linfomas de adultos está relacionada con un aumento en el riesgo de CG. El recibir como dosis total al menos 30 Gy de radiación en el área intraabdominal aumenta significativamente este riesgo de CG (51,52).

Estatus socioeconómico:

En poblaciones con mayores niveles de déficit socioeconómico, el riesgo de desarrollar CG distal estaría duplicado. Esta situación se relaciona con una mayor incidencia de infección por HP y menor acceso a una dieta adecuada que incluya alimentos frescos, frutas y verduras (44).

1.2.2 Factores de riesgo dependientes del huésped

Predisposición familiar:

La mayoría de los CG se consideran esporádicos; sin embargo, se ha reportado que hasta un 10% puede tener un componente de agregación familiar sin necesariamente un síndrome hereditario claramente identificado. Solo entre un 1% y un 3% de los casos están realmente asociados a predisposiciones hereditarias conocidas, que incluyen tres entidades principales: el CG difuso hereditario (CGDH), el adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal del estómago y el CG intestinal familiar. Además de estos, existen otros síndromes hereditarios que pueden potencialmente estar relacionados con el CG (53).

1. CG Difuso Hereditario (CGDH)

El CGDH es un síndrome que tiene un conocido patrón de herencia autosómica dominante, y representa aproximadamente el 30% de los casos hereditarios de CG. La mayoría de los casos son causados por mutaciones inactivadoras en el gen supresor de tumores CDH1, que codifica la proteína E-cadherina, que tiene un rol fundamental en la configuración las uniones intercelulares adherentes (54).

Las mutaciones en CDH1 están relacionadas con un riesgo de desarrollar CG a lo largo de la vida del 70% en hombres y del 56% en mujeres. Esto sugiere que en estos pacientes, la gastrectomía profiláctica puede ser considerada, dada la alta penetrancia del síndrome (55).

La mediana de edad para el diagnóstico de CGDH es de 38 años. Esta recomendada realizar la cirugía profiláctica entre los 20 y 30 años, o 5 años antes de la edad en la que se diagnostica CG en el miembro familiar más joven. No se recomienda generalmente la cirugía en pacientes mayores de 70 años (56).

En aquellos pacientes que no deseen someterse a una gastrectomía, esta recomendado realizar gastroscopias de forma anual. Además, el CGDH está asociado con un riesgo elevado de cáncer lobulillar de mama, con una incidencia que puede alcanzar el 42%, incluso antes de los 30 años. Por ello, esta recomendada una vigilancia anual del cáncer de mama, y en casos seleccionados se puede considerar una mastectomía bilateral (57).

Los criterios de estudio que definen el CGDH, de acuerdo con el *International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC)*, actualizados en 2020, están definidos en la **tabla 1** (56).

CRITERIOS FAMILIARES DE CGDH
≥2 casos de CG en la familia independientemente de la edad, al menos uno CG difuso.
≥1 caso de CG difuso a cualquier edad, y ≥1 de cáncer de mama lobulillar con < 70 años; en diferentes miembros de la familia.
≥2 casos de cáncer de mama lobulillar en miembros de la familia con <50 años.
CRITERIOS INDIVIDUALES DE CGDH
CG difuso con < 50 años.
CG difuso a cualquier edad en individuos de etnia maorí.
CG difuso a cualquier edad en individuos con historia personal o familiar de primer grado de labio leporino o paladar hendido.
Historia de CG difuso y cáncer de mama lobulillar, ambos diagnosticados antes de los 70 años.
Cáncer de mama lobulillar bilateral, diagnosticados antes de los 70 años.
CG in situ con células en anillo de sello o diseminación pagetoide de células en anillo de sello en pacientes de <50 años.

Tabla 1. Criterios de estudio de CGDH del IGCLC 2020

2. Adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal del estómago (AGPPE)

El AGPPE está caracterizado por la presencia de pólipos en fundus gástrico, lesiones displásicas y potencial desarrollo de adenocarcinoma gástrico del tipo intestinal, sin extensión al duodeno o colon, lo que lo diferencia de otros síndromes polipósicos. Este síndrome presenta un conocido patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (58). El origen del AGPPE está relacionado con mutaciones en el promotor 1B del gen APC (59).

El riesgo específico de desarrollar CG a lo largo de la vida en pacientes con AGPPE aún es desconocido. El diagnóstico de AGPPE generalmente ocurre entre los 23 y 75 años, con una mediana de 50 años. Debido a esta gran variabilidad en la edad de presentación, los familiares de los pacientes diagnosticados deben ser remitidos a unidades de consejo genético y cáncer familiar para su evaluación y posterior indicación de seguimiento endoscópico. Para los pacientes portadores de AGPPE que presentan poliposis fúndicas y displasia en una biopsia gástrica o tras una polipectomía endoscópica, esta recomendada la realización de una gastrectomía, dado que no es posible descartar la presencia de CG en muestras pequeñas. Además de esto, se sugiere realizar colonoscopias ya que no se puede estimar de manera fiable el riesgo de otros cánceres digestivos como el cáncer de colon u otros tumores asociados al AGPPE (60).

Los criterios diagnósticos del AGPPE se encuentran en la **tabla 2** (58).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AGPPE
Poliposis gástrica restringida al cuerpo y fundus gástrico sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal.
≥100 pólipos en la región proximal del estómago en el caso índice, o >30 pólipos en familiares de primer grado.
Predominancia de pólipos de glándulas fúndicas, algunos con displasia (o un miembro de la familia con displasia sobre pólipo fúndico o adenocarcinoma gástrico).
Patrón de herencia autosómica dominante.
Exclusión de otros síndromes de poliposis gástricas y el uso de inhibidores de bombas de protones.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de AGPP (58)

3. CG intestinal familiar (CGIF)

El CGIF se define por una agregación familiar de CG tipo intestinal, sin estar relacionada con poliposis gástrica. En varias familias se ha observado un patrón de herencia autosómica dominante. La causa genética del CGIF aún no está definida con certeza, pero se ha comenzado a relacionar con una mutación en línea germinal en el gen PALB2 (61). Sin embargo, otros estudios sugieren que podría existir una predisposición de naturaleza poligénica (62).

La escasez de estudios en el CGIF, en comparativa con las otras entidades, ha dificultado la definición del espectro de tumores relacionados, por ello, los criterios diagnósticos aún no han sido validados. Por lo general, se recomienda a los pacientes que se realicen una gastroscopia a partir de los 40 años o 5 años antes de la edad en la que se diagnosticó el cáncer en el familiar más joven afectado, aunque la periodicidad no esta claramente establecida. Además de esto, se aconseja el tratamiento erradicador de HP en estos pacientes, aunque no esta recomendada de forma generalizada la gastrectomía profiláctica. Se considera que se necesitan más investigaciones para definir con mayor exactitud los criterios y estrategias de manejo en pacientes con CGIF (62).

Los criterios considerados para esta entidad de acuerdo con el IGCLC están señalados en la **tabla 3** (63):

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AGPPE
Países de alta incidencia de CG:
Al menos 3 familiares con diagnóstico de CG intestinal y uno de ellos debe tener una relación de primer grado con los otros dos familiares.
Dos generaciones sucesivas deben estar afectas.
En algunos de los familiares el diagnóstico debe ser previo a los 50 años.
Países de baja incidencia de CG:
Al menos dos familiares de 1er/2º grado con CG intestinal, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
Tres o más familiares diagnosticados de CG intestinal a cualquier edad.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de CGIF

Además de estas tres entidades, existen otros síndromes hereditarios asociados con el desarrollo de CG, como son el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Lynch, el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de poliposis juvenil, el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios, el síndrome de Cowden y el síndrome de poliposis asociada a MUTYH (64).

Úlcera Gástrica:

La asociación entre el desarrollo de úlceras gástricas y el CG se debe a factores de riesgo comunes entre ellos, siendo identificada la infección por HP como la más relevante. Un estudio japonés de 1120 pacientes con diagnóstico de úlcera péptica en diferentes localizaciones y un seguimiento promedio de 3,4 años evidenció que solo aquellos con diagnóstico de úlcera gástrica presentaron un incremento en el riesgo de CG, especialmente en pacientes con infección persistente por HP (65,66).

Pólipos Gástricos:

Los pólipos gástricos pueden ser esporádicos o desarrollarse en individuos con síndromes de predisposición genética. Los más comunes son los pólipos hiperplásicos, que están asociados con gastritis y atrofia (67).

Grupo Sanguíneo:

Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar CG no cardinal proximal en individuos del grupo sanguíneo A en comparación con aquellos de grupos O, B o AB (68). Sin embargo, esta asociación estaría relacionada con genes ligados al grupo sanguíneo que aún no se han identificado. Aparte de esto, también se ha postulado que los pacientes con CG que pertenecen al grupo sanguíneo A presentan una mayor probabilidad de infección por HP (69).

Enfermedad de Menetrier:

La enfermedad de Menetrier es una gastropatía hipertrófica que condiciona un engrosamiento de la mucosa gástrica con pliegues rugosos, hipoclorhidria y pérdida de proteínas. La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida, pero se vincula con un incremento en la producción del factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y en la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (70). El riesgo de desarrollar CG en pacientes con esta entidad se considera que esta entre el 6% y el 10% (71).

Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV):

Los pacientes con IDCV pueden tener una disminución en dos o tres isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), y están afectados con trastornos en la inmunidad celular. La prevalencia varía entre 1:10,000 y 1:100,000 habitantes, Los pacientes suelen padecer de infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes (72). Se considera que estos pacientes tienen un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, CG y cáncer de piel (73).

Anemia Perniciosa:

La anemia perniciosa es trastorno autoinmune que provoca deficiencia de vitamina B12 debido a la falta de factor intrínseco gástrico, necesario para el metabolismo y absorción de dicha vitamina. Tiene una prevalencia del 0,1% a nivel de la población general, que se incrementa hasta el 1,9% en individuos mayores de 60 años. Se ha demostrado que los pacientes con anemia perniciosa tendrán un riesgo entre 2 y 6 veces mayor de desarrollar CG tipo intestinal respecto a la población general (74).

1.2.3 Lesiones premalignas

Gastritis Atrófica (GA):

La GA es un trastorno autoinmune que condiciona una atrofia progresiva del epitelio glandular, que conlleva a la pérdida de células principales y parietales. Esta causa en el paciente una situación de hipoclorhidria con aumento del pH gástrico, así como de un retraso en la regeneración del tejido gástrico dañado. Las poblaciones con alta prevalencia de GA van a tener un riesgo de CG de 5,8 veces mayor, aunque este riesgo puede variar según la localización geográfica (75). Diversos estudios han demostrado una relación significativa entre la estadificación endoscópica de la GA y el desarrollo de CG (76).

Metaplasia Intestinal (MI):

La MI es un proceso adaptativo que ocurre en respuesta a estímulos ambientales, donde las células gástricas diferenciadas se transforman en un tipo celular diferente, siendo el tipo intestinal el más común. La prevalencia de MI es mayor en pacientes ancianos, pacientes con infección por HP, fumadores y personas con algún familiar de primer grado con diagnóstico de CG. El riesgo de desarrollar CG va a variar según el tipo y la extensión de la MI, encontrándose tres subtipos (77):

- Tipo I: metaplasia intestinal/completa.
- Tipo II: metaplasia intermedia.
- Tipo III: metaplasia colónica/incompleta, siendo estas las más asociadas con el desarrollo de CG.

Se ha estimado que 1 de cada 39 pacientes con MI desarrollará un CG en un plazo de 20 años, con una incidencia anual de CG del 0,25% en los primeros 5 años tras el diagnóstico de la misma (78,79).

Displasia Gástrica:

La displasia gástrica es otro factor de riesgo importante relacionado con el desarrollo de CG. El riesgo de desarrollar CG en pacientes con displasia es de 1 de cada 19 a lo largo de 20 años. Durante los primeros 5 años tras el diagnóstico de displasia, la incidencia de CG será del 0,6% para displasia de bajo grado y del 6% para aquellos con displasia de alto grado (78,79).

1.3 Histología

Los CG pueden ser clasificados según su aspecto macroscópico o microscópico.

1.3.1 Clasificación macroscópica

El CG temprano está definido por su confinación a la mucosa y submucosa gástrica, sin considerar la afectación ganglionar locorregional. Es importante señalar que esto no implica necesariamente un estadio específico en la génesis del tumor. Se ha observado que la afectación ganglionar ocurre entre el 10% y el 20% de los casos de CG temprano, y esta incidencia se puede relacionar con la profundidad de la invasión submucosa, cuyo riesgo aumenta con el diámetro de la lesión (80).

La clasificación japonesa, conocida como EGC-JGES, categoriza los cánceres gástricos tempranos en tres tipos según los hallazgos endoscópicos (81), Figura 1:

Tipo 0-I (Prominente): Lesión polipoidea que protruye más de 3 mm sobre la superficie de la mucosa gástrica.

Tipo 0-II (Superficial, 80% de los casos):

0-IIa: Superficial elevada; lesión elevada sobre la mucosa gástrica, pero de menos de 3 mm.

0-IIb: Superficial plana; lesión que no presenta elevación ni depresión sobre la mucosa gástrica.

0-IIc: Superficial deprimida; lesión que se presenta deprimida respecto a la mucosa gástrica.

Tipo 0-III (Excavada): Lesión caracterizada por una excavación de tipo ulceroso en la mucosa gástrica.

Esta clasificación es muy relevante, ya que proporciona información crucial sobre la localización y la extensión de la enfermedad.

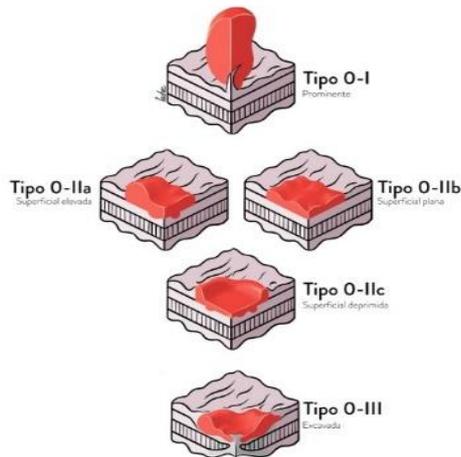


Figura 1. Clasificación EGC-JGES adaptada

En el caso de los tumores más avanzados se utiliza la clasificación de Borrmann, en la cual se condere únicamente la apariencia de la lesión, lo que permite clasificarlas en 4 grupos (82), **Figura 2:**

- Tipo I o carcinoma polipoideo
- Tipo II o carcinoma fungoide
- Tipo III o carcinoma ulcerado
- Tipo IV o carcinoma infiltrativo difuso

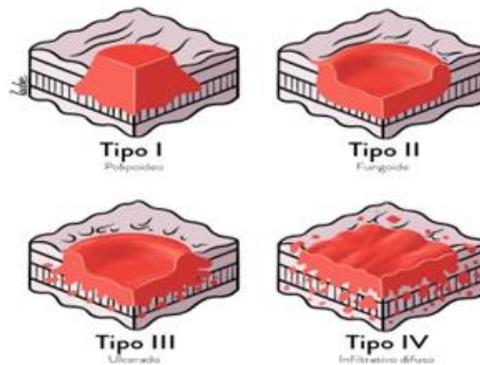


Figura 2. Adaptado de la clasificación de Borrmann

1.3.2 Clasificación microscópica

A nivel histológico, el CG tiene una gran heterogeneidad tanto a nivel tisular como citológico, que puede manifestarse con diversos patrones histológicos. Existen múltiples clasificaciones propuestas, entre ellas las de Ming (83), Goseki (84) y Carneiro (85); sin embargo, las más reconocidas son las de la Asociación Japonesa de CG (JGCA) (81), la de Nakamura (86), y en el mundo occidental, la clasificación de Lauren (87), además de la clasificación de la OMS (82).

1.3.3 Clasificación de Lauren

La clasificación de Lauren (87), establecida en 1965, permite identificar tres subtipos de CG:

- **Subtipo Intestinal** (54%): Este subtipo es el doble de frecuente en varones respecto a mujeres y está localizado fundamentalmente en el antro gástrico. Histopatológicamente, son tumores bien o moderadamente diferenciados y están caracterizados por la formación de estructuras glandulares. Suelen asociarse con gastritis crónica y su diseminación ocurre usualmente de forma hematogéna, siendo las metástasis hepáticas las más comunes en estos pacientes (88).
- **Subtipo Difuso** (32%): Este subtipo tiene una frecuencia similar en hombres y mujeres, y es diagnosticado a una edad más temprana en comparación con el subtipo intestinal. Su etiología está más relacionada con factores hereditarios y genéticos. Histológicamente, los tumores difusos son pobremente diferenciados, tienen células poco cohesivas y pobre formación glandular, además de ser altamente invasivos; y con gran frecuencia se encuentran células en anillo de sello. La principal vía de diseminación será este caso es la vía linfática, lo cual favorece metástasis peritoneales, especialmente en casos en los que haya una afectación de la serosa gástrica (89).
- **Subtipo Indeterminado** (14%): Este subtipo es considerado cuando no se identifican lesiones características de los subtipos anteriores.

La clasificación histológica de Lauren es fundamental en el contexto del CG, ya que ha demostrado su validez en numerosos estudios con claras connotaciones pronósticas, epidemiológicas y patogénicas (87).

1.3.4 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En la actualización de 2019, la OMS reconoció cinco subtipos histológicos de CG, además de describir algunas histologías raras. En la mayoría de los tumores, suele predominar un patrón específico que sirve como base para el diagnóstico histológico (82).

Adenocarcinoma Tubular: Este es el subtipo más frecuente de CG, en algunas series casi del 60-70%. Se caracteriza por la presencia de túbulos dilatados y prominentes, predominantemente con estructuras acinares. La morfología celular es variable, distinguiéndose células columnares, cuboides o aplanadas, dependiendo frecuentemente de la presencia de mucina intraluminal. También se incluye a los carcinomas tubulares pobremente diferenciados, en los cuales los túbulos son poco identificables.

Adenocarcinoma Papilar: Este es un subtipo infrecuente, se encuentra entre el 2,7-9,9% de todos los CG. Estos tumores tienen un patrón de crecimiento exofítico y son histológicamente bien diferenciados, presentando procesos papilares alargados así como células cilíndricas o cuboides unidas por una matriz de tejido conectivo fibrovascular. A pesar de su grado de diferenciación, este subtipo presenta un borde invasor y una frecuente infiltración por células inflamatorias. Está asociado con una alta frecuencia de metástasis hepáticas y un pronóstico desfavorable.

Carcinoma Pobremente Cohesivo: Este subtipo comprende entre el 20-54% de los CG, siendo más frecuente en la población japonesa. Está compuesto por células tumorales aisladas o pequeños

agregados. La presencia de células en anillo de sello es variable y puede manifestarse de varias maneras:

- a) Células con núcleo desplazado hacia la membrana celular, generando la apariencia de anillo de sello debido al citoplasma globoide y ópticamente claro.
- b) Células similares a histiocitos o linfocitos con núcleo central y escasa actividad mitótica.
- c) Células eosinófilas pequeñas con citoplasma granular prominente.
- d) Células pleomórficas con núcleos de morfología anómala.
- e) Células con notable desmoplasia, especialmente al infiltrar la submucosa o capas más profundas.

Adenocarcinoma Mucinoso: Este subtipo representa entre el 2,1-8,1% de los CG. Está caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas y grandes acumulaciones extracelulares de mucina, que constituyen más del 50% del volumen tumoral. Hay dos patrones de crecimiento: uno que muestra estructuras glandulares con epitelio columnar y mucina intersticial, y otro que presenta nidos o células aisladas rodeadas de mucina. Se ha encontrado que el patrón mutacional de este tipo tiene diferencias relevantes con el de los subtipos intestinales o difusos.

Adenocarcinoma Mixto: Tiene una frecuencia variable y oscila entre el 6-22%. Se distingue por tener dos o más componentes histológicos: uno glandular (papilar o tubular) y otro que presenta células en anillo de sello o es pobremente cohesivo. La divergencia fenotípica en este subtipo parece estar relacionada con mutaciones somáticas en el gen CDH1, limitándose a los componentes pobremente cohesivos o con células en anillo de sello. Se ha evidenciado que estos tumores tienen un peor pronóstico respecto a aquellos con un único componente (82).

1.4 Estadiaje

Los sistemas de estadificación utilizados en la práctica clínica para la toma de decisiones terapéuticas en relación al CG y al cáncer de UEG son el sistema TNM (90) y la clasificación japonesa (81).

1.4.1 Sistema TNM

El sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) vigente en la actualidad es la 8ª edición, publicada en 2017 (90). **Tabla 4 y figuras 3-5.** Es importante destacar que esta clasificación solo es aplicable a los cánceres gástricos y no incluye tumores del estroma gastrointestinal, otros sarcomas, linfomas ni tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

Algunos cambios significativos de la 8ª edición respecto a la 7ª edición, que ya han sido validados en la práctica asistencial (91), son:

1. Los cánceres que afectan a la UEG cuyo epicentro se encuentra en los 2 cm proximales al cardias (Siewert tipo I/II) se estadifican como cánceres esofágicos. Por el contrario, aquellos

con un epicentro a más de 2 cm de la unión gastroesofágica o a 2 cm de esta, pero sin tocarla, se clasificarán como cánceres gástricos.

2. La afectación ganglionar N3 se ha subdividido en N3a y N3b.
3. En la clasificación patológica, los tumores T4aN2 y T4bN0 se clasifican como estadio IIIA, cuando anteriormente eran considerados como estadio IIIB.
4. Se ha incorporado el estadiaje clínico y el post-neoadyuvancia, que se desarrollará en secciones posteriores.

T. Tumor primario. Definición T, N y M de la AJCC/UICC 8ª edición (2017)	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade lámina propia o la muscular de la mucosa o submucosa
T1a	El tumor invade lámina propia o muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la subserosa sin invadir el peritoneo visceral o estructuras adyacentes
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
T4a	Invade serosa (incluyendo peritoneo visceral)
T4b	Invade órganos o estructuras adyacentes
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
Mx	Las metástasis a distancia no se pueden valorar
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Tabla 4. Estadiaje basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

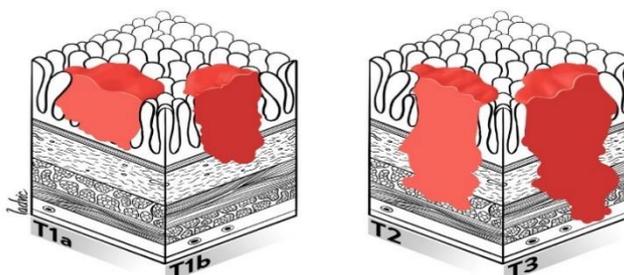


Figura 3. Categorías de la T, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

T1a está definido como un tumor que invade la lámina propia. T1b representa un tumor que invade la submucosa. T2 invade la muscular propia, mientras que T3 incluye tumores que se extienden a través de la muscular propia hasta la subserosa.

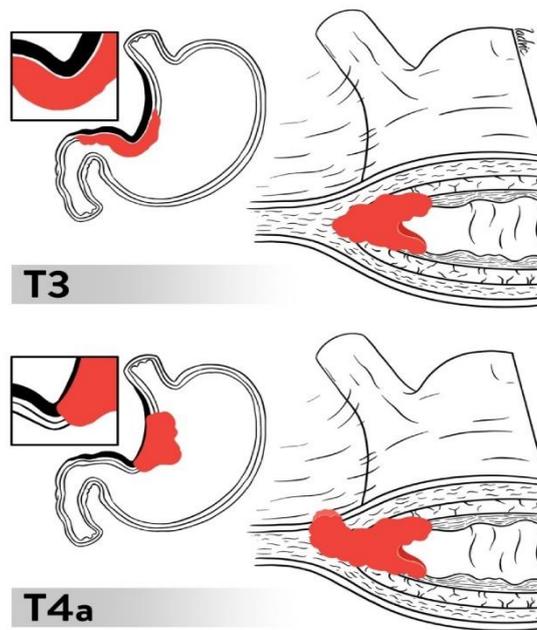


Figura 4. Categorías de la T4a, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Los tumores T3 afectan hasta la subserosa, invadiendo el omento menor, pero sin afectar a la serosa (peritoneo visceral). Los tumores T4a penetran la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes.

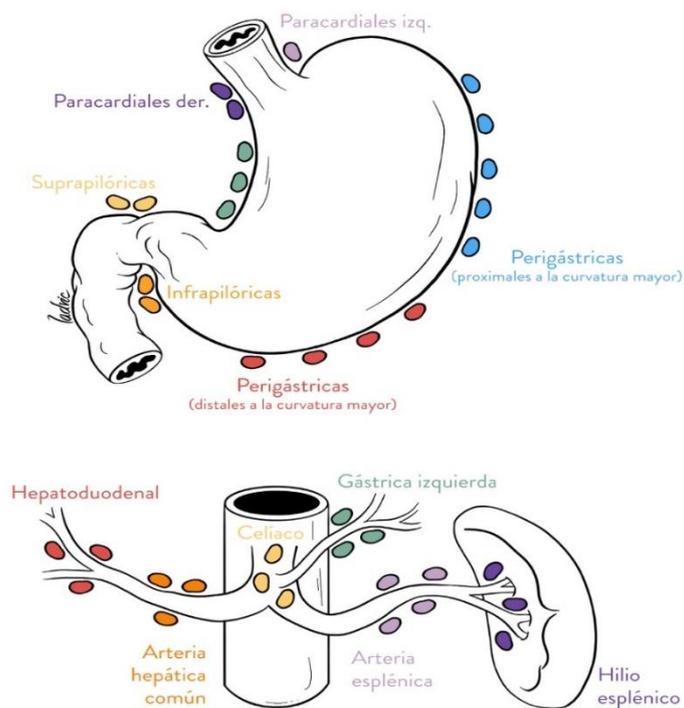


Figura 5. Representación de los ganglios regionales de estómago, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

La clasificación clínica fue incorporada por primera vez a la 8ª edición. En ella se clasifica a los CG en las categorías del TNM en base a las pruebas de imagen y no en función del examen microscópico del tumor antes de iniciar ningún tipo de tratamiento (90), **tabla 5**.

Estadio Clínico según AJCC/UICC 8ª edición (2017)			
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Estadio IIB	T3, T4a	N0	M0
Estadio III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 5. Estadiaje clínico basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

La clasificación patológica depende de los datos clínicos previos pero también de los hallazgos quirúrgicos y del estudio anatomopatológico del tumor, **Tabla 6**.

Estadio Patológico según AJCC/UICC 8ª edición (2017)						
	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
T1	Estadio IA	Estadio IB	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIB	Estadio IV
T2	Estadio IB	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IV
T3	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV
T4a	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV
T4b	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IIIC	Estadio IV

Tabla 6. Estadiaje patológico basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

La clasificación postneoadyuvancia es una incorporación de la 8ª edición. Los grupos por estadio son los mismos que en la clasificación patológica, pero la información pronóstica se presenta usando sólo los estadios de I-IV. Una de las ventajas de esta clasificación es que proporciona una mejor valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante (90), **Tabla 7**.

Estadio Post-neoadyuvancia según AJCC/UICC 8ª edición (2017)					
	N0	N1	N2	N3	M1
T1	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio II	Estadio IV
T2	Estadio I	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
T3	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio III	Estadio IV
T4a	Estadio II	Estadio III	Estadio III	Estadio III	Estadio IV
T4b	Estadio III	Estadio III	Estadio III	Estadio III	Estadio IV

Tabla 7. Estadiaje post-neoadyuvancia basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición

1.4.2 Clasificación Japonesa

La Clasificación Japonesa del CG (JCGC) fue desarrollada por cirujanos japoneses con el propósito de estandarizar y homogenizar el manejo del CG. En la última edición de esta clasificación (81), se incorporaron importantes actualizaciones, siendo las principales:

- Adopción de la 7ª edición del sistema TNM: La integración de este sistema proporciona un marco consistente para evaluar el avance de la enfermedad, garantizando uniformidad en el diagnóstico y tratamiento del CG.

- Simplificación de las definiciones de los tipos de linfadenectomía: Esta modificación busca facilitar la comprensión y aplicación de las técnicas quirúrgicas en la práctica clínica.

La clasificación clínica se basa en las pruebas y evaluaciones realizadas antes del tratamiento quirúrgico, lo que permite determinar la idoneidad de la cirugía. Esta clasificación es esencial para la selección del tratamiento y para evaluar las opciones terapéuticas disponibles.

Por otro lado, la clasificación patológica se deriva de la clasificación clínica, pero se complementa o se modifica mediante la información obtenida del examen de la pieza quirúrgica. Esta clasificación no solo ayuda a decidir sobre la necesidad de tratamientos adicionales, sino que también proporciona información pronóstica valiosa.

Como se había mencionado, uno de los principales cambios en la estadificación del CG en la 8ª edición del TNM y la 15ª edición de la JGCA es la separación de la afectación ganglionar N3 en dos subcategorías: N3a y N3b. Esta diferenciación proporciona una evaluación más precisa sobre el grado de afectación de los ganglios linfáticos. La 8ª edición del TNM ha sido validada, mostrando una mayor capacidad pronóstica en comparación con la 7ª edición, especialmente en pacientes a los que se les habían resecado más de 15 ganglios (92). Otro cambio significativo entre las clasificaciones es la separación del estadiaje clínico y patológico, lo que permite una evaluación más efectiva y detallada de la enfermedad.

1.5 Clasificación molecular

El enfoque clásico para la clasificación del CG se basa en la morfología, estableciendo dos sistemas reconocidos: la clasificación de Lauren, que divide los tumores en subtipos difusos e intestinales (87), y la clasificación de la OMS, que los subdivide en subtipos papilar, tubular, mucinoso, pobremente cohesivo y otras histologías mixtas (82). Esta clasificación morfológica resalta la complejidad biológica del CG, evidenciada por su heterogeneidad en características epidemiológicas, etiopatogénicas, comportamiento clínico y respuestas a tratamientos entre los diferentes subtipos histológicos.

Con el avance en las técnicas de estudio molecular, como la secuenciación de ADN y ARN, la secuenciación completa del exoma (WES), el análisis de variación en el número de copias (CNV), y los estudios de perfiles de metilación de ADN, se han creado clasificaciones moleculares que ofrecen una perspectiva más compleja que las clasificaciones histológicas tradicionales (93).

En 2011, Tan et al. describieron dos subtipos de CG basándose en análisis de expresión génica de 37 líneas celulares de CG, identificando el subtipo intestinal genómico (G-INT) y el subtipo difuso genómico (G-DIF) (94). Estos subtipos mostraron marcadas diferencias en sus patrones de expresión génica y en las rutas biológicas asociadas. Posteriormente, estos subtipos fueron validados en un estudio que incluyó a 521 pacientes de cuatro cohortes independientes, la mayoría de ellos asiáticos. Aunque estos subtipos, denominados intrínsecos, están parcialmente relacionados con la clasificación de Lauren, el grado de concordancia entre la clasificación histológica y la clasificación intrínseca fue de solo un 64%. El subtipo G-INT está asociado con la sobreexpresión de genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos y proteínas implicadas en la adhesión celular, como la fucosiltransferasa-2, galectina-4 y

cadherina-17. En contraste, el subtipo G-DIF mostró enriquecimiento en genes vinculados a la proliferación celular, como la aurora kinasa B, así como genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos, como la elongasa de ácidos grasos 5 (94).

Los estudios in vitro revelaron que las líneas celulares del subtipo G-DIF eran más sensibles al cisplatino, mientras que las de subtipo G-INT mostraban mayor sensibilidad al 5-Fluorouracilo (5-FU) y al oxaliplatino. Además, los pacientes con el subtipo G-DIF presentaron un pronóstico más desfavorable en comparación con aquellos con el subtipo G-INT, a pesar de ser diagnosticados en el mismo estadio (94).

En 2011, un grupo liderado por Shah et al. del Memorial Sloan Kettering Cancer Center se planteó definir el perfil genómico del CG, clasificándolo en tres subtipos: proximal no-difuso, difuso y distal no-difuso (95). Uno de los genes destacados en este estudio fue PLA2G2A, que mostró una sobreexpresión 7 veces mayor en el subtipo proximal no-difuso en comparación con el CG difuso, y 12 veces mayor en el subtipo distal no-difuso frente al difuso. La expresión elevada de esta fosfolipasa se identificó como un factor pronóstico, indicando que los tumores con alta expresión de PLA2G2A presentan mejor supervivencia y menor frecuencia de metástasis (96).

Además, otro gen relevante fue el PSCA (antígeno de células madre prostáticas), que presentó una expresión reducida en el subtipo proximal no-difuso. Este polimorfismo ya se había relacionado previamente como un factor de riesgo para el desarrollo de CG difuso en la población japonesa (97).

Posteriormente, en 2013, Lei et al. publicaron otra clasificación molecular de CG que demostró ser significativa tanto a nivel biológico como terapéutico (98). Este estudio comparó patrones de expresión génica en 248 pacientes con diagnóstico de CG de dos cohortes diferentes, identificando tres subtipos:

- **Subtipo Proliferativo:** Tiene alta frecuencia de mutaciones en el gen TP53 y se asocia en un 73,6% con el subtipo intestinal de Lauren. Tiene el peor pronóstico y menores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP).

- **Subtipo Metabólico:** Presenta baja frecuencia de mutaciones en TP53 y está relacionado con la expresión de genes metabólicos. Se asocia en un 53,6% con el subtipo intestinal de Lauren y los pacientes muestran mayor sensibilidad al tratamiento con 5-Fluorouracilo.

- **Subtipo Mesenquimal:** También con baja frecuencia de mutaciones en TP53, sobreexpresa genes relacionados con la adhesión celular. Está vinculado en un 58,2% con el subtipo difuso de Lauren y es sensible a inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR (98).

A finales de 2014, la red de investigación de El Atlas del Genoma del cáncer (TCGA) publicó la clasificación molecular de CG más completa, con una nueva manera estratificar a los pacientes con CG y los ensayos clínicos con terapias dirigidas. Para ello, se analizaron muestras de tejido fresco de 295 pacientes con CG que no habían recibido ningún tipo de tratamiento previamente. Como referencia para la detección de mutaciones somáticas en el tejido tumoral se utilizaron muestras de ADN obtenidas de sangre y de mucosa gástrica sana (99).

Las muestras fueron caracterizadas utilizando 6 plataformas de estudios moleculares: análisis de CNV somáticas, WES, estudios de perfiles de metilación de ADN, secuenciación de ARN mensajero (ARNm),

secuenciación de microARN y arrays de proteínas en fase reversa, completando el estudio en las 6 plataformas en el 77% de los tumores. También se realizó secuenciación para la determinación de la expresión de genes reparadores en todas las muestras y secuenciación genómica completa en 107 muestras pareadas de tumor y línea germinal. Basándose en ello se propuso una clasificación de CG en 4 subtipos: tumores con positividad para VEB, tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI), tumores con estabilidad genómica (GS) y tumores con inestabilidad cromosómica (CIN), representados en la **Figura 6** (99).

- **Tumores con positividad para VEB:** Este subtipo es el menos común, representando el 8,8% de los casos. Suele localizarse en el fundus o cuerpo gástrico (62%) y afecta mayormente a varones (81%). Se caracteriza por una alta incidencia de infección por el VEB, con mutaciones frecuentes en PI3KCA y marcada hipermetilación del ADN. Otras mutaciones relevantes incluyen ARID1A (55%) y BCOR (23%), además de amplificaciones en JAK2 y ERBB2, con sobreexpresión de PD-L1/2. Este subtipo es consecuencia directa de la infección por VEB, con nueve genes virales identificados, como BARF0, BARF1, BcLF1, BHRF1, BLLF1, BRLF1, BZLF1, EBNA1, y la proteína de membrana latente 2A, algunos con potencial oncogénico. Además, se observó una fuerte relación con el fenotipo de metilación de islotes de CpG (CIMP), lo que diferencia a este subtipo del MSI. Las muestras positivas para VEB muestran hipermetilación del promotor de CDKN2A y ausencia de hipermetilación de MLH1, una característica propia de los tumores MSI relacionados con CIMP (100,101).

- **Tumores con MSI:** Este subtipo es el segundo más frecuente (21,7%) y afecta ligeramente más a mujeres, con un diagnóstico a una edad mediana de 72 años. Su localización principal es la región antral del estómago. Está asociado con la infección por HP y la metaplasia intestinal. Tanto los tumores con VEB positivos como los de MSI muestran una intensa infiltración linfocítica reactiva. La inestabilidad de microsatélites en este subtipo se debe principalmente a la metilación del promotor de MLH1. Tiene una alta frecuencia de mutaciones en genes como PI3KCA, EGFR, ERBB2 y ERBB3, aunque no se observan mutaciones en BRAF V600E, típicas del cáncer colorrectal con MSI. También se han reportado mutaciones de desplazamiento en el marco de lectura en genes supresores de tumores, lo que provoca su inactivación. Este subtipo presenta además una alta expresión de PD-L1 (101).

- **Tumores con GS:** Este subtipo es poco frecuente, representando el 19,7%, y afecta principalmente a pacientes más jóvenes, con una edad mediana de diagnóstico de 59 años. Está asociado con el subtipo difuso según la clasificación de Lauren. Los tumores GS exhiben una alta expresión de moléculas involucradas en la adhesión celular y la angiogénesis, con mutaciones recurrentes en CDH1 y RHOA. Las mutaciones en CDH1 pueden estar relacionadas con el síndrome de CG difuso hereditario. Las mutaciones en RHOA, presentes en un 15% de los casos, son casi exclusivas de este subtipo y están vinculadas a la motilidad y contractilidad celular, activando STAT3 para promover la tumorigénesis. También se observan fusiones entre CLDN18 y ARHGAP, asociadas con la adhesión y movilidad celular, siendo mutuamente excluyentes con las mutaciones mencionadas (101)

- **Tumores con CIN:** Este es el subtipo más frecuente, representando el 49,8%, y se localiza mayoritariamente en la unión gastroesofágica o cardias (65%). Se asocia con el subtipo intestinal de la clasificación de Lauren. Los tumores CIN presentan una marcada aneuploidía y activación de la vía RTK/RAS. Las mutaciones más comunes incluyen amplificaciones en ERBB2 (24%), KRAS/NRAS

(18%), y mutaciones en EGFR (10%), ERBB3 (8%), FGFR2 (8%) y MET (8%). Además, presentan una alta frecuencia de mutaciones en TP53 (73%) y amplificaciones en genes reguladores del ciclo celular como CCNE1 y CCND1. Estos hallazgos son importantes clínicamente, pues pueden ofrecer alternativas terapéuticas efectivas. Estudios retrospectivos muestran que los tumores CIN se benefician más de quimio y radioterapia, mientras que los GS son los que menos responden a este tratamiento (102).

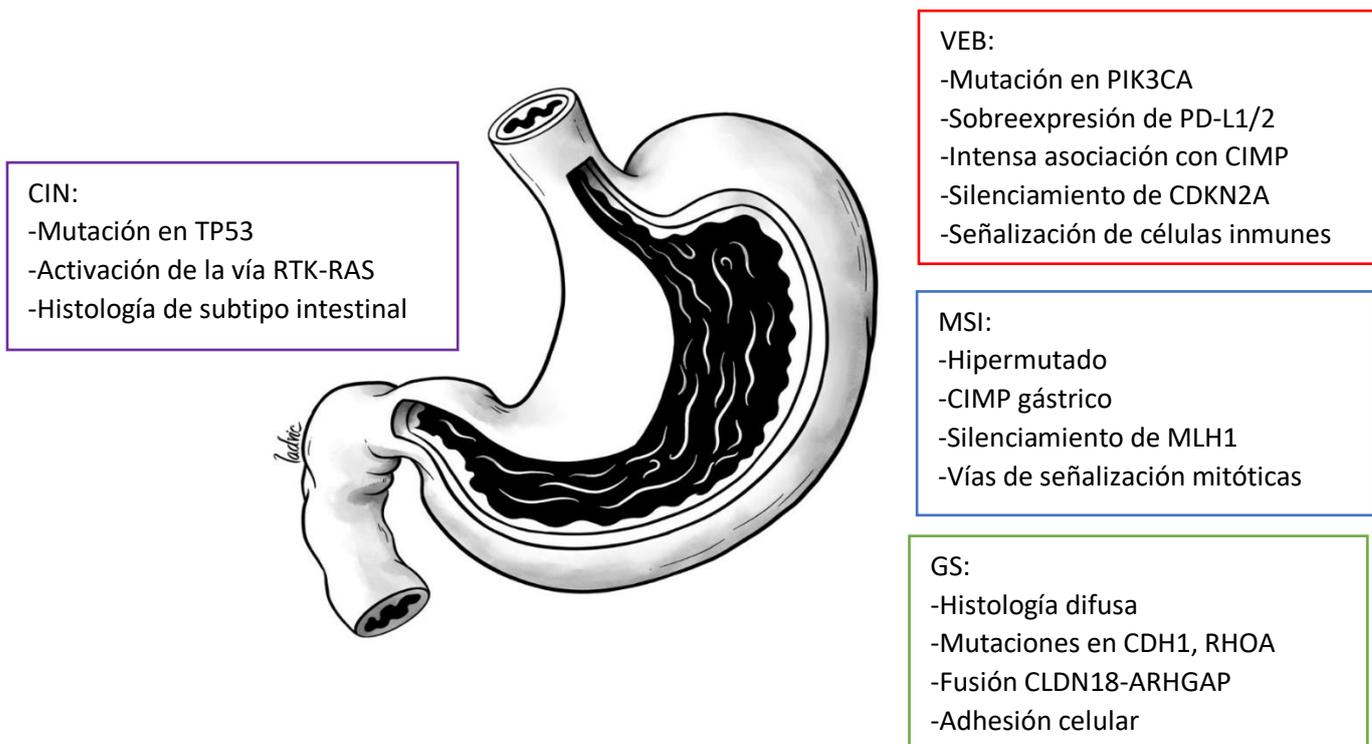


Figura 6. Principales características de los 4 subtipos moleculares de CG. Adaptado de: TCGA Research Network

En 2015, Cristescu y colaboradores propusieron una nueva clasificación del CG basada en el análisis de 300 pacientes operados en el Samsung Medical Center de Seúl. Este estudio incluyó evaluaciones de la expresión génica, secuenciación completa del genoma y análisis del número de copias mediante matrices. El Grupo Asiático de Investigación del Cáncer (ACRG) identificó subtipos moleculares clínicamente relevantes, con el objetivo de capturar la heterogeneidad del CG y ofrecer información útil para la práctica clínica. Como resultado, se establecieron cuatro subgrupos: el subtipo MSI (inestabilidad de microsatélites), el subtipo con estabilidad de microsatélites y transición epitelio-mesénquima (MSS/EMT), el subtipo con estabilidad de microsatélites y epitelial con TP53 intacto (MSS/TP53+), y el subtipo con estabilidad de microsatélites y epitelial con pérdida de TP53 (MSS/TP53). Las características específicas de estos subtipos se encuentran resumidas en la **Tabla 8** (103).

Subtipo	MSI	MSS/EMT	MSS/TP53+	MSS/TP53-
Frecuencia	22.7%	15.3%	26.3%	35.7%
Demografía		Diagnóstico a edad + temprana	+ frec. en varones	+ frec. en varones
Histología	Tipo intestinal >60%	Tipo difuso >80%	Tipo intestinal	Tipo intestinal
Características clínicas	Localización antral Estadios I/II	Estadios III/IV	Infección frecuente por VEB	
Alteraciones moleculares	-Silenciamiento del gen MLH1 -Mutaciones en ARID1A, mTOR, KRAS, PI3KCA, ALK, PTEN -Sobreexpresión de PD-L1 -Infiltración por células T	-Pérdida de expresión de CDH1 -Nº bajo de mutaciones -Mutaciones en PI3KCA E542K y E545K -Pérdida de adhesión celular, angiogénesis y motilidad	-Mutaciones en APC, ARID1A, KRAS, PI3KCA y SMAD4	-Alta tasa de mutaciones en TP53 (60%) y RHOA -Amplificaciones focales en ERBB2, EGFR, CCNE1, CCND1, MDM2, ROBO2, GATA6 y MYC
Patrón de recidiva	Metástasis hepáticas	Metástasis peritoneales		Metástasis hepáticas
Pronóstico	Mejor pronóstico	Peor pronóstico	2º mejor pronóstico	3er mejor pronóstico

Tabla 8. Principales características de los principales subtipos moleculares propuestos por la ACRG (103)

Un aspecto destacado de la clasificación del ACRG es que los cuatro subgrupos moleculares mostraron una clara relación con la supervivencia de los pacientes. Estos resultados han sido validados en tres estudios de cohortes independientes, incluyendo la del TCGA. El análisis combinado de supervivencia con los datos de las cuatro cohortes reveló una asociación significativa entre los subtipos del ACRG y la supervivencia (ver **Figura 7**). Sin embargo, es relevante señalar que al aplicar los subtipos del TCGA en la cohorte del ACRG, no se observaron diferencias en la supervivencia (103)

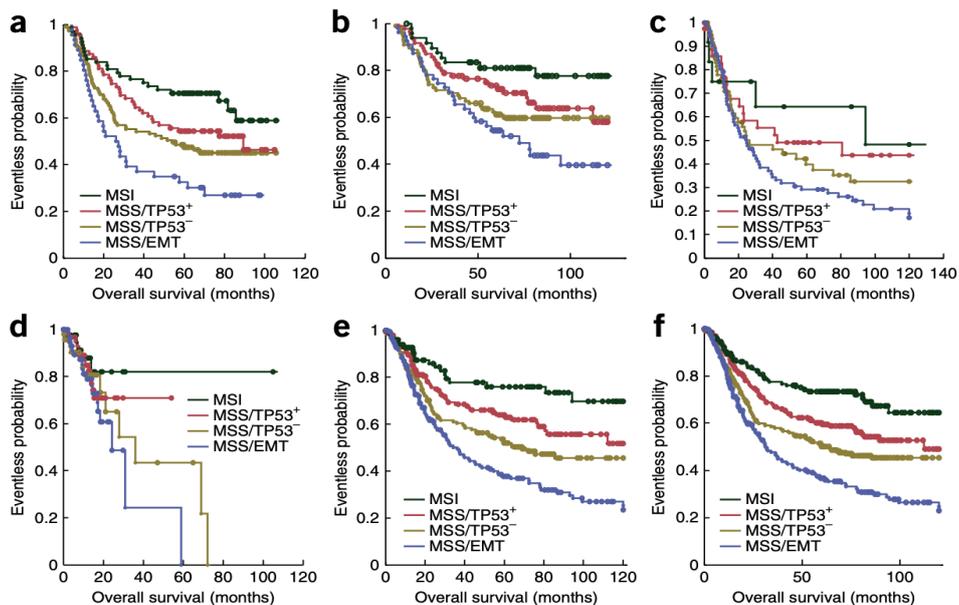


Figura 7. Asociación entre los subtipos moleculares del ACRG y la supervivencia.

A) Supervivencia global (SG) de los subtipos moleculares del ACRG en la cohorte de CG del ACRG ($p<0,001$).

B) SG de los subtipos moleculares en la cohorte independiente SMC-2 ($n=277$), con una prueba COX para tendencias que mostró una $p<0,001$.

C) SG en la cohorte independiente de Singapur (GSE15459, $n=200$), con una $p<0,001$ según la prueba COX para tendencias.

D) SG en la cohorte independiente del TCGA ($n=205$), también con una $p<0,001$ en la prueba COX para tendencias.

E) Datos combinados de las cohortes del TCGA y SMC-2, con $p<0,001$ en los tests COX y log-rank.

F) Datos combinados de las cuatro cohortes, con $p<0,001$ en los mismos tests.

1.6 El oncogén HER2/NEU

El oncogén HER2/neu forma parte de la superfamilia de receptores en la membrana plasmática que tienen actividad tirosina quinasa intrínseca, incluyendo los receptores EGFR (HER1), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Este oncogén fue identificado inicialmente por una mutación en neuroblastomas inducidos químicamente en roedores, lo que llevó a su denominación con el sufijo "neu" (104)

Posteriormente, se vinculó a la patogénesis del cáncer de mama, evidenciando su papel como oncogén en el desarrollo de algunos tipos de cáncer (105,106).

En humanos, el receptor HER2 está presente en tejidos normales, pero sobreexpresado y/o amplificado en tejidos tumorales, afectando entre un 15-25% de los cánceres de mama dependiendo de raza y geografía (106). Esta sobreexpresión está asociada con menor SG y SLP, así como mayor afectación ganglionar e invasión vascular (107). Además de en cáncer de mama, la amplificación de HER2 también se ha observado en cánceres primarios de colon (108), vejiga (109), ovario (110), endometrio (111), pulmón (112), cérvix (113), cabeza y cuello (114), esófago (115) y estómago (116). Sin embargo, los tratamientos biológicos anti-HER2 están aprobados solamente para cáncer de mama y gástrico. En cáncer de mama, estos agentes han mostrado eficacia tanto en monoterapia como en combinación con QT, y en diversas etapas de la enfermedad (117). Para el CG, trastuzumab se indica en primera línea con QT, mientras que trastuzumab deruxtecan ha demostrado eficacia en segunda línea (118,119). En cáncer de colon, varios ensayos clínicos de fase II han mostrado resultados positivos, y algunos ensayos en fase III están en marcha (120).

El receptor HER2 posee un dominio extracelular donde se une el ligando, y un dominio intracelular que exhibe actividad tirosina quinasa. Para que ocurra la transducción de señales, es necesaria la dimerización de los receptores en la superficie celular, que puede ser heterodimerización (entre diferentes miembros de la familia) o homodimerización (entre dos receptores HER iguales). Los miembros incluyen EGFR, HER3 y HER4, que se unen a al menos 11 ligandos conocidos, facilitando la dimerización. La heterodimerización entre HER2 y HER3 resulta en una señalización mitogénica intracelular más intensa. HER2 regula varios procesos celulares, como angiogénesis, proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, invasión y metástasis. Los dímeros de la familia ErbB activan

dos vías vitales para la supervivencia celular: la vía de las MAP-quinasas (MAPK) y la vía de PI3K-AKT-mTOR (121) (**Figura 8**).

La activación de la vía MAPK resulta en la transcripción de genes que promueven la proliferación celular, diferenciación y angiogénesis. Esta vía inicia con factores de crecimiento que activan los receptores tirosina quinasa; los mediadores citosólicos iniciales son las GTPasas de la familia RAS (como HRAS, KRAS y NRAS), que al unirse y defosforilar moléculas de GTP sufren un cambio conformacional que les permite interactuar con otras proteínas. RAF, una proteína serina-treonina quinasa, actúa como efector de RAS y abarca variantes como ARAF, BRAF y CRAF. Cuando BRAF es activada por RAS, activa a MEK que a su vez activa a ERK1/2, que luego se transloca al núcleo para iniciar los efectos previamente descritos (122).

Las vías de señalización clave activadas por los dímeros de la familia ErbB incluyen la vía MAPK, que promueve la proliferación celular, y la vía PI3K-AKT-mTOR, que facilita la supervivencia de las células tumorales (123).

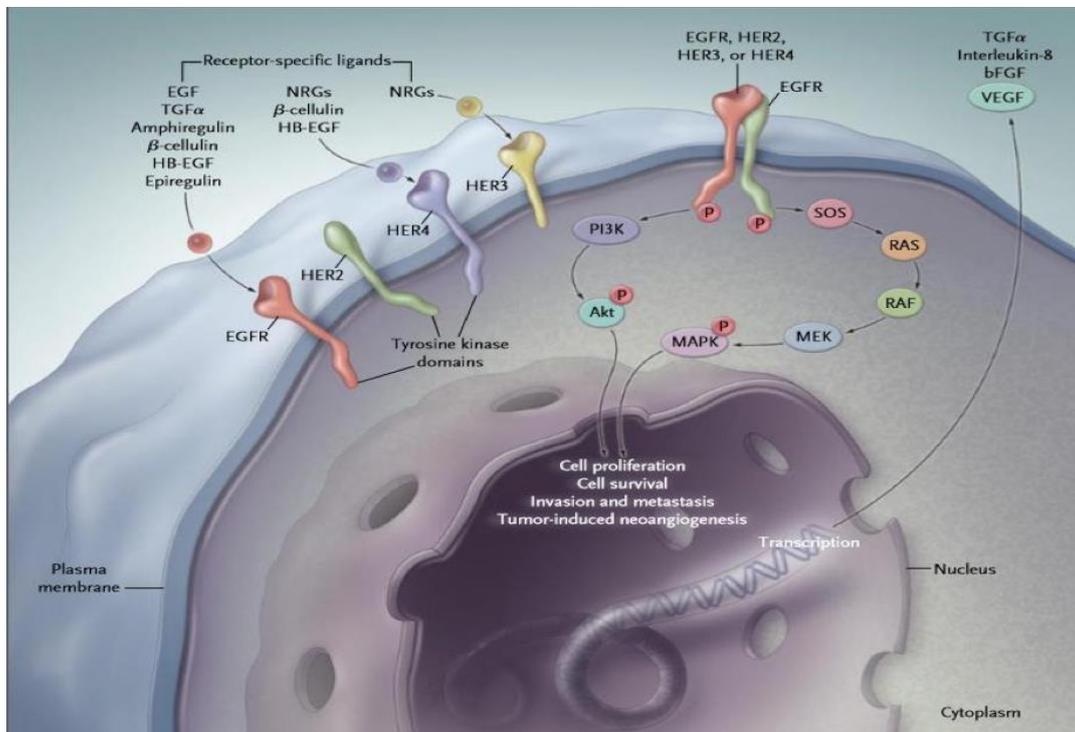


Figura 8. Vías de señalización clave activadas por los dímeros de la familia ErbB, adaptado de Ciardiello et al

Varios estudios han demostrado que la vía de las MAP-quinasas está involucrada en la regulación de la motilidad celular tanto en epitelios normales como en CG. También juega un papel crucial en los procesos de invasión y metástasis, que incluyen motilidad, adhesión y desensamblaje de puntos de adherencia focal, regulados por EGFR y activados a través de la vía de las MAPK (123,124). Es importante señalar que HER2 puede activarse de manera aberrante por mutaciones espontáneas en su secuencia. La forma truncada de HER2, conocida como p95HER2, puede formarse por proteólisis del dominio extracelular o por la traducción del ARNm que codifica la parte interna del receptor. Este receptor se encuentra constitutivamente activado en su dominio quinasa y retiene la capacidad de

dimerizar con otros miembros de la familia HER, pero es resistente a Trastuzumab por carecer del sitio de unión (125).

La vía de señalización de PI3K-AKT-mTOR es clave para la supervivencia celular y la señalización antiapoptótica. La desregulación de esta vía es una de las alteraciones más comunes en neoplasias humanas y se considera esencial para el desarrollo tumoral (123).

Se activa mediante la estimulación del dominio tirosina quinasa del receptor que, al ser fosforilado, atrae al dominio SH2 de PI3K. PI3K es una proteína heterodímera compuesta por una subunidad reguladora (p85) y una subunidad catalítica (p110). Los genes PIK3R1, PIK3R2 y PIK3R3 codifican las diversas isoformas de p85, mientras que PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD codifican las isoenzimas p110 α , p110 β , y p110 δ , respectivamente. Estas isoformas pueden sufrir mutaciones somáticas que llevan a la hiperactivación constitutiva de la vía. También puede ser activada a través de RTK como HER2, que interactúan con p85 directa o indirectamente. Igualmente, se ha documentado una activación alternativa a través de RAS, dado el cross-talk entre ambas vías. Cuando p85 se une al fosfato del receptor, genera un cambio en p110 que interactúa con fosfoinositol bifosfato (PIP2), lo que lleva a su fosforilación y producción de fosfoinositol trifosfato (PIP3). PIP3, a su vez, fosforila AKT y mTOR (1 y 2), activando el metabolismo, favoreciendo la resistencia a apoptosis, aumentando la motilidad celular y promoviendo la angiogénesis y progresión del ciclo celular. Entre los mecanismos de escape se incluyen mutaciones activadoras de PI3K y la pérdida de función de PTEN, que podrían activar la vía independientemente del estado de los receptores ErbB (123).

Se recomienda evaluar el estatus HER2 en todos los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico o de la UEG que presenten enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica. La obtención de tejido tumoral mediante endoscopia debe incluir varias muestras, recomendándose al menos entre 6-8. Las guías clínicas sugieren que el estudio de sobreexpresión de HER2 se realice mediante inmunohistoquímica (IHQ), utilizando un sistema de puntuación modificado con cuatro niveles (Hofmann), como se empleó en el estudio ToGA (118).

La positividad se define tomando como punto de corte la tinción de la proteína en la membrana en al menos el 10% de las células tumorales invasivas en las piezas quirúrgicas, a diferencia del 30% en el cáncer de mama, y omitiendo este punto de corte en las biopsias (**Tabla 9**) (126).

Un resultado de 0 o 1+ se considera negativo; 2+ es equívoco y 3+ es positivo. La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) se usa para confirmar resultados equívocos por IHQ (2+). Los resultados de FISH se expresan como la relación entre el número de copias del gen HER2 y el número de centrómeros del cromosoma 17 (CEP17) en al menos 20 células tumorales. Un ratio HER2:CEP17 \geq 2,0 se considera positivo, mientras que < 2 se considera negativo. La asociación de IHQ 2+ con FISH positivo confirma la sobreexpresión de HER2 (127).

Score	Pieza quirúrgica	Biopsia	Sobreexpresión HER2
0	Sin reactividad o sin reactividad de membrana en <10% células tumorales	Sin reactividad o sin reactividad de membrana en las células tumorales	Negativo
1+	Reactividad de membrana débil o apenas perceptible en ≥10% de células tumorales; las células reaccionan sólo en parte de su membrana.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana débil o apenas perceptible independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Negativo
2+	Reactividad de membrana completa, basolateral o lateral de débil a moderada en ≥10% de células tumorales.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana completa, basolateral o lateral, de débil a moderada, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Equívoco
3+	Reactividad de membrana completa, basolateral o lateral fuerte en ≥10% de células tumorales.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana completa, basolateral o lateral fuerte, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

Tabla 9. Sistema de puntuación de Hofmann para interpretación de la sobreexpresión de HER2 mediante IHQ

La sobreexpresión de HER2 en CG se define como una inmunohistoquímica (IHQ) de 3 cruces o IHQ de 2 cruces positiva por FISH. Las tasas de sobreexpresión y amplificación de HER2 en CG incluyen entre 9-23% y 12-27%, respectivamente, y varían con el subtipo de Lauren, el grado de diferenciación y la localización tumoral, siendo más común en el subtipo intestinal que en el difuso, y en tumores moderadamente diferenciados en comparación con los pobremente diferenciados (128). En el estudio fase III ToGA, en el que se examinó el efecto de Trastuzumab añadido a QT, las tasas de positividad fueron del 32,2%, 21,4%, 31,8% y 6,1% en pacientes con adenocarcinoma de UEG, gástrico, histología intestinal y difusa o mixta, respectivamente (129).

Los mecanismos de resistencia a la terapia anti-HER2 son cruciales y se han identificado varias causas. La pérdida de sobreexpresión de HER2 durante el tratamiento es común, evidenciada en estudios de biopsias pareadas donde se observó la disminución de la expresión de HER2 tras la progresión, como se mostró en el estudio observacional GASTHER3 (130,131).

Las mutaciones adquiridas en HER2 también contribuyen a la resistencia, ocurriendo en la porción central del dominio quinasa, manteniendo el receptor en una conformación activa que provoca resistencia a la terapia anti-HER2 (132).

Además, los heterodímeros de HER2 con otros receptores tirosina quinasa, como EGFR y HER3, pueden activar vías de señalización que favorecen la resistencia, especialmente en presencia de la sobreexpresión de estos receptores (121,133,134).

La heterogeneidad de HER2, incluyendo variaciones en la expresión de la proteína y alteraciones en el número de copias del gen, presenta desafíos para el tratamiento. En CG HER2 positivo, la heterogeneidad intratumoral se documenta entre un 45-79% por IHQ y 23-54% por FISH (135,136).

Las discrepancias en la expresión de HER2 entre tumores primarios y metastásicos también contribuyen a la falla en la terapia anti-HER2, con un estudio que muestra diferencias de hasta un 20% en la expresión entre el tumor primario y las metástasis distantes (137).

Finalmente, la unión de fármacos anti-HER2 como Trastuzumab y Pertuzumab al dominio extracelular de HER2 resulta en la internalización y degradación del receptor, mientras que Lapatinib actúa como un inhibidor de la tirosina quinasa al unirse al sitio de unión de ATP en el dominio tirosina quinasa, bloqueando la activación de HER2 (138).

Además, se han descrito vías de señalización alternativas que pueden provocar resistencia, como la vía HGF/MET y la vía TGF- β /ZEB2 (139,140).

En el contexto del microambiente inmune tumoral, se ha observado que el sistema inmune puede influir en la respuesta a los tratamientos con Trastuzumab y Pertuzumab, siendo el estudio fase II de NeoSphere un ejemplo significativo en el que se asoció la baja expresión de marcadores inmunes a un mejor beneficio del tratamiento (141).

Un caso relevante es el estudio fase III KEYNOTE-811, que evaluó Pembrolizumab frente a placebo en combinación con Trastuzumab y QT en pacientes con CG avanzado, mostrando resultados positivos (142).

En cuanto al papel pronóstico y predictivo de HER2 en CG, a diferencia del cáncer de mama, su relevancia pronóstica no está completamente establecida, con algunos estudios asociando HER2 con un mal pronóstico (128) y otros sin demostrar su valor pronóstico independiente (143). Actualmente, su principal aplicación clínica radica en la selección de pacientes con tumores avanzados para la terapia anti-HER2.

1.7 Tratamiento del CG

El tratamiento del CG y CEG se debe basar en el manejo multidisciplinar de los pacientes con la intención de optimizar los resultados terapéuticos en cada uno de los estadios tumorales mencionados. Esto se logra mediante un racional uso de las herramientas terapéuticas disponibles en la actualidad, a saber la combinación de cirugía, tratamientos sistémicos, radioterapia y técnicas ablativas, todas ellas ya contempladas en las guías de tratamiento de referencia a nivel mundial (11,144–152).

1.7.1 Tratamiento de la enfermedad localizada/locorregional resecable

1.7.1.1 Cirugía

El tratamiento curativo para el CG se basa en la resección quirúrgica, con todas las secuelas que conlleva en la mayoría de pacientes (153,154). Sin embargo, es importante destacar que un porcentaje considerable de pacientes, incluso aquellos en etapas tempranas de la enfermedad, experimenta recaídas después de la cirugía. Por esta razón, se considera que las modalidades de tratamiento que combinan tratamientos sistémicos como la QT son el estándar en el manejo de esta enfermedad (155).

Todas las guías de consenso subrayan que los pacientes en centros con bajo volumen de casos de CG deben ser referidos a unidades de referencia que posean experiencia, ya que la subespecialización de los cirujanos en el tratamiento de estos casos es un factor determinante en la supervivencia de los pacientes (147,149).

Los tumores irresecables son considerados como aquellos que invaden estructuras complejas, como la cabeza del páncreas, el hilio hepático, el mesocolon transversal o grandes vasos sanguíneos, como la arteria mesentérica o la aorta. La extensión de la resección quirúrgica está dictada por el estadio preoperatorio (144).

En el estadio IA, los tumores son susceptibles de resección endoscópica si cumplen ciertos criterios a saber: ser bien o moderadamente diferenciados, tener un tamaño menor o igual de 2 cm, estar confinados a la mucosa, no presentar ulceración, ser de histología intestinal, y no mostrar afectación ganglionar ni infiltración linfovascular. Los tumores que no cumplen con estas características requerirán de una cirugía que incluya siempre una disección ganglionar limitada a los ganglios perigástricos (144,147,149,156).

Para los estadios IB-III, se recomienda realizar una gastrectomía radical, aunque en algunos casos se podría considerar una gastrectomía subtotal si se obtiene en la pieza quirúrgica un margen proximal de al menos 5 cm (o 8 cm en tumores difusos) entre el tumor y la UEG . Esta opción ha mostrado resultados comparables a la gastrectomía total, pero con menores complicaciones posoperatorias (153,156,157). La extensión de la disección ganglionar sigue siendo un tema controvertido, aunque generalmente se aconseja resecar al menos 15 ganglios, dado que algunos estudios sugieren que la supervivencia tras la gastrectomía en diferentes estadios podría correlacionarse con el número de ganglios analizados (11,157).

La linfadenectomía se clasifica comúnmente en D1, que implica la extirpación de los ganglios linfáticos perigástricos, y D2, que abarca no solo los ganglios perigástricos, sino también aquellos situados a lo largo de las arterias gástricas izquierdas, hepáticas y esplénicas comunes, así como el hilio esplénico y el tronco celíaco. Esta última puede asociarse con procedimientos quirúrgicos más amplios como la pancreatectomía y la esplenectomía. Sin embargo, también existe también una linfadenectomía D2 modificada que no incluye la pancreatectomía ni la esplenectomía. Estudios observacionales y ensayos aleatorios realizados en Asia han demostrado que la linfadenectomía D2 está asociada con una mayor SG en comparación con la D1, por lo que en la actualidad esta establecida como el enfoque estándar en varios países asiáticos (153,157,158).

Sin embargo, la linfadenectomía D2 no ha demostrado un aumento en la SG en otros estudios realizados fundamentalmente en países occidentales. Como muestra de ello tenemos un estudio holandés (159), otro británico (157) y un tercero italiano (160). No obstante, en el seguimiento a largo plazo (15 años) del estudio holandés se observó que la linfadenectomía D2 estaba asociada con menor tasa de recidivas locorregionales y menor mortalidad relacionada con el cáncer, aunque esto también se asoció con un incremento moderado en la morbilidad posoperatoria (153).

Aunque este tema sigue generando controversia, actualmente, en países occidentales, se considera la linfadenectomía D2 modificada como la técnica estándar, lo que ha resultado en una disminución de la morbilidad y mortalidad perioperatorias según algunos estudios (11,144,149).

1.7.1.2 QT perioperatoria

Con la intención de mejorar los resultados obtenidos solo con cirugía, se ha estudiado la asociación de tratamiento sistémico oncológico, quimioterapia (QT) a estos procedimientos quirúrgicos. Dos estudios fase III han demostrado un beneficio significativo en términos de SG en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG resecable que recibieron QT perioperatoria (161,162).

El más relevante de estos estudios es el estudio MAGIC, que incluyó a 503 pacientes con CG en estadios II-III, quienes fueron aleatorizados para recibir solo tratamiento quirúrgico o cirugía combinada con QT perioperatoria basada en epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (ECF), administrando tres ciclos antes y tres ciclos después de la cirugía. Un 86% de los pacientes en el grupo de QT completaron el tratamiento preoperatorio, mientras que solo un 42% logró completarlo en el postoperatorio. Las tasas de complicaciones postoperatorias (46%) y la mortalidad a los 30 días (6%) fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG fueron significativamente mayores en el grupo que recibió QT (161).

En un análisis post hoc enfocado en tumores con MSI, se observó un efecto pronóstico positivo en pacientes tratados solo con cirugía, y un efecto negativo en aquellos que recibieron QT perioperatoria. Los pacientes sometidos solo a cirugía con MSI presentaron una SG no alcanzada en comparación a 20.5 meses para aquellos sin MSI (HR: 0,42; IC 95%: 0,15-1,15; $p = 0,09$). En contraste, los pacientes tratados con cirugía y QT presentaron una SG de 9.6 meses si tenían MSI frente a 19.5 meses en aquellos sin MSI (HR: 2,18; IC 95%: 1,08-4,42; $p = 0,03$) (163)

El segundo ensayo fase III, el ACCORD-07 (FNLCC/FFCD 9703), mostró resultados similares. Incluyó a 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, aleatorizados para recibir tratamiento quirúrgico con o sin QT perioperatoria (2-3 ciclos pre y 3-4 poscirugía) (162). Un 87% completó la QT preoperatoria, pero solo el 50% logró finalizar completamente el tratamiento. Los pacientes en el brazo experimental alcanzaron tasas más altas de resecciones completas (R0) y mejores resultados en términos de SLE y SG. Los resultados de estos estudios respaldan el beneficio de la QT perioperatoria en pacientes con disección ganglionar limitada (D0 o D1), aunque no contaron con poder estadístico suficiente para evaluar una linfadenectomía D2 (161,162). En ambos estudios, la decisión sobre la linfadenectomía dependió del equipo quirúrgico. En el estudio MAGIC, la tasa de linfadenectomía D2 fue del 27,9% en el grupo de QT perioperatoria y del 30,3% en el grupo de cirugía (162).

El estudio europeo fase III EORTC 40954 (164) fue diseñado para evaluar la QT preoperatoria de manera exclusiva en pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado del estómago y de la UEG (Siewert I y II en estadios III y IV, cM0). En este ensayo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir QT preoperatoria basada en cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) más cirugía, frente a cirugía por sí sola. Aunque se incluyeron 144 pacientes, el estudio fue cerrado prematuramente debido a un bajo reclutamiento. La tasa de resección R0 fue significativamente mayor con la QT neoadyuvante (81,9% vs. 66,7%; $p = 0,036$), aunque no se observaron diferencias en la SG (64,62 vs. 53,53 meses; HR: 0,84; $p = 0,466$). Esto puede atribuirse al bajo poder estadístico del estudio para detectar un impacto en la SG o a que los pacientes que no recibieron QT gozaban de un mejor pronóstico gracias a la calidad quirúrgica, incluyendo una mayor frecuencia de linfadenectomías D2 (161,162,164).

Varios metaanálisis recientes, que incluyen estos y otros estudios, concluyeron que la QT perioperatoria o neoadyuvante proporciona un beneficio estadísticamente significativo en términos de resección tumoral completa, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG, sin un aumento significativo en las tasas de toxicidad de grados 3-4, complicaciones o mortalidad postoperatoria. El esquema de QT perioperatoria más recomendado y que actualmente es de referencia, se basa en los resultados del ensayo de fase II-III FLOT4-AIO, que comparó un triplete de docetaxel, oxaliplatino, leucovorin y 5-FU (FLOT), administrando cuatro ciclos pre y cuatro post cirugía, con un triplete de ECF/X, que consiste de tres ciclos pre y tres post cirugía (165). Este ensayo incluyó 716 pacientes con adenocarcinoma de esófago distal (24%), gástrico (44%) y UEG (32%). Un 93% en el grupo FLOT y 90% en el ECF/X completaron el tratamiento preoperatorio; sin embargo, solo un 46% del grupo FLOT y un 37% del ECF/X completaron el tratamiento postoperatorio. Por lo tanto, menos de la mitad de los pacientes completaron la QT adyuvante en ambos grupos. Las tasas de respuestas completas patológicas fueron 16% para FLOT frente a 6% para ECF/X ($p = 0.02$). En el grupo FLOT, se observó una mayor proporción de resecciones R0, y una mediana de SLE y SG de 50 meses (38,33-no alcanzado) frente a 35 meses (27,35-46,26) para ECF/X (HR: 0,77; IC 95%: 0,63-0,94) (165).

La toxicidad grave fue comparable en ambos grupos, así como el número de muertes por toxicidad (dos pacientes (<1%) en cada grupo). Las toxicidades de grado 3 o 4 incluyeron náuseas (16% vs. 7%), vómitos (8% vs. 2%), eventos tromboembólicos (6% vs. 3%) y anemia (6% vs. 3%), todas más comunes en el grupo ECF/X. En contraste, las infecciones (9% vs. 18%), neutropenia (39% vs. 51%), diarrea (4% vs. 10%) y neuropatía (2% vs. 7%) fueron más frecuentes en el grupo FLOT. Además de esto, dos ensayos clínicos asiáticos confirmaron la superioridad de la QT perioperatoria sobre la QT adyuvante en pacientes con CG localmente avanzado sometidos a gastrectomía D2 (166,167)

Uno de estos es el estudio de fase III PRODIGY (NCT01515748) que aleatorizó a 530 pacientes con adenocarcinoma gástrico T2-3/N+ y T4 a recibir tratamiento prequirúrgico con docetaxel, oxaliplatino y S-1 (se le ha llamado esquema DOS) administrado durante 3 ciclos, seguido de cirugía y tratamiento complementario con S-1 durante un año ($n=266$), o a cirugía y tratamiento con S-1 durante un año ($n=264$). El objetivo principal de este estudio era la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años, la cual fue superior en el grupo experimental, con un 66,3% frente a 60,2% del grupo que solo recibió cirugía (HR 0,7; IC 95%: 0,52-0,95; $p=0,023$), aunque los datos maduros de SG todavía no están disponibles (166).

En el estudio fase III RESOLVE, se aleatorizaron 1094 pacientes con adenocarcinoma gástrico T4a/N+ o T4bNx a recibir tres tratamientos: A) QT complementaria con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), por 8 ciclos (6 meses), B) QT complementaria con S1OX, 8 ciclos, y C) S1OX preoperatorio (3 ciclos) seguido de S1OX adyuvante (5 ciclos) y 3 ciclos de S1 en monoterapia. El objetivo principal era la SLE a los 3 años, la cual fue superior en el grupo C con un 59,4% comparado con 51,1% del grupo A y 56,5% del grupo B (HR 0,79; IC 95%: 0,61-0,97; $p=0,028$), sin diferencias significativas entre los grupos A y B. El tratamiento con S1OX perioperatorio mostró resultados clínicos superiores frente a XELOX adyuvante en pacientes con CG localmente avanzado que se sometieron a gastrectomía D2, mientras que S1OX adyuvante no mostró inferioridad en comparación con XELOX adyuvante. Estos estudios reafirmaron la superioridad de la QT perioperatoria sobre la QT adyuvante, tal como se evidenció en los estudios europeos MAGIC y FLOT4-AIO (167).

En cuanto a pacientes con sobreexpresión de HER2, el estudio español de fase II NEOHX incluyó a pacientes con CG y UEG HER2+ y evaluó la eficacia de capecitabina, oxaliplatino y trastuzumab perioperatorio (XELOX-Trastuzumab) (168). Con una mediana de seguimiento de 24,1 meses, la SLE a 18 meses fue del 71% (IC 95%, 53-83%), y tras 102 meses, la mediana de SG fue de 79,9 meses, con una SG a 5 años del 58% (IC 95%, 40-73%). Este estudio confirmó la actividad de Trastuzumab en combinación con XELOX en el contexto perioperatorio, aunque no se dispone de un estudio fase III que respalde estos hallazgos (168).

El estudio internacional de fase II INNOVATION investiga el beneficio de añadir fármacos dirigidos a HER2 (Trastuzumab solo o combinando Trastuzumab + Pertuzumab) a la QT perioperatoria en pacientes con CG HER2+ localizado. Los brazos de tratamiento incluyen un estándar, que utiliza esquemas de QT como FLOT, XELOX o FOLFOX en Europa, o cisplatino con capecitabina en Asia, y dos brazos experimentales que combinan Trastuzumab con la QT estándar, además de un tercer brazo que añade Pembrolizumab (169).

Basándose en los estudios mencionados, en Europa se ha establecido que la QT perioperatoria con 4 ciclos de FLOT, tanto antes como después de la cirugía, es el estándar de tratamiento para pacientes con adenocarcinoma de UEG o gástrico localmente avanzado, aunque cualquier combinación que incluya un derivado de fluoropirimidina y platino es aceptable para aquellos no aptos para un esquema basado en docetaxel (165). El uso de fármacos dirigidos a HER2 en este contexto permanece como un área de investigación y no está de momento incluido en las guías terapéuticas (149).

1.7.1.3 Quimiorradioterapia (QRT) adyuvante

El estudio americano Intergroup SWOG 9008/INT-0116 analizó el impacto de la QRT adyuvante con 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo y leucovorín, diseñado de acuerdo al esquema McDonald, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG en estadios IB-IV M0 (según la clasificación AJCC de 1998) que habían sido resecados completamente (170). Se aleatorizaron un total de 556 pacientes a recibir solo tratamiento quirúrgico (n = 275) o cirugía seguida de QRT adyuvante (n = 281). Se exigía siempre una resección quirúrgica R0, recomendándose preferiblemente una linfadenectomía D2. El tratamiento con QRT adyuvante mostró una mejora significativa en la tasa de recidiva local (19% frente a 29%), en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a tres años (48% versus 31%; HR: 1,52; IC del 95%: 1,23-1,86; p < 0,001) y en la SG (36 meses frente a 27 meses; HR: 1,35; IC del 95%: 1,09-1,66; p = 0,005). Con un seguimiento mediano de más de diez años, el beneficio en SLE (27 meses frente a 19 meses; HR: 1,51; IC del 95%: 1,25-1,83; p < 0,001) y SG (35 meses frente a 27 meses; HR: 1,32; IC del 95%: 1,10-1,60; p = 0,0046) se mantuvo (171). Sin embargo, se puso en duda el beneficio en los subtipos difusos según se menciona en guías actualizadas (147).

Solo el 10% de los pacientes recibió resección D2, comparado con el 54% y el 36% con linfadenectomía D0 y D1, respectivamente. Esto sugiere que la QRT postoperatoria podría compensar los efectos de una cirugía subóptima (147).

Estos resultados han establecido la QRT adyuvante como el estándar de tratamiento para pacientes con CG o de UEG completamente resecado que no han recibido terapia preoperatoria. Este enfoque

es común en América, a pesar de que no está tan aceptado en Europa debido a su toxicidad, la incertidumbre sobre su beneficio en ciertos subgrupos y problemas metodológicos relacionados con la calidad de la cirugía (165).

Este hallazgo fue respaldado por otros estudios, como el holandés D1/D2, donde la QRT postoperatoria redujo la tasa de recidiva local en pacientes con linfadenectomía D1 (2% versus 8% en los grupos de QRT postcirugía y tratamiento quirúrgico exclusivo, respectivamente; $p = 0,001$), aunque no afectó el pronóstico en aquellos con linfadenectomía D2 (154). Cabe destacar que la alta toxicidad de grado 3-4, tanto hematológica como gastrointestinal, permitió que solo un 64% de los pacientes completara el tratamiento con QRT adyuvante, reportando un 1% de muertes por toxicidad. En el estudio fase III CALGB 80101, la QT posoperatoria con ECF vs. 5-FU-leucovorín antes y después de RT concomitante con 5-FU fue mejor tolerada pero no mejoró la SG a 5 años, 44% en ambos brazos, ni la SLE a 5 años, 37 vs. 39%; $p = 0,94$, respectivamente (172).

En la práctica actual, es común sustituir el 5-FU en bolus del esquema McDonald por regímenes basados en 5-FU en infusión continua o capecitabina concomitante con radioterapia en este contexto. La dosis habitual de RT continúa siendo de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy, cuyo volumen diana comprende el lecho quirúrgico con el remanente gástrico si está presente, la anastomosis y las cadenas ganglionares de drenaje (173).

En el estudio coreano de fase III ARTIST, se comparó la QT adyuvante con XP (capecitabina y cisplatino) frente a la QRT adyuvante con el mismo esquema (dos ciclos de XP seguidos de QRT y dos ciclos más de XP) en 458 pacientes con cáncer en estadios IB-IV M0 que se sometieron a linfadenectomía D2. Sin embargo, no se confirmaron ventajas significativas de la QRT. Con un seguimiento mediano de siete años, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (73% vs. 67%; HR: 0,74; IC 95%: 0,52-1,05; $p = 0,09$) ni en la SG (75% vs. 73%; HR 0,13; IC 95%: 0,77-1,65; $p = 0,53$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar, la adición de radioterapia a la QT adyuvante mostró una mejora en la SLE (SLE a tres años de 77.5% vs. 72%; HR: 0,7; IC 95%: 0,49-0,99; $p = 0,036$) en los grupos de QRT y QT, respectivamente (174).

El estudio de fase III ARTIST 2 (NCT01761461) evalúa la QT adyuvante (S1 durante un año o S1 y oxaliplatino (SOX) durante 6 meses) frente a la QRT postoperatoria (dos ciclos de SOX seguidos de S1 y radioterapia, y cuatro ciclos más de SOX) en pacientes con cáncer N+ que se sometieron a linfadenectomía D2. Con un seguimiento mediano de 37 meses y un 30% de eventos, este estudio resultó negativo en su objetivo principal de SLE, lo que sumado al bajo reclutamiento llevó a su interrupción (175).

Finalmente, en el análisis retrospectivo del estudio INT-0116 (171), se sugiere que el uso de la QRT adyuvante tras una resección R1 mejora significativamente la tasa de recidiva local y la SG, hallazgo respaldado por otras series retrospectivas (176).

En conclusión, basándose en los ensayos de fase III disponibles, la combinación de QT (5-FU) y RT adyuvante, según el esquema de McDonald, podría ser una alternativa en pacientes que han tenido una cirugía subóptima (170).

1.7.1.4 QT adyuvante

Un metaanálisis publicado en 2010, que incluyó un total de 17 ensayos clínicos aleatorizados con 3,838 pacientes, confirmó el beneficio de la QT adyuvante en SG (HR: 0,82; IC del 95%: 0,76-0,90; $p < 0,001$) y SLE (HR: 0,82; IC del 95%: 0,75-0,90; $p < 0,001$) (177). La SG a 5 años mostró un beneficio absoluto cercano al 6% con QT en todos los subgrupos analizados (55,3% vs. 49,6%; HR: 0,82; IC 95%: 0,76-0,90; $p < 0,001$). Un segundo metaanálisis de Cochrane, que incluyó 34 estudios con 7,824 pacientes, reportó resultados similares, evidenciando que la QT adyuvante brinda beneficios significativos tanto en SLE (HR: 0,79; IC 95%: 0,72-0,87) como en SG (HR: 0,85; IC 95%: 0,80-0,90) (178).

Dos grandes estudios asiáticos de fase III, ACTS-GC y CLASSIC, confirmaron el beneficio en SG de la QT adyuvante en pacientes sometidos a linfadenectomía D2, apoyando así los resultados del brazo con QT adyuvante S1OX en el estudio ARTIST 2 (175,179–182).

El estudio japonés ACTS-GC incluyó pacientes con diagnóstico de CG en estadios II-III tratados con cirugía R0 y linfadenectomía D2 para recibir S1 adyuvante durante un año frente a cirugía sola, encontrando que la tasa de SG y SLE a 5 años fue significativamente superior en el grupo de QT adyuvante (180).

En el estudio CLASSIC, los pacientes con CG en estadios II-III B, tratados con linfadenectomía D2 y un mínimo de 15 ganglios resecaados, fueron aleatorizados a cirugía sola o a QT adyuvante con el esquema XELOX (181). La QT mostró beneficios tanto en SLE como en SG (182). Estos resultados respaldan el uso de QT adyuvante tras cirugía curativa con linfadenectomía D2, estableciéndolo como tratamiento estándar en países asiáticos. Un análisis post hoc del estudio CLASSIC reveló un efecto pronóstico positivo para la inestabilidad de microsatélites (MSI) (HR: 0,30; IC 95%: 0,12-0,73; $p = 0,008$) y la expresión de PD-L1 (HR: 0,71; IC 95%: 0,51-0,99; $p = 0,044$) (183). La QT adyuvante mejoró la SLE en el grupo con estabilidad de microsatélites (MSS) (SLE a 5 años: 66,8% vs. 54,1%; $p = 0,002$) y no mostró beneficios en el grupo con MSI (SLE a 5 años: 83,9% vs. 85,7%; $p = 0,931$). En el grupo MSS, los pacientes sin expresión de PD-L1 se beneficiaron de la QT adyuvante, mientras que aquellos con expresión de PD-L1 no presentaron este beneficio (183).

El ensayo de fase III japonés SAMIT evaluó el beneficio potencial de la quimioterapia secuencial en 1,495 pacientes con cáncer en estadios T4a-T4b tratados con linfadenectomía D2. Ni los enfoques secuenciales (S1-paclitaxel, UFT-paclitaxel) ni el tratamiento con UFT en monoterapia lograron mejorar la SLE en comparación con S1 adyuvante (184).

1.7.2 Tratamiento de la enfermedad locorregional irresecable y metastásica

Como se ha mencionado, a pesar de la aceptación de que la enfermedad irresecable o metastásica en el CG sigue siendo una entidad incurable, resultados de supervivencia que exceden los 2 años después de la QT se ha informado en grandes estudios retrospectivos, con referencia estado funcional implicado como el único predictor independiente de supervivencia (185–187)

En general, en pacientes con enfermedad avanzada, no se suele recomendar la resección del tumor primario, excepto en pacientes muy seleccionados tras una buena respuesta al tratamiento sistémico (187).

Los factores pronósticos negativos incluyen la presencia de dos o más sitios metastásicos, la ubicación de la metástasis (hepática o peritoneal) e hipoalbuminemia. Además, la detección precoz y la paliación de enfermedad metastásica (con QT, radioterapia, gastrectomía o cirugía sin resección) en pacientes con adecuado estado general, también puede mejorar su calidad de vida (QoL), proporcionando alivio sintomático y reducir las complicaciones relacionadas con el tumor, además de una potencial prolongación de la supervivencia al reducir la carga tumoral general (188).

En cuanto a los tumores localmente avanzados irresecables de la UEG, la QRT radical tanto a nivel primario como a nivel de enfermedad oligometastásica, podría ser una alternativa, asumiendo la similitud con el adenocarcinoma de esófago distal, incluso como terapia de rescate tras tratamientos previos (189–191).

La incurabilidad del CG en estadio avanzado esta relacionada con la existencia de tumores micrometastásicos residuales después del tratamiento. Hasta la mitad de todos los pacientes con CG metastásico presentarán síntomas severos, como obstrucción gastrointestinal, sangrado y perforación gástrica que pueden requerir de cirugía. La utilidad de la resección gástrica paliativa y otros procedimientos no reseccionales en este contexto es un tema de controversia (192–194).

El beneficio de la cirugía de las metástasis en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado no está bien establecido por la ausencia de ensayos clínicos fase 3 que confirmen su beneficio. Los criterios de selección de pacientes tampoco están establecidos ni el momento en el que deba llevarse a cabo. Por ello, en la actualidad no se encuentra incluida como terapia standard en las guías de tratamiento de práctica clínica (192,195).

El adenocarcinoma esofágico y el gástrico constituyen neoplasias agresivas tanto clínica como biológicamente. Un 35% de los nuevos diagnósticos corresponden a un estadio IV y hasta un 50% de los estadios I-III recurren tras una cirugía con intención curativa. La tasa de supervivencia a 5 años de los estadios avanzados es de un 0-7% con una mediana de supervivencia sin tratamiento de 3-4 meses, y con tratamiento (QT) en torno a 11 meses. A pesar de la ausencia de ensayos clínicos fase III que confirmen la eficacia de la cirugía de metástasis, un 5-10% de los pacientes con CG avanzado se someten a dicha intervención (192).

Existen diversas series y estudios retrospectivos que han analizado la SGen pacientes intervenidos de las metástasis. Uno de los más interesantes es un metaanálisis del 2015, en el cual se revisaron 16 estudios retrospectivos con un total de 1712 pacientes (76% con metástasis hepáticas, 16% con metástasis peritoneales y un 7% con metástasis ganglionares). Se objetivó que la cirugía de metástasis se asociaba a un aumento de la SG al año (riesgo relativo (RR) 0,52 - IC 95%: 0,43-0,62), a los tres años (RR 0,75 - IC 95%: 0,67-0,83) y a los cinco años (RR 0,82 - IC 95%: 0,74-0,91). Aunque en este metaanálisis no se hace referencia a la cirugía de metástasis pulmonares, en la literatura también aparecen estudios relacionados con la misma (196).

Un análisis retrospectivo publicado el 2016 de 10 pacientes pertenecientes a un centro de Japón, se objetivó una tasa de SG a los tres años del 30%, mientras que una revisión de casos llevado a cabo por cirujanos estadounidenses publicada el 2010 detectó una mediana de SG de 29 meses tras la cirugía de metástasis con una tasa de SG a los 5 años del 33%, superior a la reportada en series de solo QT para la enfermedad avanzada (197).

En el congreso europeo de oncología (ESMO) 2021 se presentaron los datos preliminares del ensayo de fase 2 GASTRIPEC-1 que comparó QT vs cirugía y QT en dos muestras de 53 pacientes con CG estadio IV (extensión peritoneal). No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero a los 2, 3 y 4 años casi un 20% seguían vivos en el grupo de cirugía de metástasis frente a un 0% en el de solo QT lo que muestra que existe un grupo pequeño de pacientes que se beneficia de esta actitud (198). A pesar de todo lo anterior, la cirugía de metástasis no es un tratamiento cuya indicación sea extensible a todos los pacientes con adenocarcinoma esófagogástrico pues diversos factores pronósticos conocidos (situación funcional del paciente (ECOG), histología tumoral, cirugía del tumor primario, etc...) pueden influir en la toma de decisiones (145,199,200). Especialmente controvertida es la cirugía de metástasis en tumores de histología difusa de Lauren que suele asociarse con metástasis peritoneales en pacientes jóvenes, mala respuesta a QT y corta supervivencia (201).

Se han publicado algunas series en la que se evidenciaban supervivencias prolongadas en pacientes seleccionados sometidos a metastasectomía hepática y pulmonar y a extirpación quirúrgica de tumores de Krukenberg o de metástasis peritoneales (202–204).

En el registro nacional AGAMENON, del que forman parte nuestros pacientes, 92 pacientes (5%) se sometieron a cirugía de metástasis, de peritoneo (29%), hígado (24%) y adenopatías a distancia (11%). La SG fue de 16,7 meses para pacientes con cirugía de metástasis (IC 95%, 12,5-22,4) asociándose la metastasectomía con un incremento de la SG, HR: 0,70 (IC 95%, 0,53-0,92; p (Holm-Bonferroni) = 0,0473). La SLE a 1 y 3 años en cirugía R0 fue de 58% y 65%, respectivamente. El beneficio de la cirugía de metástasis no estuvo influenciado por el grado histológico ni por el subtipo de Lauren, pero sí se confirmó un mayor beneficio de las metastasectomías en tumores HER2+ tratados con Trastuzumab en primera línea (205).

Los resultados de estudios asiáticos han resultado contradictorios sobre el papel de la cirugía. Mientras el estudio fase III REGATTA estableció que la gastrectomía en pacientes con afectación metastásica limitada no mejoraba supervivencia (206), otros estudios fase III avalaron el papel de la cirugía citorrreductora e HIPEC en pacientes con metástasis peritoneales seleccionadas (207).

Una serie francesa con 159 pacientes objetivó una SG con la cirugía e HIPEC de 9,2 meses, con una SG a 5 años del 13% en todos los pacientes y del 23% para aquellos con una cirugía citorrreductora completa (208).

Actualmente, no se pueden recomendar estas técnicas fuera de ensayos clínicos al carecer de la evidencia suficiente.

En el contexto del tratamiento sistémico oncológico con intención paliativa, se aplica el mismo enfoque para pacientes con buen estado general según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) y cuya reserva funcional ha sido diagnosticada con CG o CEG localmente avanzado irresecable y/o metastásico. En este caso, se ha demostrado que el tratamiento quimioterápico mejora la SG y la calidad de vida en comparación con el mejor cuidado de soporte disponible. La SG estimada es de 3 a 4 meses sin QT, 6 a 7 meses con monoquimioterapia y 7 a 12 meses con poliquimioterapia (**Figura 9**) (147).

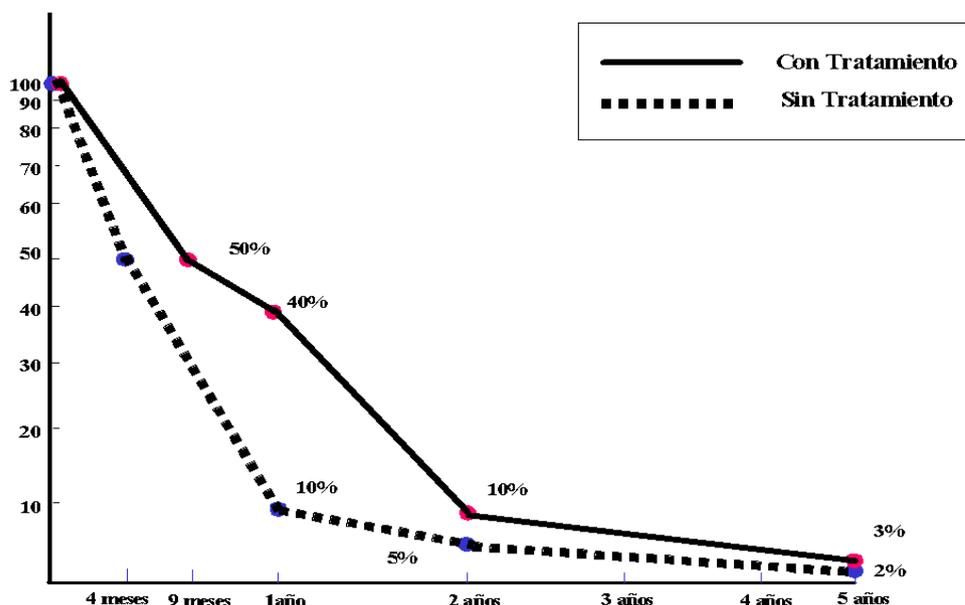


Figura 9. Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin QT

1.7.2.1 Primera línea de tratamiento sistémico

Diferentes estudios en la última década han demostrado que las combinaciones de segunda generación que utilizan dobles de fluoropirimidina (5-FU, capecitabina, S1) y sales de platino (cisplatino u oxaliplatino), junto con tripletes que incluyen epirubicina, han mostrado tasas de respuesta que oscilan entre el 30% y el 34%, con una SLP de 4 a 6 meses y una de 7 a 9 meses. Además, se han implementado varios esquemas de tratamiento como DCF, ECX, EOX, FLOT, FOLFOX, FOLFIRI, IFL, XELOX y sus variantes, aunque aún no existe un esquema estándar clásico establecido para el CG HER2 negativo (11,144,148,149).

El estudio fase III REAL-2 evaluó la eficacia de capecitabina y oxaliplatino como alternativas al 5-FU y cisplatino, comparando cuatro esquemas; sin embargo, en todas las combinaciones se incluyó epirubicina, lo que dificultó determinar si las antraciclinas realmente aportaban beneficios a la combinación. Las tasas de respuesta y la SLE no mostraron diferencias significativas entre los distintos esquemas analizados (Tabla 10) (209).

Comparación 2x2	SG 1 año (IC del 95%)	SG (meses)	HR (IC del 95%)
ECF n=263	37,7% (31,8-43,6)	9,9 m	1
EOF n=245	40,4% (34,2-46,5)	9,3 m	0,95 (0,79-1,15)
ECX n=250	40,8% (34,7-46,9)	9,9 m	0,92 (0,76-1,11)
EOX n=244	46,8% (40,4-52,9)	11,2 m	0,80 (0,65-0,97)

Tabla 10. SG con los distintos esquemas de QT del estudio REAL-2

E: epirubicina; C: cisplatino; F: 5FU; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; O: oxaliplatino; SG: SG; X: capecitabina.

La no inferioridad del doblete XELOX frente al triplete con antraciclinas EOX en el tratamiento de primera línea para el CG metastásico fue confirmada por el ensayo clínico fase III chino EXELOX, donde

se observó una SLP de 5 meses para XELOX frente a 5,5 meses para EOX (HR: 0,98; IC 95%: 0,81-1,20; p de no inferioridad = 0,0028). Además, la toxicidad de grado 3-4 fue mayor en el grupo EOX, alcanzando el 72.5% frente al 42.2% en el brazo de XELOX (p = 0,001), lo que también resultó en un mayor detrimento en la calidad de vida en el grupo del triplete (210).

El análisis de datos de la práctica clínica del registro AGAMENON incluyó 1002 pacientes, de los cuales 653 fueron tratados con un doblete de platino y 5-FU, mientras que 349 recibieron un triplete basado en epirubicina. Las características basales de los pacientes fueron homogéneas, y tras ajustar los datos mediante el método de propensity score matching, se concluyó que los tripletes que incluían antraciclinas no eran más eficaces que los dobletes de fluoropirimidina y platino. No se encontraron diferencias significativas en tasa de respuesta (ORR), SLP ni SG (80). La SG para los tripletes con epirubicina fue de 10,5 meses (IC 95%: 9,70-12,30) versus 9.9 meses para los dobletes de platino y fluoropirimidina (IC 95%: 9,2-11,4); HR: 0,91 (IC 95%: 0,76-1,08; p = 0,226) (**Figura 10**) (211).

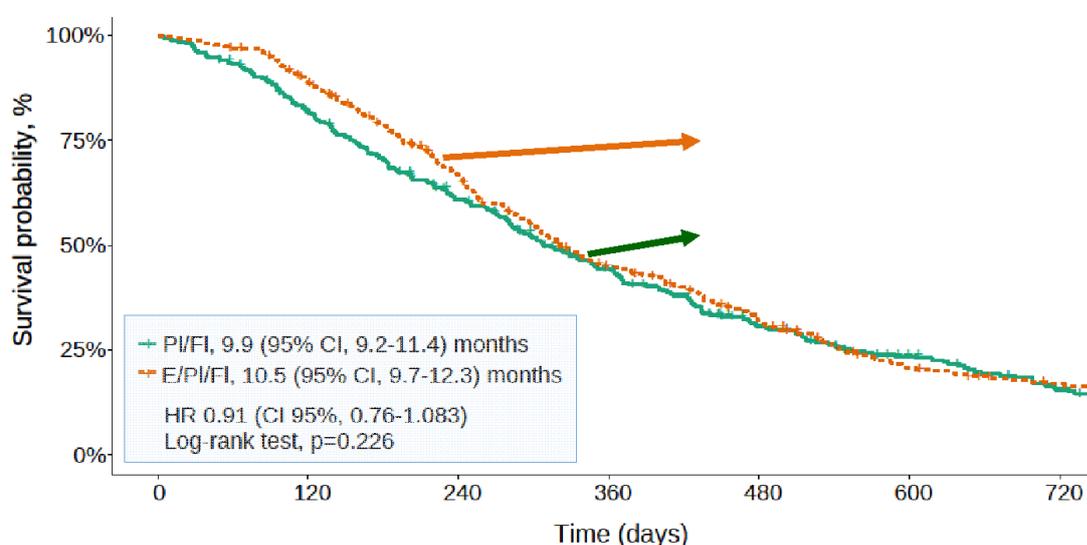


Figura 10. Curva Kaplan Meier de supervivencia para QT basada en tripletes con antraciclinas versus dobletes de platino y fluoropirimidina

A pesar de los resultados del estudio REAL-2, el uso de antraciclinas sigue siendo un tema controvertido, considerando que el uso de tripletes con taxanos se presenta como una alternativa, fundamentado en los resultados del estudio fase II-III V325 (212). En este estudio, el esquema DCF administrado de manera trisemanal mostró ser superior al esquema de CF en diversas métricas, incluyendo una ORR que fue del 37% comparado con el 25% (p = 0,01), la SLP que alcanzó los 5,6 meses en DCF contra 3,7 meses en CF (HR: 1,47; IC 95%: 1,19-1,82; p = 0,02), y la SG que fue de 9,2 meses con DCF frente a 8,6 meses con CF (HR: 1,29; IC 95%: 1,00-1,60; p = 0,02). Sin embargo, es importante señalar que este beneficio se logra a costa de una severa toxicidad de grado 3-4, que se reportó en el 69% de los pacientes en el grupo DCF, en comparación con un 59% en el grupo CF. En pacientes mayores de 65 años, este beneficio es cuestionable, dado que se ha observado una tasa especialmente alta de infecciones graves (grado 3-4) de hasta un 20% (212)

Se han evaluado diversas modificaciones al esquema DCF con el objetivo de lograr una mejor tolerancia al tratamiento. Un estudio fase II aleatorizado que incluyó a 85 pacientes comparó un esquema de DCF modificado (mDCF) con el esquema clásico de DCF, brindando soporte con factor

estimulante de colonias granulocíticas. Los resultados mostraron que el mDCF fue menos tóxico y presentó mayor eficacia, alcanzando una SLP de 9,7 meses frente a 6,5 meses en el grupo DCF ($p = 0,02$), y una SG de 18,2 meses en el mDCF frente a 12,6 meses en el DCF clásico ($p = 0,007$) (213). Estos hallazgos sugieren que el mDCF podría ser una alternativa más efectiva y con menor toxicidad que DCF clásico (214).

El estudio fase III de no inferioridad ML 17032, realizado con pacientes asiáticos, demostró que la combinación de cisplatino y capecitabina (XP) no era inferior a la QT de referencia CF en términos de SG (SG), mostrando 10,5 meses frente a 9,3 meses (HR: 0,85; IC del 95%: 0,64-1,13; $p = 0,008$; margen de no inferioridad de 1,25) ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE), 5,6 meses frente a 5 meses (HR: 0,81; IC del 95%: 0,63-1,04; $p < 0,001$ frente al margen de no inferioridad de 1,25). Los perfiles de toxicidad fueron similares entre los dos tratamientos, aunque se destacó una mayor frecuencia de síndrome mano-pie y anemia en el grupo que recibió XP (186)

Se han explorado también combinaciones con irinotecan para pacientes considerados frágiles o que no son candidatos a esquemas con platinos. Un estudio francés fase III demostró que el esquema IFL (irinotecan, 5-FU y leucovorín) presenta resultados comparables a CF, con una ORR de 31,8% frente a 25,8%, una SLP de 5 meses versus 4,2 meses ($p = 0,088$) y una SG de 9 meses comparado con 8,7 meses para CF, respectivamente (215). Este esquema se considera una buena opción para los pacientes frágiles. La evidencia se amplió con un segundo estudio fase III francés que comparó FOLFIRI con ECX, cuyo objetivo principal era el tiempo hasta la progresión, resultando superior con FOLFIRI (5,1 meses frente a 4,2 meses; $p = 0,008$), sin diferencias significativas en SG (9,5 meses frente a 9,7 meses; $p = 0,95$) o ORR (39,2% frente a 37,8%), y persistiendo un mejor perfil de toxicidad (216).

En la actualidad dos ensayos fase III internacionales han confirmado la actividad de la inmunoterapia asociada con QT en CG metastásico que expresa PD-L1, los ensayos Keynote-859 (217) y Checkmate-649 (218,219) .

El estudio fase III internacional Keynote-859 confirmó que la adición de pembrolizumab a la QT basada en cisplatino y 5-FU u oxaliplatino y capecitabina aumenta significativamente la ORR, SLP y SG en comparación con la QT sola con un perfil de toxicidad tolerable y que los resultados son mejores a mayor expresión de PD-L1 (ref). El objetivo primario fue la SG en toda la población, en los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (78%) y CPS ≥ 10 (35%). Tras una mediana de seguimiento de 31 meses, la SG fue de 12,9 meses con pembrolizumab vs 11,5 meses en el grupo placebo (HR: 0,78; IC de 95%: 0,70–0,87; $p < 0,0001$). En la población con un PD-L1 ≥ 1 , la SG fue de 13 meses con pembrolizumab vs. 11,4 meses con placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,65–0,84; $p < 0,0001$). En la población con PD-L1 ≥ 10 , la SG fue de 15,7 meses con pembrolizumab vs. 11,8 meses con placebo (HR: 0,65; IC 95%: 0,53–0,79; $p < 0,0001$). En el análisis subgrupo preespecificado de SG para la población ITT, todos los HR favorecieron a pembrolizumab y QT sobre solo QT (217)

El principal punto de controversia de este estudio se centra en la actividad de QT y pembrolizumab en la población con PD-L1 entre 1 y 4, que no ha sido analizada de manera independiente de aquella con un CPS de 5 a 9. Esta distinción es crucial, ya que es en el rango más alto de CPS (5-9) donde la combinación de QT y nivolumab ha demostrado su eficacia (217).

El estudio fase III internacional CheckMate 649 (218) incluyó a 1581 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago, estómago y UEG avanzado y sin tratamiento previo, de los cuales 955 (60%) presentaban un PD-L1 CPS ≥ 5 . Los pacientes fueron randomizados para recibir nivolumab administrado de forma bi o trisemanal o placebo, además de QT con XELOX cada 3 semanas o FOLFOX cada 2 semanas, mientras que un tercer brazo solo recibió nivolumab e Ipilimumab. Los objetivos coprimarios del estudio eran la SG y la SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . Tras un seguimiento mínimo de 12 meses, se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG con nivolumab y QT frente a solo QT, mostrando 14,4 meses frente a 11,1 meses (HR 0,71; IC 98,4%: 0,59-0,86; $p < 0,0001$), así como en la SLP, que fue de 7,7 meses frente a 6,1 meses (HR: 0,68; IC 98%: 0,56-0,81; $p < 0,0001$) en pacientes con tumores con PD-L1 CPS ≥ 5 . Sin embargo, el beneficio en la SG para pacientes con tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 fue de 14 meses frente a 11,3 meses (HR: 0,77; IC 99,3%: 0,64-0,92; $p = 0,0001$) y en la población total fue de 13,8 meses contra 11,6 meses (HR: 0,80; IC 99,3%: 0,68-0,94; $p = 0,0002$) (218,219).

A pesar de observarse beneficios en todos los pacientes, el estudio generó controversia porque los grupos de población general y aquellos con CPS ≥ 1 estaban enriquecidos con pacientes que tenían CPS ≥ 5 , representando más del 60% de los pacientes incluidos. En la reunión de ASCO 2021, se presentaron datos sobre SG y SLP en pacientes con CPS < 1 y CPS < 5 , mostrando una falta de beneficio (219).

El ensayo de fase II-III asiático ATTRACTION-4 evaluó en primera línea para pacientes con cáncer de estómago y UEG HER2-negativo, avanzado o recurrente, la eficacia y seguridad de nivolumab con QT frente a la QT sola. En la fase II se combinó el esquema SOX y XELOX con nivolumab, la ORR fue 57,1% (IC 95%, 34,0-78,2) y 76,5% (50,1-93,2) respectivamente, no alcanzándose la mediana de SG en ninguno de los grupos, pero la SLP fue 9,7 meses (5,8-no alcanzada) y 10,6 meses (5,6-12,5) (220,221). Gracias a estos resultados se pudo continuar al estudio fase III en el que se reclutaron 724 pacientes de los cuales un 53% eran subtipo difuso de Lauren y sólo un 16% tenían PD-L1 en tumor $\geq 1\%$. Los objetivos coprimarios fueron la SLP y la SG evaluadas de forma centralizada, y se preespecificó que el objetivo primario se consideraba alcanzado si se rechazaba al menos una de las hipótesis nulas de los criterios de valoración primarios. Tras un seguimiento de 11,6 meses, en el análisis intermedio la SLP los datos fueron superiores para la combinación con 10,5 vs. 8,4 meses (HR: 0,68; IC 98,51%, 0,51-0,90; $p=0,0007$) pero tras un período de seguimiento de 26,6 meses, en el análisis final de SG no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, 17,5 vs. 17,2 meses (HR: 0,90; IC 95%, 0,75-1,08; $p=0,257$). Finalmente, el estudio fue positivo en uno de sus objetivos primarios y con un perfil de toxicidad aceptable y manejable. Pero siguen abiertos algunos puntos de discusión sobre el diseño y resultados del estudio; como que la población es exclusivamente asiática y sus resultados de SG son significativamente superiores a los controles históricos 17 vs 11 meses respectivamente, que un 53% de los pacientes tenían un subtipo difuso de Lauren lo que a priori los hacen menos quimiosensibles y el 84% tenían un PD-L1 $< 1\%$ (220,221).

Los estudios fase III JAVELIN Gastric 100 y fase II PLATFORM buscaron demostrar la utilidad de la inmunoterapia de mantenimiento con avelumab y durvalumab, respectivamente, teniendo como objetivos principales la SG y la SLP (222,223).

En la primera línea de tratamiento también se han desarrollado otras terapias dirigidas que han mostrado resultados positivos. Los ensayos de fase III GLOW (224) y SPOTLIGHT (225) con QT y zolbetuximab (inhibidor de claudina 18.2, CLDN18.2) y el fase II FIGHT que evaluó la combinación de QT con bemarituzumab (inhibidor de FGFR2) (226,227)

En el estudio fase III internacional GLOW se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la UEG avanzado, que presentaban una expresión de CLDN18.2 de intensidad moderada a fuerte en $\geq 75\%$ de las células tumorales. Este estudio confirmó un beneficio clínico al añadir zolbetuximab al régimen de CAPOX en comparación con CAPOX solo. La SLP, que fue el objetivo primario, alcanzó 8,21 meses frente a 6,80 meses (HR: 0,69; IC del 95%: 0,54-0,87; $p = 0,0007$), y la SG fue de 14,39 meses frente a 12,16 meses (HR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96; $p = 0,118$) para QT con zolbetuximab en comparación con quimioterapia sola. La adición de zolbetuximab a la QT incrementó la incidencia de emesis, que alcanzó grado 3-4 en el 9% de los pacientes frente al 2% en el grupo de QT sola (224).

En el estudio fase III internacional SPOTLIGHT, también se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UEG avanzado con expresión de CLDN18.2 moderada a fuerte en $\geq 75\%$ de las células tumorales. En este caso, se confirmó un beneficio clínico con la adición de zolbetuximab a mFOLFOX6. La SLP fue de 10,61 meses frente a 8,67 meses (HR: 0,75; IC del 95%: 0,59-0,94; $p = 0,0066$) y la SG de 18,23 meses frente a 15,54 meses (HR: 0,75; IC del 95%: 0,6-0,94; $p = 0,0053$) para el grupo con zolbetuximab en comparación con el grupo de QT sola. La adición de zolbetuximab también aumentó la incidencia de emesis grado 3-4 al 16% frente al 6% con solo QT. En ambos estudios, la ORR fue similar entre los grupos con y sin zolbetuximab (225).

La expresión de claudina 18.2 parece ser similar en todos los subgrupos moleculares y no desempeña un papel pronóstico ni predictivo de respuesta a la QT. Actualmente, el estudio fase II ILUSTRO está en marcha y evalúa la combinación de inmunoterapia con QT y zolbetuximab en cánceres con expresión de PD-L1 positiva. Además, se sugiere que la emesis inducida por zolbetuximab podría reducirse incrementando el tiempo de infusión de este fármaco (225,227).

El ensayo FIGHT incluyó a pacientes con CG o adenocarcinomas de la UEG HER2 negativos y FGFR2b positivos (con sobreexpresión determinada por inmunohistoquímica o por análisis de ADN tumoral circulante) y fueron randomizados para recibir FOLFOX6 combinado con bemarituzumab frente a FOLFOX6 solo. Los datos se presentaron en el congreso ESMO 2020 y se actualizaron en ASCO 2021. El estudio alcanzó resultados clínica y estadísticamente significativos en cuanto a SLP y SG. Se observó un incremento en la SG de 19.2 meses para el brazo experimental frente a 13.2 meses para el grupo de control (HR: 0,6; IC 95%: 0,38-0,94). Este beneficio fue aún más notable en los pacientes con FGFR2b positivo en $\geq 10\%$ de las células tumorales, registrando una SG de 25.4 meses comparado con 11,1 meses en el grupo estándar (HR: 0,41; IC 95%: 0,23-0,74) (226)

Varios fármacos ensayados en estudios fase II-III han resultado negativos en su efectividad. Entre ellos se incluyen: los antiangiogénicos como bevacizumab (en el estudio AVAGAST) (228), y ramucirumab, que fue aprobado para segunda línea, aunque el estudio en primera línea resultó negativo (229); los anti-EGFR como cetuximab (en el estudio EXPAND) (230) y panitumumab (en el estudio REAL3) (231);

los anti-MET como rilotumumab (en el estudio RILO-MET) (232) y onartuzumab (en el estudio MET-Gastric) (233)

1.7.2.2 Tratamiento en primera línea del CG HER2+

Trastuzumab es el único fármaco dirigido con actividad confirmada y aprobación en primera línea para CG con sobreexpresión de HER2, definida como inmunohistoquímica (IHQ) de 3+ o 2+ con resultado positivo en FISH. Los datos de eficacia de trastuzumab provienen principalmente del estudio fase III ToGA, que incluyó a 3,807 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG que no habían sido tratados previamente (118). De estos, un 22.1%, es decir, 594 pacientes, presentaban cánceres HER2 positivos (IHQ de 3+ o 2+ con FISH+), y fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 6 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina según los esquemas estándar, o el mismo esquema de QT más trastuzumab (8 mg/kg en el día 1 del primer ciclo, seguido de 6 mg/kg cada tres semanas), manteniéndose este último hasta la progresión de la enfermedad. El estudio evidenció un incremento estadísticamente significativo a favor del esquema con trastuzumab en la ORR (47% vs. 35%; HR: 0,71; $p = 0,0002$), SLP (6,7 meses frente a 5,5 meses; HR 0,71; $p = 0,0002$) y SG (13,8 meses frente a 11,1 meses; HR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,91; $p = 0,0046$). En un análisis exploratorio pre-planeado, el beneficio en SG con trastuzumab se limitó a pacientes con tumores IHC 3+ o IHC 2+ y FISH+ ($n=446$), reportando 16 meses frente a 11,8 meses (HR: 0,65; IC 95%: 0,51-0,83). Los efectos secundarios fueron comparables en ambos grupos, sin diferencias en las toxicidades de grados 3-4 (68% en ambos) ni en eventos cardiológicos (6% en ambos) (118)

Varios estudios adicionales han confirmado que la combinación de trastuzumab con oxaliplatino y fluoropirimidina es eficaz, similar al esquema de QT del ensayo fase III ToGA. Uno de estos estudios incluyó a 55 pacientes asiáticos diagnosticados con CG HER2+ que recibieron trastuzumab junto con XELOX, alcanzando una SLP de 9,8 meses (IC 95%: 7,0-12,6) y una SG de 21,0 meses (IC 95%: 6,4-35,7) (234).

Además, el estudio español HerXo, que incluyó a 45 pacientes occidentales con un 69% de diagnóstico de CG HER2+ y un 31% de adenocarcinoma UEG HER2+, confirmó que la combinación de Trastuzumab con el esquema XELOX logró resultados comparables a los del estudio ToGA, con una SLP de 7,1 meses (IC 95%: 5,5-8,7) y una SG de 13,8 meses (IC 95%: 10,1-17,4) (168).

En los CG HER2+ también se ha explorado la incorporación de la inmunoterapia, cuyos primeros resultados fueron presentados en ASCO 2021. En este contexto, el análisis interino pre-planeado del ensayo fase III Keynote-811 incluyó a pacientes con diagnóstico de CG o adenocarcinoma de la UEG HER2+ en estadios metastásicos o localmente avanzados que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes fueron randomizados a recibir pembrolizumab o placebo en combinación con Trastuzumab y QT (5-fluorouracilo o XELOX). Los objetivos coprimarios eran SLP y SG (142). En este análisis, la ORR alcanzó el 74,4% (IC 95%: 66,2-81,6) en el grupo con pembrolizumab frente a 51,9% (IC 95%: 43,0-60,7) en el grupo estándar. La toxicidad fue comparable, con un 57,4% de eventos de grado 3-5 en el grupo estándar y 57,1% al añadir pembrolizumab. Tras la publicación de estos datos, el 5 de mayo de 2021, la FDA otorgó aprobación acelerada a pembrolizumab en combinación con Trastuzumab y QT en CG y UEG HER2+ (235).

La evolución de los agentes anti-HER2 ha llevado a nuevos ensayos en CG, comenzando por los resultados del estudio fase III TRIO-013/LOGIC, que incluyó a 545 pacientes con adenocarcinoma de la UEG o CG HER2+ en estadios metastásicos o irresecables, aunque solo se analizaron datos de 487 de ellos. El objetivo principal era la SG, que no fue alcanzada, aunque se observó un beneficio en la SLP para los pacientes tratados con lapatinib y XELOX (236). En ESMO 2017, se presentaron los datos del estudio fase III JACOB, que tampoco demostró beneficio en SG en primera línea al añadir pertuzumab a la combinación de QT y Trastuzumab en carcinomas gástricos o adenocarcinomas de la UEG HER2+ en estadios avanzados. La SG en el grupo con pertuzumab fue de 17,5 meses en comparación con 14,2 meses en el grupo placebo (HR: 0,84; IC 95%: 0,71-1,00; $p = 0,0565$) (11,236,237).

Aunque hasta la fecha ningún otro agente anti-HER2 ha demostrado actividad en primera o segunda línea, se han obtenido resultados del ensayo fase II asiático DESTINY-Gastric01, que comparó trastuzumab-deruxtecan, un conjugado de anticuerpo-fármaco que consiste en un anticuerpo anti-HER2 unido a un inhibidor citotóxico de la topoisomerasa 1 (132). Este estudio se llevó a cabo en pacientes que progresaron tras recibir dos líneas de tratamiento que incluyeron platino, fluoropirimidinas y trastuzumab. Los resultados mostraron una ORR del 51,3% con trastuzumab-deruxtecan frente al 14,3% en los que recibieron QT estándar ($p < 0,0001$), así como una mediana de SG de 12,5 meses frente a 8,9 meses (HR: 0,60; IC 95%: 0,42-0,86), con datos actualizados presentados en ASCO 2021 posteriormente a la publicación inicial en NEJM en 2020 (119,121).

Sin embargo, la toxicidad de grado ≥ 3 fue mayor en el grupo de trastuzumab-deruxtecan (85,6% frente a 56,5%), incluyendo un 12,8% de casos de enfermedad pulmonar intersticial, lo que destaca la mayor toxicidad asociada a este fármaco, requiriendo así una monitorización estrecha. Con base en estos hallazgos, se concluye que, por el momento, la combinación de Trastuzumab y QT (fluoropirimidina asociada a platino) sigue siendo la terapia estándar en el tratamiento del CG HER2 positivo, y se espera que pronto se pueda añadir el tratamiento con inmunoterapia para mejorar aún más los resultados en estos pacientes (238).

1.7.2.3 Tratamiento en segunda y sucesivas líneas

En pacientes con buen estado general y funcional, la segunda línea de tratamiento ha demostrado, en varios estudios fase III, un incremento en la SG y en la QoL en comparación con el mejor tratamiento de soporte. Las opciones principales de tratamiento citotóxico incluyen paclitaxel, docetaxel e irinotecán, seleccionados en función de los fármacos empleados en líneas previas (239). En aquellos pacientes con un intervalo libre de progresión superior a 3-4 meses tras la primera línea, se puede considerar el retratamiento con el mismo esquema basado en platino y fluoropirimidinas, siempre y cuando la toxicidad residual, especialmente neuropatía, sea manejable (11,239).

El estudio fase III asiático WJOG 4007 no mostró diferencias en la ORR, en la SLP ni en la SG tras progresión a platino y fluoropirimidina entre paclitaxel e irinotecán, al igual que otro estudio fase III coreano que no encontró diferencias entre docetaxel e irinotecán en segunda línea (240). El estudio

multicéntrico fase III COUGAR-02, realizado en el Reino Unido, confirmó el beneficio de docetaxel frente a placebo en segunda línea (241).

Ramucirumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGFR2, ha mostrado actividad en dos ensayos fase III (242,243). En el estudio REGARD, ramucirumab incrementó la SG en comparación con placebo (5,2 vs. 3,8 meses; HR: 0,78; IC 95%: 0,60-0,998; p = 0,047) (242). La incidencia de hipertensión fue mayor en el grupo tratado con ramucirumab (16% frente a 8% en el grupo placebo), sin diferencias significativas en otros eventos adversos, lo que sugiere su adecuación para pacientes frágiles tratables.

En el estudio RAINBOW, la combinación de paclitaxel y ramucirumab mostró un beneficio significativo respecto a paclitaxel solo en ORR (28% vs. 16%; p = 0,0001), en SLP (4,4 vs. 2,86 meses; p < 0,0001) y en SG (9,63 vs. 7,36 meses; HR: 0,807; IC 95%: 0,68-0,96; p = 0,017) (243). Sin embargo, se observó una mayor incidencia de neutropenia (41% vs. 19%), hipertensión (14% vs. 2%) y astenia (12% vs. 5%) de grado ≥ 3 con la combinación, sin diferencias en otras toxicidades.

Con inmunoterapia, el estudio fase III Keynote-061, que comparó pembrolizumab con paclitaxel, no alcanzó su objetivo primario, aunque sus hallazgos son relevantes para futuros ensayos. En pacientes con ECOG 0 (análisis planificado), se observó una tendencia hacia una mayor SG en aquellos con CPS ≥ 10 y con MSI (244). Un análisis combinado de tres estudios (KN-059, KN-061 y KN-062) en 84 pacientes reveló una ORR del 57,1%, 46,7% y 57,1%, respectivamente, con pembrolizumab en monoterapia en adenocarcinoma esofagástrico estadio IV con IMS (245). En combinación con quimioterapia, la ORR en el KN-062 aumentó al 64,7%, con SLP de 17,8 meses en Keynote-061 y de 11,2 meses en Keynote-062. La SG no se alcanzó en ningún estudio con pembrolizumab y QT. Estos resultados sugieren que pembrolizumab puede ser preferible en pacientes en segunda línea y, si no lo han recibido previamente, en líneas sucesivas, e incluso potencialmente en primera línea, con o sin QT.

Actualmente, la combinación de paclitaxel y ramucirumab se considera el tratamiento estándar en segunda línea para pacientes con buen estado general y reserva funcional (239). Las terapias dirigidas contra HER2 no han demostrado beneficio en cánceres HER2+ en estudios fase III. Sin embargo, estudios de fase II con trastuzumab-deruxtecan en Asia y en Occidente han obtenido resultados prometedores (119,246). En el ensayo fase III TyTAN, la adición de lapatinib a la quimioterapia en segunda línea no mostró diferencias significativas en SG ni en SLP en comparación con paclitaxel solo (247)

Trastuzumab-deruxtecan, un conjugado de anticuerpo-fármaco, consta de un anticuerpo anti-HER2 unido a un inhibidor citotóxico de la topoisomerasa I (119,246). En el ensayo DESTINY-Gastric 02, la ORR fue del 38% (246). En el ensayo fase II asiático DESTINY-Gastric01, trastuzumab-deruxtecan mostró una ORR del 51,3% frente al 14,3% con quimioterapia estándar tras progresión a platino, fluoropirimidina y trastuzumab, con una SG de 12,5 vs. 8,9 meses (HR: 0,60; IC 95%: 0,42-0,86) (119). La toxicidad $\geq G3$ fue mayor con trastuzumab-deruxtecan (85,6% vs. 56,5%), destacando un 12,8% de enfermedad pulmonar intersticial, lo que requiere monitorización estrecha.

En una serie de 2.311 pacientes del registro AGAMENON-SEOM, los esquemas más comunes en segunda línea fueron monoquimioterapia (56,9%), poli quimioterapia (15%), ramucirumab con quimioterapia (12,6%), reintroducción de platino (8,3%), trastuzumab con quimioterapia (6,1%) y ramucirumab en monoterapia (1,1%). La SLP y SG fueron de 2,6 y 5,1 meses con monoquimioterapia; 3,4 y 6,3 meses con poli quimioterapia; 4,1 y 6,5 meses con ramucirumab y quimioterapia; y 4,2 y 6,7 meses con reintroducción de platino (248)

El estudio K-Umbrella Gastric Cancer, un ensayo fase III coreano, evaluó la eficacia de un tratamiento personalizado basado en cribado molecular frente a tratamiento estándar en 722 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2 negativo en segunda línea, después de quimioterapia con platino y fluoropirimidina (249). Varios biomarcadores (HER2, EGFR, c-MET, PTEN, EBV, PD-L1 [22C3], hMLH1/PMS2) fueron analizados mediante inmunohistoquímica y/o hibridación in situ. El brazo experimental incluyó paclitaxel con afatinib para EGFR 2+/3+, inhibidor de PIK3Dβ para pérdida de PTEN, nivolumab para dMMR/MSI-H o PD-L1/EBV positivo, y ramucirumab en ausencia de alteraciones. Tras 35 meses de seguimiento, no hubo mejora en la SLP (4,1 meses en el control vs. 3,7 meses en el experimental), observándose una tendencia a mejor SG solo con inmunoterapia (10,6 vs. 8,87 meses en el tratamiento experimental vs. estándar). Estos resultados indican que el beneficio de tratamientos seleccionados por biomarcadores no está demostrado, a la espera de los resultados del estudio K-Umbrella GC-2, que incluye biomarcadores adicionales detectados por NGS.

La agresividad del CG limita que un bajo porcentaje de pacientes (<30%) alcance la tercera línea de tratamiento en condiciones de buen estado general y funcional, lo que reduce el número de candidatos para un tratamiento oncológico activo en este contexto. Los fármacos que han demostrado actividad en estudios fase III en tercera y sucesivas líneas incluyen TAS102 y nivolumab.

En el estudio internacional TAGS, la SG fue de 5,7 meses (IC del 95%: 4,8-6,2) en el grupo de trifluridina/tipiracilo (TAS102) frente a 3,6 meses (3,1-4,1) en el grupo placebo (HR: 0,69; p = 0,00058) (250). Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 80% de los pacientes tratados con QT y en el 58% de los del grupo placebo, siendo los más frecuentes la neutropenia (34%) y la anemia (19%).

El estudio ATTRACTION-2, realizado en Asia, comparó nivolumab (3 mg/kg IV cada dos semanas) con placebo. La SLP fue de 1,61 frente a 1,45 meses (HR: 0,60; IC del 95%: 0,49-0,75; p <0,0001), mientras que la SG fue de 5,3 frente a 4,1 meses (HR: 0,62; IC del 95%: 0,50-0,76; p <0,0001) (251). La ORR con nivolumab fue del 11%, con un beneficio clínico del 40%, y el porcentaje de pacientes vivos y libres de progresión a seis meses fue del 20,2% y 46,1%, respectivamente. Este beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1, con una SG para nivolumab de 6,1 frente a 4,2 meses en PD-L1 <1% y de 5,2 frente a 3,8 meses en PD-L1 $\geq 1\%$. La toxicidad de grados 3-4 relacionada con el tratamiento fue del 10%, siendo un 5% de naturaleza inmune. Actualmente, la inmunoterapia se ha posicionado en primera línea, y se desconoce su actividad en líneas sucesivas tras progresión a esquemas con inhibidores de PD-L1.

Aunque el estudio fase II con rivocecanib (apatinib) mostró resultados prometedores en población asiática, estos no fueron confirmados en el estudio fase III ANGEL, presentado en ESMO 2019 (252). No se observaron diferencias significativas en SG entre rivocecanib y placebo (5,78 vs. 5,13 meses; HR: 0,93; IC del 95%: 0,74-1,15; p = 0,4850). Sin embargo, rivocecanib mostró beneficios en SLP (2,83

vs. 1,77 meses; HR: 0,57; IC del 95%: 0,46-0,79; $p < 0,0001$), en ORR (6,87% vs. 0%; $p = 0,0020$) y en control de la enfermedad (42,37% vs. 13,08%; $p < 0,0001$) en pacientes con lesiones medibles. Además, en pacientes tratados en cuarta o sucesivas líneas, rivocecanib mejoró tanto la SG (6,43 vs. 4,73 meses; HR: 0,65; IC del 95%: 0,46-0,92; $p = 0,0195$) como la SLP (3,52 vs. 1,71 meses; HR: 0,38; IC del 95%: 0,27-0,53; $p < 0,0001$). El tratamiento fue bien tolerado y, aunque la SG general no mostró diferencias significativas, los beneficios observados en cuarta o sucesivas líneas sugieren que rivocecanib es bien tolerado y aporta algún beneficio en pacientes previamente tratados.

Regorafenib y pembrolizumab también han mostrado resultados positivos en estudios fase II en pacientes refractarios (ensayos INTEGRATE II (253) y KN059 (254), respectivamente). Pembrolizumab y nivolumab han demostrado su eficacia en primera línea en combinación con QT. Sin embargo, el uso de regorafenib en líneas sucesivas debería limitarse al contexto de ensayos clínicos debido a su beneficio limitado y elevada toxicidad (239).

Finalmente, irinotecan podría considerarse una opción en segunda línea, la combinación con ramucirumab ha demostrado beneficio en términos de actividad anticancer y perfil de seguridad (estudio fase II HGCSG1603) (255). Por otro lado esta combinación no ha obtenido buenos resultados en términos de SG en tercera línea y posteriores, como demuestran los primeros reportes del estudio fase III RINDBERG (256).

1.8 Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica

1.8.1 Selección de pacientes para cirugía de metástasis

No existe consenso en cuanto a qué pacientes deben ser seleccionados para la cirugía en caso de CG, debido a la limitada evidencia científica (145,199,257). La mayoría de las guías recomiendan que la indicación quirúrgica sea decidida en comités multidisciplinares en centros de excelencia, basándose en criterios de reseabilidad y operabilidad, eligiendo pacientes muy específicos (149,199), preferentemente dentro de ensayos clínicos (258).

Los criterios de reseabilidad incluyen la extirpación completa del cáncer primario y metástasis, asegurando márgenes libres de enfermedad (R0), una biología tumoral favorable con buena respuesta al tratamiento sistémico y/o un periodo libre de enfermedad largo. En Europa, el grupo OligoMetastatic Esophagogastric Cancer (OMEC) ha establecido criterios de reseabilidad fundamentados en metaanálisis y consenso de expertos (150). Estos criterios consideran la afectación de un órgano con ≤ 3 lesiones o una estación ganglionar extrarregional sin progresión tras 3 meses o más de tratamiento sistémico en casos de oligometástasis sincrónicas o metacrónicas. Las especificaciones adicionales incluyen: hígado (≤ 3 lesiones unilobares), pulmón (≤ 3 lesiones unilaterales), glándulas adrenales (una glándula afectada) y un hueso o partes blandas. Para oligometástasis metacrónica (>2 años), se aplican los mismos criterios de localización, con o sin tratamiento sistémico previo. Otras sociedades también consideran el tratamiento resectivo, pero con bajo grado de evidencia, como se detalla en la **tabla 11** (146,151,158).

Respecto a las metástasis peritoneales, no hay una recomendación estandarizada, aunque ensayos clínicos como PERISCOPE I (259,260) o GASTRICHIP (261) podrían aportar más evidencia en el futuro (152,262). Se sugiere la cirugía citorrreductora (CRS) y terapia intraperitoneal en el caso de CY1 (citología positiva) o cuando el *Peritoneal Cancer Index* (PCI) es ≤ 6 , siempre que no haya progresión tras tratamiento sistémico. La mayoría de los expertos coinciden en que el punto de corte para PCI debería ser el de ≤ 6 , ya que se logra el máximo beneficio (145). Algunas sociedades comienzan a incluir la enfermedad peritoneal localizada como criterio de reseccabilidad (**tabla 11**).

Los criterios de operabilidad deben ser estrictos para asegurar una morbilidad postoperatoria aceptable. Aunque no hay un acuerdo estandarizado, los criterios más comúnmente aceptados incluyen: edad ≤ 70 -75 años (200,257), buen estado funcional medido a través de un índice ECOG 0-1, baja comorbilidad, aceptación por parte del paciente y ausencia de caquexia o desnutrición. Algunos de estos criterios pueden ser ajustados mediante optimización preoperatoria (263,264). La implementación de programas de rehabilitación multimodal puede facilitar una mejor recuperación postoperatoria, reducir la estancia hospitalaria y aumentar la tasa de éxito en la conclusión del tratamiento sistémico multimodal. En resumen, los candidatos a resección quirúrgica son pacientes con buen estado funcional y escasa comorbilidad, diagnosticados con oligometástasis según los criterios OMEC, y en caso afectación peritoneal, CY1 o PCI ≤ 6 , sin progresión tras tratamiento sistémico previo y consensuados en comités multidisciplinares, preferentemente dentro de ensayos clínicos en centros de excelencia (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

PUBLICACIONES	CRITERIOS DE RESECABILIDAD
JGCA 6th Edition (158)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 estación ganglionar 16a2/b1 afectada tras QT neoadyuvante (recomendación débil. Evidencia C) - Metástasis hepática solitaria sin otros factores incurables tras QT neoadyuvante (recomendación débil. Evidencia C) - Cirugía de conversión en casos que han respondido a la QT, respuesta mantenida y R0 (recomendación débil. Evidencia D)
ESMO (149)	<ul style="list-style-type: none"> - Oligometástasis en casos seleccionados que han respondido a QT (sin especificar el concepto oligometástasis) (grado evidencia V. Recomendación C) - En carcinomatosis peritoneal (CP) localizada, podría ser eficaz HIPEC + citorreducción, pero todavía no hay recomendación - En CY1P0, la QT perioperatoria + HIPEC podría ser una opción, pero el beneficio de la gastrectomía está por esclarecer. No hay recomendación
KGCA (151)	<ul style="list-style-type: none"> - De 3 a 5 lesiones hepáticas en pacientes muy seleccionados tras QT perioperatoria (grado evidencia: muy bajo. Recomendación: investigacional) - Afectación ovárica en pacientes muy seleccionados tras QT perioperatoria (grado evidencia: muy bajo. Recomendación: moderado)
NCCN (144)	<ul style="list-style-type: none"> - Afectación peritoneal localizada (PCI\leq10) única ó CY1P0 y enfermedad estable o disminuida tras QT sistémica durante mínimo 6 meses con estadificación posterior mediante PET-TC (nivel de evidencia bajo. Recomendación 2A)
CSCO (146)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 única localización (tanto sincrónica como metacrónica): - citología positiva (CY1P0) que tras tratamiento sistémico se convierte a CY0 (evidencia 2B. Recomendación II) ó CY1P0 con QT adyuvante (evidencia 2B. Recomendación III). Siempre sea posible dentro de ensayos clínicos (evidencia 2A. recomendación I) - P1 (afectación peritoneal localizada perigástrica según la Japanese classification of gastric carcinoma) que tras QT presentan respuesta parcial o completa (cirugía citorrreductora) (evidencia 2B. Grado recomendación III) - Afectación ganglionar para-aortica (16a2/b1) tras QT (evidencia 2B. Recomendación II) ó quimioradioterapia tras resección (evidencia 3. Recomendación III) - Metástasis hepática sincrónica única ≤ 5 cm diámetro, unilobar sin afectar vasos o conductos biliares tras QT (evidencia 2A. Recomendación II)

	- Afectación ovárica en pacientes seleccionados sin otra enfermedad peritoneal (evidencia 2b. Recomendación II)
Guía S3 CG (258)	- Como hallazgos intraoperatorios se puede realizar resección si es R0 (Grado evidencia V. Opinión expertos) - En carcinomatosis localizada se puede plantear citorreducción dentro de ensayos clínicos (Grado evidencia V. Opinión expertos)
PAGA-ESMO (148)	- Oligometástasis en casos seleccionados que han respondido a QT (sin especificar el concepto oligometástasis) (grado evidencia V. Recomendación C)

Tabla 11. Criterios de reseabilidad en cirugía de adenocarcinoma gástrico metastásico

Abreviaciones: JGCA, Japanese Gastric Cancer Association (Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico); ESMO, European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea de Oncología Médica); KGCA, Korean Gastric Cancer Association (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico); NCCN, National Comprehensive Cancer Network (Red Nacional Integral de Cáncer); CSCO, Chinese Society of Clinical Oncology (Sociedad China de Oncología Clínica); PAGA-ESMO, PanAsian Adapted ESMO Consensus Guidelines (Guías de Consenso Pan-Asian Adaptadas de ESMO); PCI, Peritoneal Carcinomatosis Index (Índice de Carcinomatosis Peritoneal); HIPEC, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica); CY, Cytology (Citología); PET-TC, Positron Emission Tomography - Computed Tomography (Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Cooperativo Oncológico del Este).

1.8.2 Factores pronósticos y predictivos en cirugía de metástasis de adenocarcinoma gástrico

Se recomienda utilizar el tratamiento sistémico más eficaz disponible para inducir respuesta, incluidas las terapias dirigidas basadas en factores predictivos reconocidos, durante un período limitado previo al tratamiento radical en casos de enfermedad oligometastásica, especialmente en situaciones de enfermedad sincrónica o cuando el intervalo libre de enfermedad es inferior a 2 años (205,265,266) (II, A). Se han propuesto factores como el estado general previo a la cirugía, la respuesta clínica y patológica al tratamiento sistémico, la duración del tratamiento, la localización de la afectación ganglionar y el grado de resección como posibles predictores de éxito en el tratamiento radical. (205,265,267) (**tabla 12**). Aunque las localizaciones metastásicas más frecuentes para la cirugía son la peritoneal, hepática y ganglionar, no es posible establecer conclusiones sobre el beneficio de esta estrategia en otras ubicaciones metastásicas (205,266) (IV, C). El subtipo histológico (intestinal frente a difuso o en anillo de sello) y el carácter reseable de la enfermedad no han demostrado valor predictivo; sin embargo, varios estudios han evaluado el impacto pronóstico del número de metástasis hepáticas y su relación temporal con el tumor primario (205,267). Además, es recomendable explorar, similar a otros tipos de cáncer, la utilidad del circulating tumor DNA (ctDNA) en la detección de enfermedad mínima residual (268).

En el tratamiento quirúrgico de la CP, se consideran factores pronósticos y predictivos un PCI ≤ 6 , la ausencia de afectación en el intestino delgado, baja carga ganglionar, tumores G1-G2, ausencia de células en anillo de sello, un estado general conservado (ECOG 0-1), respuesta favorable al tratamiento

sistémico previo y una cirugía con citorreducción completa (CCS-0) (**tabla 12**) (269,270) (IV, C). Los factores pronósticos específicos relacionados con metástasis ováricas de CG (tumor de Krukenberg) también han sido analizados en varios estudios (145). Aunque la QT intraperitoneal con o sin hipertermia asociada a CCS-0 no tiene un papel claramente establecido, ha demostrado mejorar la supervivencia en grupos específicos de pacientes (271) (I, C). El análisis de factores pronósticos y predictivos en el adenocarcinoma gástrico oligometastásico es fundamental para una adecuada selección de pacientes y para definir la estrategia terapéutica óptima en cuanto a su composición y secuencia.

	FACTORES PRONÓSTICOS	FACTORES PREDICTIVOS
Carcinomatosis peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> • Estado general (ECOG) • Tipo histológico del tumor primario • Grado diferenciación del t. primario • Afectación ganglionar del t. primario • CPI • Afectación de intestino delgado • Metástasis ováricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de tratamiento sistémico • Respuesta clínica a tratamiento sistémico • Grado de citorreducción (CCR) • QT intraperitoneal +/- hipertermia
Otras localizaciones metastásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Estado general (ECOG) • Subtipo histológico del tumor primario • Intervalo libre de enfermedad • Localización de las metástasis • Carácter reseccable • Número de metástasis hepáticas • Localización afectación ganglionar 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de tto sistémico • Composición tto sistémico • Duración del tto sistémico • Respuesta clínica al tto sistémico • Respuesta patológica tto sistémico • Grado de resección quirúrgica

Tabla 12. Factores pronósticos y predictivos analizados en CG oligometastásico

Abreviaciones: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; tto, tratamiento.

1.8.3 Intervención quirúrgica profiláctica en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado de alto riesgo

A pesar de los avances en tratamientos sistémicos y técnicas quirúrgicas, la tasa de recidiva en CG tras tratamiento curativo ronda el 40% (272). Para reducir la recurrencia peritoneal en CG localmente avanzado tras cirugía, se han desarrollado técnicas profilácticas de intensificación intraperitoneal, como HIPEC, PIPAC, NIPEC y EPIC (273). Metaanálisis de HIPEC muestran una mejora en SG de 4 meses en pacientes localmente avanzados (274).

El estudio GASTRIPEC-I evaluó el impacto de CRS con HIPEC en SG y SLP. En 105 pacientes, la SG mediana fue igual en ambos grupos (14,9 meses), mientras que la SLP y SLM fueron significativamente mejores en el grupo CRS + H. No hubo incremento significativo en eventos adversos (198). Otro ensayo, DRAGON II en China, evalúa HIPEC profiláctico tras gastrectomía D2 (275). Hay al menos diez ensayos publicados sobre HIPEC, todos positivos, además de ensayos en curso como GASTRICHIP (261).

La PIPAC, es un procedimiento seguro. según el ensayo PIPAC OPC4, se evalúa en el estudio EPICURE para prevenir recurrencia peritoneal (NCT06295094) y en el ensayo ruso GASPACCO con cisplatino (NCT04595929) (276), pendientes de informar resultados. El ensayo japonés PHOENIX-GC2 compara NIPEC profiláctico con paclitaxel frente a tratamiento estándar en CG metastásico (277),

mientras que el ensayo coreano AMC0101 mostró beneficios en RFS y SG con NIPEC frente a QT adyuvante sola (278).

Finalmente, un estudio de Sugarbaker demostró que EPIC con mitomicina-C y 5-FU mejora SG comparado con cirugía sola, con diferencias significativas en estadio III y afectación serosa o ganglionar (279).

Por todo lo anterior, podemos afirmar que las técnicas de intensificación intraperitoneal como HIPEC y PIPAC son estrategias prometedoras para reducir la recurrencia peritoneal en CG localmente avanzado tras cirugía. Ensayos como GASTRIPEC-I y DRAGON II buscan más evidencia sobre la efectividad de estas técnicas en comparación con tratamientos estándar.

1.8.4 Tratamiento perioperatorio sistémico

La quimioterapia paliativa basada en platino y fluoropirimidina se establece como el estándar terapéutico para el adenocarcinoma gástrico o de la UEG irresecable o metastásico (149). No obstante, en poblaciones no asiáticas, los ensayos clínicos no han logrado superar una supervivencia de un año. El desarrollo de nuevos agentes combinados con quimioterapia en poblaciones seleccionadas por biomarcadores ha mostrado un aumento significativo en la SG. La adición de inhibidores de PD-1, como pembrolizumab o nivolumab, en función de la expresión de PD-L1, ha incrementado tanto las tasas de respuesta como la duración de estas. Además, la incorporación de zolbetuximab, un inhibidor de claudina 18.2, ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con sobreexpresión de este marcador (**tabla 13**) (218,225,280).

El control de la enfermedad mediante estos tratamientos ha permitido considerar la cirugía en pacientes específicos con enfermedad oligometastásica. Las guías de la ESMO sugieren que la quimioterapia perioperatoria seguida de gastrectomía y cirugía de metástasis puede ser beneficiosa en casos seleccionados de oligometástasis, incluida la enfermedad peritoneal limitada (149). Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo fase II AIO-FLOT3, que evaluó la eficacia de combinar cirugía metastásica con el esquema FLOT en pacientes con enfermedad metastásica resecable, donde el 60% de los pacientes se sometieron a cirugía, mostrando un beneficio en la SG en comparación con aquellos que no fueron operados (31,3 meses frente a 15,9 meses) (155).

El estudio asiático CONVO-GC-1 resaltó la importancia de seleccionar pacientes en función de su respuesta a la quimioterapia, demostrando que aquellos con afectación limitada a ganglios linfáticos retroperitoneales que se sometieron a cirugía tras responder a la terapia obtenían un beneficio en la supervivencia (267). La OMEC recomienda, como estrategia óptima para la enfermedad oligometastásica, la administración de quimioterapia sistémica seguida de reevaluaciones clínicas y tratamiento local (150).

Recientemente, el ensayo fase III RENAISSANCE (AIO-FLOT5) (281) evaluó la adición de cirugía a la quimioterapia FLOT en pacientes con oligometástasis limitada. Aunque el estudio no mostró mejoras significativas en la SG con la inclusión de la cirugía y reportó una mayor mortalidad temprana en el grupo quirúrgico, un subgrupo específico de pacientes con afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales podría beneficiarse de la intervención quirúrgica. La elevada tasa de mortalidad

temprana sugiere que la interrupción de la quimioterapia y las complicaciones postoperatorias pudieron haber influido negativamente en los resultados. Otra limitación del estudio fue su reducido tamaño muestral, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con cautela hasta disponer de resultados adicionales de ensayos en curso, como el SURGIGAST, que buscan validar estas observaciones (156). El estudio PERISCOPE II compara la quimioterapia sistémica con la combinación de quimioterapia neoadyuvante, gastrectomía, cirugía citorréductora y HIPEC en pacientes con enfermedad peritoneal limitada (259,260).

En conclusión, la incorporación de quimioterapia sistémica e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer gástrico y de la UEG ha demostrado beneficios significativos en SG y SLP, especialmente en pacientes seleccionados por biomarcadores como HER-2 y PD-L1. Estudios recientes, incluidos ensayos fase III como MAGIC y CHECKMATE, han resaltado la importancia de combinar tratamientos en contextos específicos, apoyando la selección adecuada de pacientes como clave para mejorar los resultados clínicos (149). El enfoque en la quimioterapia perioperatoria y la cirugía citorréductora en casos de enfermedad oligometastásica subraya la necesidad de un manejo multidisciplinario. A pesar de los avances, persisten interrogantes sobre el régimen y la duración óptimos del tratamiento. En resumen, el progreso en los tratamientos del cáncer gástrico se orienta hacia estrategias personalizadas que maximicen la eficacia y minimicen la toxicidad, ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes en distintos escenarios clínicos (149).

Población (regimen)	ORR	DOR (meses)	SLP (meses) HR (IC 95%)	SG (meses) HR (IC 95%)
HER⁺; PD-L1 CPS ≥ 1 Pembrolizumab–trastuzumab–QT vs trastuzumab–QT (KEYNOTE-811)	72% vs 60%	11,3 vs 9,5	10,9 vs 7,3 HR 0,71 [0,59–0,86]	20,5 vs 15,6 HR 0,79 [0,64–0,98]
HER2 negativo; CLDN 18.2+ (≥75%) Zolbetuximab - CAPOX vs CAPOX (RCT GLOW)	42% vs 40%	6,34 vs 5,55	8,21 vs 6,80 HR 0,69 [0,54–0,87] p=0,0007	14,39 vs 12,16 HR 0,77 [0,61–0,96] p=0,0118
HER2 negativo; PDL-1 CPS ≥ 5 Nivolumab-QT vs CT (RCT CHECKMATE-649)	60% vs 45%	9,7 vs 7	7,7 vs 6,0 HR 0,68 [0,56–0,81] p<0,0001	14,4 vs 11,1 HR 0,70 [0,61–0,81] p<0,0001
HER 2 negativo; PDL-1 CPS ≥ 1 Pembrolizumab–QT vs QT	52% vs 43%	8,3 vs 5,3	6,9 vs 5,6 HR 0,72 [0,63–0,82] p<0,0001	13,0 vs 11,4 HR 0,74, [0,65-0,84] p<0,0001
PDL-1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab– QT vs QT	61% vs 43%	10,9 vs 5,8	8,1 vs 5,6 HR 0,62 [0,51–0,76] p<0,0001	15,7 vs 11,8 HR 0,65 [0,53–0,79] p<0,0001

Tabla 13. Ensayos clínicos fase III con inhibidores de los puntos de control inmune, agentes biológicos y QT en primera línea mGC

Abreviaciones: ORR, tasa de respuesta objetiva; DOR, duración de la respuesta; SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; RCT, ensayo clínico aleatorizado; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; CPS, puntuación combinada positiva; QT, quimioterapia; CLDN, claudina; HR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza.

1.8.5 Cirugía de metástasis peritoneales

El peritoneo es la localización metastásica más frecuente en el CG metastásico, superando en prevalencia a las metástasis hematógenas. Las pruebas de imagen tienden a subestimar la extensión de la enfermedad peritoneal, por lo que la laparoscopia de estadificación es esencial en los casos clasificados como cT>2 y/o cN+ (cM0). La citología peritoneal puede resultar positiva en un 13% de los pacientes sin metástasis peritoneales macroscópicas, quienes son clasificados como estadio IV, a pesar de tener un pronóstico similar (282). Los factores de riesgo para la recidiva peritoneal tras una gastrectomía curativa incluyen la histología difusa o en anillo de sello, infiltración de la serosa (pT3-4), afectación ganglionar (pN+) e invasión perineural. Para estos pacientes, el tratamiento estándar sigue siendo paliativo mediante quimioterapia sistémica y terapias dirigidas según la expresión de biomarcadores como HER2, PD-L1 o claudina 18.2. La mediana de SG en enfermedad peritoneal es de aproximadamente 6 meses en estudios poblacionales, alcanzando de 8 a 14 meses en ensayos clínicos, y sin supervivencia a 5 años con quimioterapia exclusivamente (283).

La resección de metástasis peritoneales en CG metastásico conocida como CRS combinada con HIPEC, ha sido investigada durante más de tres décadas, especialmente en metástasis peritoneales sincrónicas (284). Existen numerosos estudios observacionales y registros, incluyendo cuatro grandes europeos, uno de ellos en España (285). También se han realizado dos ensayos fase II (268,269) y un ensayo fase III limitado (GYMSSA trial, con 17 pacientes) (286), además de varios metaanálisis. Los resultados globales sugieren un beneficio aparente, aunque incierto, debido a la falta de evidencia de alta calidad, la alta morbilidad y la ausencia de comparación con el mejor tratamiento sistémico disponible. Sin embargo, se ha documentado la existencia de supervivientes a largo plazo sin enfermedad, todos con PCI bajos y CCS-0. Estudios retrospectivos, incluyendo dos ensayos fase III (uno chino (207) y otro alemán, GASTRIPEC (198), cerrado prematuramente por bajo reclutamiento), y un estudio francés con propensity score (CYTO-CHIP) (287), han comparado CRS y HIPEC frente a la citorreducción aislada, mostrando que el uso de HIPEC se asocia a menor recurrencia y mayor SG sin aumentar significativamente la morbilidad (288).

Se han publicado pequeñas series que evalúan diversas técnicas de QT intraperitoneal, incluyendo HIPEC laparoscópica (289) y QT intraperitoneal presurizada en aerosol (PIPAC) (290) como tratamientos neoadyuvantes para metástasis peritoneales establecidas, combinadas incluso con quimioterapia sistémica (NIPS, Neoadjuvant IntraPeritoneal and Systemic Chemotherapy) (291), logrando tasas significativas de respuesta peritoneal y potencial para cirugía de conversión. Aunque la estrategia de tratamiento óptima aún no está claramente definida, diversos estudios de cohortes occidentales identifican el índice de cáncer peritoneal (PCI) como un factor pronóstico clave para CRS e HIPEC, proponiendo un umbral de PCI ≤ 6 , ampliable a PCI < 12 en tumores que no son de tipo pobremente cohesivo (208,262,292,293). Esta estrategia es similar a la empleada en otras localizaciones oligometastásicas (155,267).

Los casos con citología peritoneal positiva aislada merecen una mención especial. Se ha propuesto realizar cirugía gástrica en aquellos pacientes en los que se logra negativización de la citología mediante quimioterapia sistémica aislada (294–296) o asociada a NIPS (289,297), aunque las tasas de conversión son imprecisas y los resultados son modestos. En una serie corta de un centro español de

alto volumen, se reportó una tasa de SLE a 5 años del 60% tras CRS e HIPEC, probablemente la mejor cifra publicada hasta la fecha (285,298).

Actualmente, se esperan con interés los resultados del ensayo fase III holandés PERISCOPE II (NCT03348150) (259,260), iniciado en octubre de 2017, que compara la SG a 5 años en pacientes con CG y PCI <7 o citología positiva, tratados con quimioterapia sistémica perioperatoria y gastrectomía-CRS-HIPEC (con oxaliplatino y docetaxel) frente a quimioterapia sistémica sola, que sigue siendo el estándar actual.

Mientras se esperan los resultados del ensayo PERISCOPE II (259,260), la recomendación estándar para pacientes con citología peritoneal positiva aislada o metástasis peritoneales establecidas continúa siendo la quimioterapia sistémica, según las guías. Sin embargo, según la evidencia disponible, la combinación de CRS e HIPEC es una opción válida en pacientes con metástasis peritoneales de bajo volumen, especialmente en citología peritoneal positiva (nivel de evidencia III, grado de recomendación B). Esta intervención debe realizarse junto con quimioterapia sistémica en el entorno perioperatorio y en centros de referencia. Idealmente, estos procedimientos deben realizarse en el marco de estudios de investigación o, al menos, dentro de registros prospectivos detallados, fundamentales para evaluar los beneficios de estas intervenciones innovadoras.

Autor y revista	Población	N	NACT	HIPEC	PCI	CCS-0	Mediana SG	SG a 5 años
Glehen et al Ann Surg Oncol2010 (208)	Registro francés (15 centros)	159	37%	MMC, CDDP, Oxalip	Media 9,4 (SD 7,7)	56%	Global: 9,2m CCS-0: 15 m	Global: 13% CCS-0: 23% ICP>12:0%
Manzanedo et al. Ann Surg Oncol2019 (285)	Registro español (7 centros)	88	95,50%	CDDP, DXR, MMC, oxalip	Isolated cyt+: 4 1-6:42 6-12: 21 >12:21	90.90%	Global: 21,2 m ICP<6: 26,1m	Global: 27,5% (DFS:14%) ICP<6: 46,8%
Rau et al Gastric Cancer 2020 (292)	Registro alemán (52 centros)	235	74%	MMC, CDDP, DXR, oxalip	0-6: 74 6-12: 70 >12: 24	71%	Global: 13m ICP0-6: 18m ICP7-15:12m ICP>15:5m	Global: 6%
Marano et al Ann Surg Oncol2021 (299)	Registro italiano (11 centers)	91	65.90%	CDDP, MMC, Oxaliplatino	<6: 49 (53,8%) >6: 42 (46,2%)	80,2%	Global: 20,2m CCS-0: 40,7m ICP<6:44,3m	Global: 20,4% (DFS: 4,8%) CCS-0: 25,9% ICP<6:33,2%
Topal et al BMC Cancer 2017 (300)	Lovaina, Bélgica	32	93,70%	CDDP		100%	Global: 16m ICP<12: 24,7m	Global: 3,5% ICP<12: 5,6% ICP>12: 0%
Green et al Ann Surg Oncol 2023 (301)	EEUU: MDACC, Houston; NCI, Bethesda	41	23 (100% (+lapHIPEC) FOLFOX, FLOT	MMC+ CDDP	Media 2 (0-19)	95%	Global: 14,4m	3y: 22%
Rudloff et al J Surg Oncol2014 (286)	NCI, Bethesda, EEUU	17	0%	Oxaliplatino, 5FU	<6: 5 >6:4	7/9	GYMS: 11,3m Control: 4,3m	*GYMS: 4>12 m; 2>2 años Control: 0% >12m

Tabla 14. Papel de la CRS +/- HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de CG metastásico. Registros de CRS + HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de CG metastásico

Abreviaciones: NACT, quimioterapia neoadyuvante; SG, supervivencia global; RCT, ensayo clínico aleatorizado; ICP, índice de carcinomatosis peritoneal; CCS, índice de compleción de la citorreducción; MMC, mitomicina-c; CDDP, cisplatino.

Autor y revista	Población	Años	N	NACT	HIPEC	PCI	CCS-0+	Mediana SG	SG a 5 años
Yang et al Ann Surg Oncol 2011 (207)	China (1 centro)	?	69		MMC, CDDP	Mediana: 15 (2-36) vs 15 (3-23) >20: 26,5% vs 41,2% (NS)	58,8% vs 58,8% (NS)	6,5 vs 11m P=0.046	0 vs 5,9% (3 v años)
Bonnott et al CYTO-CHIP JCO 2019 (287)	Base datos BIG-RENAPE + FREGAT (19 centros franceses)	1989 - 2014	277		MMC, CDDP, DXR, Oxaliplatino, Irinotecan	Mediana: 2 vs 6 P=0.003	Todos CCS-0-1	12,1 vs 18,8m	6,43 vs 10,82% HR 0,6; IC95, 0,42-0,85 SLE 5a: 3,76 vs 5,87% P=0,001
Rau et al GASTRIPEC trial ESSO/ESMO 2021 (198)	Alemania (19 centros)	2014 - 2018 (closed for slow accrual)	105 (target: 180)	EOX	MMC + CDDP	<7: 48,9% 7-13: 34,4% >13: 16,7%	NR	14,9 vs 14,9m SLP: 3,5 vs 7,1m P=0,0472	0% vs 10%
Martins et al Ann Surg Oncol 2022 (Metaanálisis) (288)	5 estudios (Yang y Bonnot)	1989 - 2019	475	--	MMC, CDDP, Etoposido	NR	NR	6-12m vs 11-18,8m	Mejor CRS-HIPEC RR=3,25, IC95% 1,28-8,26 Menor recurrencia con CRS-HIPEC RR=0,23, 0,11-0,48

Tabla 15. Papel de la CRS +/- HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de GC metastásico. Estudios CRS aislada vs CRS + HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas CG metastásico

Abreviaciones: SG 5 años, supervivencia global a 5 años; CCS-0, Índice de Compleción de la Citorreducción 0; SLE, supervivencia libre de enfermedad; FOLFOXIRI, quimioterapia sistémica con Folfoxiri (ácido folínico, fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecán); GYMS, gastrectomía con HIPEC

seguida de quimioterapia sistémica; HIPEC, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; SG, supervivencia global mediana; m, meses; Morbilidad Grado 3-4, complicaciones graves; Mortalidad, tasa de mortalidad; NACT, quimioterapia neoadyuvante; PCI, Índice de Cáncer Peritoneal; SA, quimioterapia sistémica adyuvante; SCT, trasplante de células madre; NR, no reportado; NS, no estadísticamente significativo; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

Notas: ¹Análisis conjunto de dos estudios fase II. ²Experimental – Carcinomatosis peritoneal resecable. Brazos: Brazo experimental (cirugía GYMS): Gastrectomía + Metastasectomía (CRS y HIPEC) + quimioterapia sistémica: FOLFOXIRI adyuvante (n=9). Control – Quimioterapia sistémica: FOLFOXIRI (n=8). ³Quimioterapia perioperatoria sistémica (basada en cisplatino ± trastuzumab) + CRS ± HIPEC.

1.8.6 Cirugía de cáncer oligometastásico (exclusión de metástasis peritoneales)

La resección de metástasis en CG no se puede recomendar de forma generalizada (149). Sin embargo, el reciente consenso acerca de las definiciones de enfermedad oligometastásica abre la posibilidad de identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía dentro de un enfoque multimodal (**tabla 16**) (150). Según el consenso OMEC, la oligometástasis ganglionar se define como la afectación en una única estación ganglionar extrarregional sin progresión después de la QT neoadyuvante (302). En el contexto del CG, las localizaciones más comunes suelen encontrarse en los ganglios para-aórticos, que representan aproximadamente el 10% de los casos de cáncer resecable (303). De acuerdo con el consenso de Bertinoro, se consideran oligometástasis los ganglios 16a2-b1, 12p, 13 y 16a1-b2, pero solo después de haber respondido a la QT (302). Actualmente, las guías japonesas son las únicas que consideran la cirugía como una opción débilmente recomendada tras la QT neoadyuvante en pacientes con metástasis de los ganglios 16a2-b1 (158). El ensayo JCOG0405 reportó una supervivencia a 5 años del 43.5% para estos pacientes (304).

Por otro lado, la incidencia de metástasis hepáticas sincrónicas es del 5-10% en pacientes con CG (305). Según el consenso de OMEC, se aceptan hasta tres metástasis hepáticas unilobares como oligometástasis (150). Contrariamente, el consenso de Bertinoro estipula que las tres metástasis deben ser técnicamente resecables, sin importar su localización (302). En la actualidad, las guías japonesas solo recomiendan débilmente la resección quirúrgica de una metástasis hepática solitaria en ausencia de otros factores que hagan la enfermedad incurable (158). Según tres metaanálisis recientes, la supervivencia a 5 años tras la resección de metástasis hepáticas varía entre el 22% y el 29%. Los factores que influyen en la supervivencia incluyen tener una o hasta tres metástasis hepáticas, que sean unilobares, un diámetro de la lesión de hasta 5 cm, márgenes de resección libres y que las metástasis sean metacrónicas. Sin embargo, la QT neoadyuvante no mostró ser un factor significativo, probablemente debido a la escasa cantidad de estudios que analizaran estos datos (306–308).

Las metástasis pulmonares son menos frecuentes, con una incidencia del 6% (309). Según OMEC, hasta tres metástasis pulmonares unilaterales pueden considerarse oligometástasis (150), mientras que el consenso de Bertinoro establece un máximo de tres lesiones unilaterales o dos bilaterales que permanezcan estables tras la QT (302). Actualmente, ninguna guía recomienda la resección de

metástasis pulmonares. Sin embargo, se ha encontrado en revisiones de la literatura que la resección ofrece una tasa de supervivencia a 5 años del 38% en pacientes bien seleccionados (310).

En cuanto a los tratamientos para CG con oligometástasis en las glándulas suprarrenales, hueso, tejidos blandos, cerebro y ovario, no existen guías o recomendaciones claras. La literatura disponible se limita principalmente a casos clínicos aislados o a series pequeñas de pacientes con estas metástasis. Se sugiere la resección en pacientes con metástasis aisladas en los ganglios para-aórticos que no muestran progresión tras QT neoadyuvante (nivel de evidencia II, grado de recomendación C). Además, se recomienda la resección de una metástasis hepática solitaria (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

En conclusión, la resección de metástasis en CG debe ser abordada con cautela, ya que no se puede recomendar de manera generalizada; sin embargo, la identificación de pacientes con enfermedad oligometastásica ha generado un enfoque más personalizado en el tratamiento. El consenso sobre los criterios de oligometástasis permite una mejor selección de pacientes, particularmente aquellos con afectación ganglionar y metástasis hepáticas, aunque la evidencia sobre la eficacia de la cirugía en ciertos contextos es todavía limitada. Los resultados de estudios como JCOG0405 indican que la intervención puede ser beneficiosa, especialmente en pacientes con ganglios para-aórticos afectados sin progresión. A pesar de la prometedora evidencia sobre la resección de metástasis hepáticas, la heterogeneidad de las metástasis peritoneales y pulmonares todavía plantea desafíos significativos, y no hay consenso claro en el tratamiento de las metástasis en localizaciones menos comunes. Se requiere mayor investigación para determinar el mejor enfoque terapéutico y optimizar los resultados en estos pacientes, resaltando la importancia de tratar en centros de referencia y en el contexto de ensayos clínicos.

ÓRGANO	OMEC (150) (no progresión después de QT)	BERTINORO (302) (no progresión después de QT)	GUÍA JAPONESA (158)	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
GANGLIOS 10%	1 estación ganglionar extrarregional	16a2-b1, 12p, 13, 16a1-b2	Resección 16a2-b1 después de QT neoadyuvante	JCOG0405 (16a2b1): 43,5% después neoadyuvancia (304)
HÍGADO 5-10%	≤ 3 unilobar	≤ 3 técnicamente resecables independiente de la localización	Resección metástasis hepática solitaria	3 metaanálisis: 22-29% (306–308)
PULMÓN 6%	≤ 3 unilateral	≤ 3 unilaterales ≤ 2 bilaterales	-	1 revisión: 38% (310)
GLÁNDULA SUPRARRENAL	metástasis unilateral de glándula suprarrenal	-	-	-
HUESO/TEJIDOS BLANDOS	1 metástasis en tejidos blandos o hueso	-	-	-

Tabla 16. Criterios y resultados de la cirugía de metástasis en distintos órganos extraperitoneales

1.8.7 Otros tratamientos locorreregionales concomitantes o secuenciales

A pesar de los avances en la terapia sistémica, los pacientes con CG metastásico y CP continúan enfrentando resultados desafiantes, debido a la baja penetración de la terapia en las metástasis peritoneales y a la circulación intratumoral desorganizada (311). En este contexto, se están investigando activamente enfoques de tratamiento regional, incluida la QT intraperitoneal en combinación con CRS y otras técnicas que combinan varias alternativas terapéuticas (**tabla 17**). Cuando se combinan con terapia sistémica o CRS, estos métodos han mostrado resultados prometedores en las tasas de supervivencia y el control de la enfermedad peritoneal en pacientes seleccionados (198,207,271). No obstante, la correcta selección de pacientes, la optimización de la terapia sistémica y la completa citorreducción son factores críticos en el diseño de ensayos clínicos en este ámbito. Actualmente hay ensayos en curso, como los de NCT01882933 y NCT03348150, que se enfocan en la terapia intraperitoneal para definir el tratamiento óptimo en esta población (260,261).

Un estudio llevado a cabo en un centro académico también evaluó la seguridad y la viabilidad de HIPEC laparoscópica en pacientes con GC metastásico, mostrando resultados favorables, con una mediana de SG que osciló entre 16.1 y 20.3 meses. Este hallazgo resalta la importancia de controlar la enfermedad peritoneal antes de la citorreducción quirúrgica en casos de CP limitada (312). Así mismo, estudios retrospectivos seleccionados como CYTO-CHIP y DGAV-HIPEC han mostrado que la combinación de CRS y HIPEC mejora la supervivencia en comparación con la citorreducción aislada, especialmente en pacientes con CP limitada y bajo índice de carga tumoral (PCI) (271,313). Los ensayos clínicos en curso, como GASTRICHIP y PERISCOPE II, tienen como objetivo evaluar los beneficios de HIPEC en pacientes con mGC y el beneficio adicional de CRS e HIPEC en aquellos con enfermedad peritoneal limitada (259–261).

La NIPEC se posiciona como una modalidad prometedora que se suele combinar con terapia sistémica y ha mostrado beneficios en términos de SG y libre de progresión en varios ensayos, tanto aleatorizados como no aleatorizado (271,291). Por su parte, PIPAC, que es una técnica innovadora de QT intraperitoneal, ha generado resultados prometedores en datos preliminares de estudios no aleatorizados, aunque un ensayo fase II en Francia fue interrumpido debido a preocupaciones sobre la seguridad (271,314).

Recientemente, se ha reportado que PIPAC ha alcanzado tasas de respuesta clínica de hasta el 91% en pacientes con enfermedad irresecable o elevado PCI que contraíndican la CRS y HIPEC. En el congreso ASCO 2022, se presentó una SG de 15.4 meses para pacientes no candidatos a CRS e HIPEC, y de hasta 20.1 meses en aquellos tratados con tres o más sesiones de PIPAC (315,290). Se espera que numerosos ensayos en marcha proporcionen más evidencia para validar esta estrategia, y las guías NCCN 2024 de CG han incorporado por primera vez técnicas intraperitoneales como HIPEC y PIPAC este año, reflejando su creciente aceptación en la práctica clínica.

En conclusión, las terapias regionales como HIPEC, NIPEC y PIPAC representan vías prometedoras para mejorar los resultados de supervivencia en pacientes seleccionados con mGC y CP limitada (nivel de evidencia II, grado de recomendación C). La investigación en curso, que incluye ensayos clínicos y

estudios retrospectivos, es crucial para optimizar estos tratamientos y mejorar los resultados para los pacientes con mGC y enfermedad peritoneal.

Tabla 17. Ensayos clínicos de fase III con HIPEC, NIPEC and PIPAC

Abreviaciones: AE, eventos adversos; CRS, cirugía citorreductora; QT, quimioterapia; HIPEC, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; ip, intraperitoneal; iv, intravenoso; vo, vía oral; m, meses; MMC, mitomicina C; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SLR, supervivencia libre de recaída; NIPEC, quimioterapia intraperitoneal normotérmica; CP, carcinomatosis peritoneal; ICP, índice de carcinomatosis peritoneal; PIPAC, quimioterapia intraperitoneal en aerosol presurizado; PTX, paclitaxel; QoL, calidad de vida; NS, no estadísticamente significativo.

*Notas: * Ensayo cerrado anticipadamente debido al bajo reclutamiento; ** Ensayo clínico en curso.*

1.8.8 Perspectivas futuras

El futuro de la cirugía de metástasis en mGC se enfoca en desarrollar herramientas de investigación para mejorar la precisión y eficiencia de la planificación quirúrgica. La inteligencia artificial aplicada a la imagen, o radiómica, permite extraer parámetros cuantitativos de alto rendimiento que pueden traducirse en datos útiles (316), capturando la heterogeneidad tumoral y proporcionando información precisa para la estadificación y evaluación de metástasis ganglionares y peritoneales, lo cual facilita la toma de decisiones en comités interdisciplinarios (317,318).

Otra herramienta innovadora es el uso de radiofármacos como [18F]FAPI/[68Ga]Ga-FAPI (FAPI-PET), que cuantifica la densidad de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) en el tejido tumoral. La sobreexpresión de esta proteasa en fibroblastos activados (CAFs) se asocia con crecimiento tumoral y mal pronóstico, y el uso de FAPI-PET ha demostrado alta sensibilidad para detectar CP en CG (319). Un reto clave en mGC sigue siendo establecer un perfil molecular integral para identificar biomarcadores y terapias dirigidas que impacten en la respuesta al tratamiento y en la SG.

El desarrollo de tratamientos sistémicos avanzados ha generado expectativas prometedoras (320). Estos nuevos fármacos tienen el potencial de hacer reseables a los GC metastásicos con extensión peritoneal y mejorar el control de la enfermedad, incrementando las probabilidades de éxito quirúrgico. Entre los avances destacan terapias anti-HER2 como margetuximab, anticuerpos biespecíficos (zanidatamab, KN026 y PRS-343), anticuerpos conjugados (disitimab vedotin, ARX788) (321–323), y terapias innovadoras como CAR-T anti-HER2 (NCT04511871, NCT04650451), células natural killer (324), CAR-macrófagos (NCT04660929) y vacunas inmunoterapéuticas basadas en células B y monocitos (BVAC-B). Además, se desarrollan nuevos inhibidores de puntos de control inmunológico (LAG-3, VISTA, TIM-3, TIGIT, CD38, CD39, CD73) para revertir la resistencia a la inmunoterapia (325).

La investigación en la identificación de nuevas dianas moleculares y biomarcadores mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (claudina 18.2, FGFR, EGFR, MET/HGFR) (326), así como el papel del ADN tumoral circulante (ctDNA) en el diagnóstico temprano y el control de la enfermedad mínima residual (327), complementan un panorama de evolución clínica en el manejo de mGC. En este contexto, las técnicas quirúrgicas actuales, mínimamente invasivas y de baja morbilidad, podrían integrarse en una estrategia terapéutica combinada junto con tratamientos locales como HIPEC y PIPAC, así como con quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, en escenarios clínicos de mGC que aún no están debidamente abordados. Esta integración multidisciplinaria tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados en pacientes con metástasis peritoneales, ofreciendo un enfoque más integral y efectivo para el manejo del CG metastásico.

En conclusión, la combinación de cirugía citorreductora (CRS) con HIPEC y técnicas emergentes como PIPAC representa una opción terapéutica prometedora para la CP

en CG metastásico en pacientes seleccionados. Es fundamental tener en cuenta factores predictivos y pronósticos para optimizar resultados y maximizar los beneficios del tratamiento. La resección de metástasis aisladas en ganglios para-aórticos sin progresión tras quimioterapia neoadyuvante, así como la resección de metástasis hepáticas solitarias, se identifican como opciones viables en contextos específicos. Aunque la reseabilidad sigue siendo un desafío, la integración de enfoques multidisciplinarios y el uso de terapias sistémicas avanzadas, que incluyen la identificación de biomarcadores y el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA), están contribuyendo a mejorar los resultados clínicos. Los ensayos clínicos recientes han demostrado beneficios en supervivencia, y diversas guías clínicas respaldan estas estrategias. Los ensayos en curso son esenciales para generar evidencia sólida y definir con mayor precisión los criterios de selección de pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía de metástasis en CG.

2 JUSTIFICACIÓN

El manejo quirúrgico de las metástasis en pacientes con cáncer gástrico metastásico es un tema de debate, principalmente debido a la falta de ensayos clínicos fase III que demuestren su beneficio. Actualmente, la cirugía se centra en la resección de carcinomatosis peritoneal, mientras que la intervención en metástasis hepáticas o de otras localizaciones es menos frecuente y cuenta aun con menor evidencia.

Los criterios de selección de pacientes y el momento óptimo para realizar la intervención quirúrgica tampoco están claramente definidos. Por esta razón, la cirugía de metástasis peritoneales no está incluida como terapia estándar en las guías de práctica clínica, como las de la European Society for Medical Oncology (ESMO) o la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

A pesar de la falta de evidencia sólida, entre un 5% y un 10% de los pacientes con CG metastásico se someten a cirugía con intención curativa. Esto indica que, en la práctica clínica, existe un interés y una necesidad de explorar el potencial beneficio de esta intervención en subgrupos específicos de pacientes.

Es importante señalar que la cirugía de metástasis no es una opción terapéutica aplicable a todos los pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico. Diversos factores pronósticos conocidos—como el estado funcional del paciente (ECOG), la histología tumoral y si se ha realizado cirugía del tumor primario—influyen significativamente en la toma de decisiones. Especialmente controvertida es la cirugía de metástasis en tumores de histología difusa de Lauren, que suele asociarse con metástasis peritoneales en pacientes jóvenes, presenta mala respuesta a la QT y se asocia con corta supervivencia.

Por lo tanto, existe una necesidad de realizar investigaciones que clarifiquen el papel de la cirugía en el manejo de las metástasis peritoneales en el CG. Por todo ello, este proyecto de investigación busca evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía de metástasis peritoneales en una muestra de pacientes españoles de práctica clínica. Los resultados obtenidos podrían ayudar a conocer que factores pronóstico pueden orientar la decisión quirúrgica.

3.1 Objetivo principal

Comparar la **eficacia**, medida en términos de **SG** utilizando el modelo de Landmark a los 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses, de la cirugía de CP frente a la no resección en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV con metástasis exclusivamente peritoneales.

3.2 Objetivos secundarios

1. Describir las **diferencias en las características basales** entre pacientes con y sin cirugía de metástasis peritoneales.
2. Evaluar la **SLP** en primera línea en pacientes operados frente a aquellos no operados de carcinomatosis peritoneal.
3. Identificar los **factores pronósticos asociados con la SG** mediante un modelo de Cox multivariable.

4 HIPÓTESIS

CONCEPTUAL: La cirugía de metástasis en pacientes con adenocarcinoma esofágico y gástrico estadio IV puede beneficiar a un grupo de pacientes en función de determinadas características personales, tumorales y de laboratorio.

OPERATIVA: La cirugía de metástasis en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico metastásico incrementa la SLP y la SG en pacientes seleccionados.

ESTADÍSTICA: Utilizaremos la regresión de COX y el modelo landmark para estudiar la SG y las variables pronóstico.

5.1 Diseño del estudio

5.1.1 Tipo de estudio

AGAMENON-SEOM es un estudio observacional, longitudinal, no intervencionista, nacional, multicéntrico y ambispectivo, que incluye dos cohortes: una de cáncer esofagogástrico M0 resecable y otra de cáncer avanzado irresecable.

El registro está promovido por la sección de evaluación de resultados y práctica clínica de la sociedad española de oncología médica (SEOM).

5.1.2 Centros participantes

Los 42 centros participantes son:

1. CCAA MURCIA: Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia
2. CCAA MURCIA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
3. CCAA MURCIA: Hospital General Universitario Santa Lucia de Cartagena
4. CCAA VALENCIA: Hospital Universitario de Elche
5. CCAA VALENCIA: Hospital General Universitario de Valencia
6. CCAA VALENCIA: Hospital Clínico de Valencia
7. CCAA VALENCIA: Hospital General Universitario de Alicante
8. CCAA VALENCIA: Hospital Universitario de San Juan de Alicante
9. CCAA MADRID: Hospital Universitario Clínico San Carlos
10. CCAA MADRID: Hospital Universitario La Paz de Madrid
11. CCAA MADRID: Hospital Universitario Doce Octubre de Madrid
12. CCAA MADRID: Hospital Universitario Gregorio Marañón
13. CCAA MADRID: Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid
14. CCAA MADRID: Hospital Universitario de Fuenlabrada
15. CCAA MADRID: Hospital Universitario de Torrejón
16. CCAA CASTILLA LA MANCHA: Hospital General Universitario de Ciudad Real
17. CCAA CASTILLA LA MANCHA: Hospital Universitario de Toledo
18. CCAA CASTILLA LÉON: Hospital General Universitario de Salamanca

19. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitario El Mar de Barcelona
20. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitario Val d'Hebrón de Barcelona
21. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitario Clinic de Barcelona
22. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitario San Pau de Barcelona
23. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitario Parc Tauli de Sabadell
24. CCAA CATALUÑA: Instituto Catalán de Oncología de Barcelona
25. CCAA CATALUÑA: Instituto Catalán de Oncología de Badalona
26. CCAA PAÍS VASCO: Hospital Universitario Galdakao-Usansolo
27. CCAA PAÍS VASCO: Hospital Universitario Donostia
28. CCAA ANDALUCÍA: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
29. CCAA ANDALUCÍA: Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
30. CCAA ANDALUCÍA: Hospital Universitario Virgen de la Macarena
31. CCAA CANARIAS: Hospital Universitario de Canarias de Tenerife
32. CCAA CANARIAS: Hospital Universitario Insular de Gran Canaria de Las Palmas
33. CCAA CANARIAS: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife
34. CCAA CANTABRIA: Hospital Universitario Valdecilla de Santander
35. CCAA ARAGÓN: Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
36. CC NAVARRA: Complejo Hospitalario de Navarra
37. CCAA BALEARES: Hospital Universitario Son Espases de Mallorca
38. CCAA GALICIA: Complejo Hospitalario de Orense
39. CCAA GALICIA: Complejo Hospitalario de Pontevedra
40. CCAA GALICIA: Hospital Universitario de A Coruña
41. CCAA LA RIOJA: Complejo Hospitalario San Millán, Logroño
42. CCAA ASTURIAS: Hospital Universitario Central de Asturias

5.1.3 Período temporal y de observación

Se requiere que la inclusión de los pacientes se realice de forma consecutiva siendo válido cualquier momento temporal entre enero de 2008 y la actualidad siempre que haya disponibilidad de datos.

El periodo de observación es hasta la fecha de último seguimiento, que coincidirá con el deceso en caso de haberse producido, y que en todo caso deberá tener una duración mínima de 3 meses o hasta el fallecimiento en caso de haberse producido antes.

5.1.4 Fuente de información y ámbito

Los datos fueron obtenidos retrospectiva y prospectivamente a partir de los registros clínicos y las historias médicas de los pacientes atendidos en los diferentes centros participantes en España.

La información recopilada incluye variables clínicas, demográficas, patológicas y de tratamiento, las cuales fueron registradas de manera sistemática en una base de datos en línea específicamente diseñada para este estudio (www.agamenonstudy.com). Esta plataforma facilita la recolección y gestión eficiente de datos, garantizando la calidad y confiabilidad de la información utilizada en los análisis.

El ámbito del estudio es nacional, abarcando todo el territorio, lo que permite evaluar el abordaje en práctica clínica y los resultados en distintos entornos y poblaciones. Esto proporciona una visión integral del manejo del CG metastásico en España y más concretamente el CG con extensión peritoneal exclusiva.

5.2 Población del estudio

Pacientes con carcinoma de esófago, UEG y estómago.

5.2.1 Criterios de inclusión

- Paciente adulto (≥ 18 años)
- Confirmación histológica de adenocarcinoma de esófago, UEG o estómago incluyendo todos los subtipos histológicos, con o sin sobreexpresión de erbB2 y tumores en los que se desconozca este dato
- Enfermedad estadio IV por presencia de metástasis
- Metástasis únicamente en peritoneo
- Seguimiento de al menos 3 meses con información clínica durante dicho periodo quedando excluidos los pacientes con muerte precoz por cualquier causa que sí son incluíbles
- Aquellos pacientes que participen en un ensayo clínico podrán ser incluidos en AGAMENÓN sólo si el esquema utilizado consiste en una combinación de QT estándar en la práctica clínica cotidiana, o un esquema equivalente asociado con un agente biológico o inmunoterapia

5.2.2 Criterios de exclusión

- Paciente del que, por cualquier motivo, no se pueda conocer u obtener la información necesaria para cumplimentar la base de recogida de datos
- Pacientes incluidos en ensayos clínicos con moléculas cuya eficacia se desconoce en CG, es decir, agentes antitumorales distintos a la QT, inmunoterapia y antiHER2
- Carcinoma escamoso de esófago
- Enfermedad estadio I-III
- Enfermedad estadio IV con extensión a localizaciones distintas al peritoneo incluyendo la recaída locorregional y las adenopatías a distancia

- Pacientes que, estando vivos en el momento del estudio, no otorguen su consentimiento para participar o ejerzan su derecho de rectificación y revocación. Este criterio es fundamental para proteger el respeto a la autonomía del paciente y garantizar el cumplimiento de los requisitos éticos en la investigación clínica.

Es importante destacar que el comité de ética de investigación ha eximido la necesidad de obtener el consentimiento informado por escrito al considerar el estudio como un registro poblacional

5.3 Tratamiento

Se aceptó cualquier tratamiento sistémico basado en quimioterapia, asociado o no con agentes biológicos y/o inmunoterapia. El esquema de quimioterapia debía consistir en la combinación de un fármaco de la familia de los platinos (cisplatino u oxaliplatino) y un fármaco de la familia de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina). Según la práctica clínica de cada centro, se pudo añadir un tercer quimioterápico, como docetaxel o epirrubicina.

La cirugía del tumor primario y de las metástasis peritoneales pudo haberse realizado en el centro tratante o en un centro de referencia, ya sea en el mismo acto quirúrgico o de forma secuencial.

Tanto el tipo de tratamiento quirúrgico como el sistémico fueron elegidos localmente según la práctica habitual de cada centro.

5.4 Variables

Los datos fueron registrados en un sitio web (www.agamenonstudy.com) equipado con una serie de filtros y un sistema de consultas para garantizar la fiabilidad y controlar la ausencia e inconsistencia de la información.

Este sitio web fue diseñado específicamente para facilitar la recopilación y gestión de datos en el estudio AGAMENON-SEOM. Su estructura permite a investigadores y colaboradores ingresar información de manera segura y eficiente.

Para asegurar la integridad y precisión de los datos recopilados, el sitio web incluye mecanismos avanzados de verificación. Estos filtros son esenciales para identificar y corregir cualquier error o discrepancia que pueda surgir durante el proceso de ingreso de datos. Además, el sistema de consultas permite realizar búsquedas detalladas y específicas dentro de la base de datos, facilitando el análisis y la interpretación de la información.

Para complementar estas medidas tecnológicas, se implementó un sistema de seguimiento tanto telefónico como en línea. Este sistema de monitoreo está diseñado para ofrecer asistencia adicional a los usuarios y verificar la coherencia y completitud de los datos. El seguimiento telefónico permite resolver dudas o problemas que puedan surgir durante el registro, mientras que el monitoreo en línea proporciona una forma rápida y eficiente de comunicación y solución de incidencias.

Este enfoque integral garantiza que la base de datos de AGAMENON-SEOM sea un recurso fiable y valioso para los investigadores, mejorando así la calidad y utilidad de la información recopilada para el estudio. El listado de todas las variables recodigadas en el cuaderno electrónico se muestra en el **anexo 1**.

5.4.1 Variables descriptivas

Las variables descriptivas estudiadas se agruparon en:

- **Características basales del paciente:** raza, sexo, edad, estado general según la escala ECOG, año del cáncer, número y tipo de comorbilidades, síntomas al diagnóstico de enfermedad avanzada, tratamiento sintomático y estado nutricional.
- **Características del cáncer:** localización, datos patológicos y moleculares, extensión y localización de las metástasis peritoneales.
- **Datos analíticos o de laboratorio:** hemograma, bioquímica y marcadores tumorales.
- **Tipo de CP:** se agrupó en las siguientes categorías:
 - Distorsión o estenosis intestinal
 - Hallazgo patológico de nódulos peritoneales en la muestra del tumor primario resecado, sin siembra extensa
 - Engrosamiento peritoneal, realce o CP micronodular en la tomografía computarizada (TC)
 - Grasa omental, nódulos o "omental cake"
 - Presencia de nódulos o masas peritoneales
- **PCI:** Para el cálculo del PCI tanto radiológico como quirúrgico el abdomen se divide en 13 regiones, se evalúa la existencia de depósitos peritoneales, su extensión a estructuras adyacentes, y se asigna una puntuación según los hallazgos.

El **PCI para este estudio** se calculó asignando a cada una de las 13 regiones abdominales (0-12) una puntuación de 0 si no se observaba tumor en esa región, 1 si el tumor era menor de 0.5 cm, 2 si el tumor se situaba entre 0.5 cm y 5 cm o 3 si el tumor era >5 cm o había conglomerados. El PCI total se obtuvo sumando el de las 13 regiones y, por lo tanto, puede variar entre 0 y 39.

El PCI fue evaluado mediante imágenes en pacientes no operados o durante la cirugía en pacientes operados, y agrupado en:

- **0.**
- **1-5.**
- **6-12.**
- **Presencia de ascitis:** determinada en pruebas de imagen al momento del diagnóstico de la CP
- **Tratamiento sistémico en primera línea:** esquema de tratamiento, dosis y fechas.
- **Motivo de elección del esquema de tratamiento:** razones del oncólogo para seleccionar el esquema terapéutico.

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con las características de los centros en cuanto a su experiencia en la cirugía de CP:

- **Experiencia en cirugía de CP:** se registró si el centro tenía o no experiencia en la realización de cirugías de CP.
- **Disponibilidad de un centro de referencia para cirugía de CP:**
 - **Propio:** el centro cuenta con su propio centro de referencia para cirugía de CP.
 - **Cercano:** el centro tiene acceso a un centro de referencia cercano para cirugía de CP.
 - **No:** el centro no dispone de un centro de referencia para cirugía de CP.
- **Disponibilidad de comité de cirugía de CP:**
 - **Propio:** el centro cuenta con su propio comité de cirugía de CP.
 - **Centro de referencia:** el centro utiliza un comité de cirugía de CP de un centro de referencia.
 - **No:** el centro no dispone de un comité de cirugía de CP.
- **Número de cirugías de CP por año:** se registró el número anual de cirugías de CP realizadas en el centro, expresado como mediana y rango intercuartílico (IQR).
- **Número de cirugías de CP para tumores digestivos por año:** se recopiló el número anual de cirugías de CP realizadas específicamente para CG, también expresado como mediana y IQR.

Se registraron las siguientes variables relacionadas con la cirugía:

- **Puntuación ASA (*American Society of Anesthesiologists*):**
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - No disponible
- **Tipo de cirugía:**
 - Cirugía curativa
 - Cirugía paliativa
 - No disponible
- **Procedimientos quirúrgicos adicionales:**
 - **Omentectomía mayor:** Sí, No, No disponible
 - **Esplenectomía:** Sí, No, No disponible

- **Pancreatectomía:** Sí, No, No disponible
- **Colectomía:** Sí, No, No disponible
- **Resección del intestino delgado:** Sí, No, No disponible
- **Ovariectomía:** Sí, No, No disponible
- **Histerectomía:** Sí, No, No disponible
- **Hepatectomía:** Sí, No, No disponible
- **HIPEC (Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica):**
 - **Tipo de procedimiento:**
 - Abierto
 - Cerrado
 - No realizado
 - No disponible
 - **Régimen de HIPEC:**
 - Cisplatino + Doxorrubicina
 - Cisplatino + Mitomicina C (MMC)
 - Docetaxel + Oxaliplatino
 - Docetaxel + Oxaliplatino + 5-FU
 - Mitomicina (monoquimioterapia)
 - Otra monoquimioterapia
 - Paclitaxel
 - No se realizó HIPEC
 - Otro
 - No disponible
- **Morbilidad de la cirugía:**
 - Infección
 - Fallo anastomótico
 - Fístula
 - Reintervención
- **Transfusión postoperatoria:**
 - **Número de concentrados de sangre:** expresado como mediana y rango intercuartílico (IQR)

- **Días de hospitalización:**
 - **Duración de la estancia hospitalaria:** expresada como mediana e IQR

5.4.2 Variables resultado

Se registró el grado de CCR alcanzada durante la cirugía, clasificado de la siguiente manera:

- **CCR-0:** Sin enfermedad visible residual.
- **CCR-1:** Enfermedad residual menor de 2,5 mm.
- **CCR-2:** Enfermedad residual entre 2,5 mm y 2,5 cm.
- **CCR-3:** Enfermedad residual mayor de 2,5 cm.
- **No evaluable.**

La **mortalidad a los 60 días de la cirugía:** se definió como el fallecimiento del paciente ocurrido dentro de los 60 días posteriores a la intervención quirúrgica.

La **supervivencia libre de recurrencia (SLR):** Se definió como el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la recaída, muerte o último seguimiento, censurando a los sujetos sin ningún evento en el último contacto.

La **supervivencia global (SG):** Se definió como el tiempo desde el inicio de la QT o la cirugía, lo que se realizase antes, hasta el fallecimiento por cualquier causa, censurando a los sujetos vivos en el último seguimiento.

La tasa de respuestas según RECIST: La efectividad antitumoral se determinó mediante evaluaciones tumorales objetivas realizadas por el investigador según los criterios RECIST versión 1.1 (2009), basados en evaluaciones unidimensionales.

Las respuestas se definieron de la siguiente manera:

- **Respuesta completa:** Desaparición de todas las lesiones objetivo. Los ganglios linfáticos patológicos deben reducirse a un tamaño normal (diámetro corto menor de 10 mm).
- **Respuesta parcial:** Disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo, tomando como referencia la suma basal de los diámetros.
- **Enfermedad estable:** Ni suficiente disminución en el tamaño de las lesiones para calificar como respuesta parcial ni suficiente aumento para calificar como progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma mínima de los diámetros mayores registrada durante el estudio.
- **Enfermedad progresiva:** Aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones objetivo, tomando como referencia la suma mínima registrada durante el estudio. Además, la suma absoluta de los diámetros debe incrementarse en al menos 5 mm. También se considera progresión la aparición de una o más lesiones nuevas.

5.5 Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por los Comités de Ética de Investigación de todas las Comunidades Autónomas y hospitales participantes, siendo el Comité de Ética del Principado de Asturias el comité de referencia (aprobación nº 2020.342, 22/09/2020). El documento de la aprobación se recoge en el **anexo 2**.

5.5.1 Consideraciones generales

Toda la información relacionada con los pacientes fue tratada de forma estrictamente confidencial. Para preservar su anonimato, cada paciente fue identificado únicamente mediante un código numérico asignado al inicio del estudio. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rigió por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (BOE-A-2018-16673), así como por el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de datos (RGPD).

Además, se implementaron todas las medidas técnicas y organizativas necesarias para garantizar la seguridad de los datos y evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, conforme a lo establecido en la legislación vigente. Los datos recopilados fueron utilizados exclusivamente para los fines específicos del estudio y no fueron compartidos con terceros sin el consentimiento expreso de los participantes.

Los pacientes fueron informados de sus derechos en relación con sus datos personales, incluyendo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Se les proporcionó información clara y detallada sobre los objetivos, procedimientos y posibles riesgos del estudio, garantizando así el respeto a su autonomía y dignidad. De esta manera, el estudio cumplió con los más altos estándares éticos y legales en la protección de los derechos de los participantes.

5.5.2 Evaluación riesgo beneficio

Puesto que se trata de un estudio epidemiológico y observacional, el presente proyecto no implica ningún riesgo adicional para los pacientes estudiados, ya que no supone ningún cambio en el enfoque terapéutico ni en el manejo clínico que recibirían siguiendo la práctica habitual. Los datos serán recopilados de manera retrospectiva y anónima, utilizando únicamente la información disponible en los registros médicos sin interferir en la atención médica de los pacientes.

Al no introducir intervenciones ni procedimientos adicionales, se elimina la posibilidad de efectos adversos asociados al estudio. Además, al garantizar la confidencialidad y el anonimato de los datos, se protege la privacidad de los participantes, minimizando cualquier riesgo relacionado con la divulgación de información personal.

Los beneficios potenciales de este estudio incluyen una mejor comprensión del papel de la cirugía de metástasis peritoneales en el cáncer gástrico, lo que podría conducir a mejoras en las guías de práctica clínica y, en última instancia, a un mejor pronóstico y calidad de vida para futuros pacientes. Por tanto, el balance entre riesgos y beneficios es altamente favorable, ya que no se identifican riesgos significativos y los hallazgos del estudio pueden aportar valor significativo al campo de la oncología.

5.5.3 Hoja de información y formularios de consentimiento

El consentimiento informado por escrito ha sido eximido en este estudio, dado que se trata de un registro poblacional con casos retrospectivos de una patología en la cual muchos pacientes habrán fallecido en el momento de su inclusión. El documento de exención de consentimiento se recoge en el **anexo 3**.

5.5.4 Confidencialidad de datos

Para garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, estos fueron recogidos, procesados y publicados de forma anónima y agregada. A cada paciente se le asignó un código generado aleatoriamente, exclusivo para este registro y sin vinculación con ningún número de referencia personal.

El acceso a la base de datos donde se almacenan las variables está restringido al equipo coordinador e investigador. Adicionalmente, el comité de ética de la investigación y las autoridades sanitarias pertinentes podrían acceder a los datos si fuese necesario.

En cada centro, el investigador y su equipo de colaboradores tienen acceso únicamente a los datos de sus propios pacientes. Antes de incorporarse al proyecto, todos ellos firmaron un acuerdo de colaboración en el que se comprometieron a una participación rigurosa y a mantener la confidencialidad de los datos.

5.5.5 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

Este proyecto no interfiere en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento ni el seguimiento de los pacientes, ya que se limita a la recopilación de datos de pacientes tratados según la práctica clínica estándar de cada centro.

5.5.6 Responsabilidad del promotor e investigadores coordinadores

El promotor y los investigadores coordinadores son responsables de la planificación, ejecución y supervisión global del estudio. Sus responsabilidades incluyen, pero no se limitan a:

- **Diseño y planificación del estudio:** Desarrollar el protocolo del estudio, incluyendo los objetivos, metodología, consideraciones éticas y plan de análisis estadístico.

- **Cumplimiento normativo:** Asegurar que el estudio se lleva a cabo de acuerdo con las regulaciones vigentes, incluyendo las Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki y la legislación nacional aplicable en materia de investigación clínica y protección de datos personales.
- **Coordinación entre centros:** Facilitar la comunicación y coordinación entre los diferentes centros participantes, proporcionando las herramientas y recursos necesarios para la correcta implementación del estudio.
- **Formación y soporte:** Proporcionar capacitación y soporte continuo a los investigadores de los centros participantes en relación con el protocolo del estudio, procedimientos, recopilación de datos y cumplimiento de las normativas éticas y legales.
- **Supervisión y monitorización:** Supervisar el progreso del estudio, incluyendo la calidad y precisión de los datos recopilados. Realizar monitoreos periódicos para garantizar el cumplimiento del protocolo y la integridad científica del estudio.
- **Gestión de datos:** Garantizar la confidencialidad y seguridad de los datos recopilados, implementando medidas adecuadas para su almacenamiento, procesamiento y análisis.
- **Comunicación con autoridades éticas y regulatorias:** Mantener informados a los comités de ética y autoridades regulatorias sobre el progreso del estudio, eventos adversos serios o cualquier modificación al protocolo.
- **Divulgación de resultados:** Compilar y analizar los datos al finalizar el estudio, y asegurar la difusión de los hallazgos a través de publicaciones científicas y presentaciones en congresos, respetando siempre la confidencialidad de los participantes.

5.5.7 Responsabilidad del investigador en cada centro participante

El investigador principal en cada centro participante es responsable de la correcta ejecución del estudio en su institución. Sus responsabilidades incluyen:

- **Cumplimiento del protocolo:** Asegurar que el estudio se lleva a cabo de acuerdo con el protocolo aprobado, siguiendo los procedimientos establecidos y cumpliendo con las normativas éticas y legales aplicables.
- **Selección de participantes:** Identificar y reclutar a los pacientes elegibles según los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo y de forma consecutiva.
- **Recopilación y registro de datos:** Recoger y registrar con precisión los datos requeridos en los formularios de recopilación de datos, garantizando su calidad y completitud.
- **Confidencialidad:** Mantener la confidencialidad de la información de los pacientes, asegurando que los datos se almacenen y manejen de manera segura y anónima.

- **Comunicación con el Promotor:** Informar al promotor y a los investigadores coordinadores sobre el progreso del estudio, cualquier desviación del protocolo, eventos adversos o problemas que surjan durante la ejecución del estudio.
- **Formación del equipo local:** Asegurar que todo el personal involucrado en el estudio en su centro esté adecuadamente capacitado y familiarizado con el protocolo y los procedimientos del estudio.
- **Cumplimiento normativo local:** Garantizar que se cumplen todas las regulaciones y políticas institucionales y nacionales aplicables en materia de investigación clínica y protección de datos.
- **Disponibilidad para monitorización y resolución de consultas:** Facilitar las visitas de monitoreo y auditorías por parte del promotor, comités de ética o autoridades regulatorias, proporcionando acceso a la documentación necesaria.
- **Contribución a la divulgación de resultados:** Participar en el análisis y discusión de los resultados, y contribuir a la preparación de publicaciones y presentaciones, asegurando la integridad y veracidad de los datos proporcionados.

5.5.8 Almacenamiento de datos

La base de datos se gestiona mediante una plataforma en línea (<http://www.agamenonstudy.com/>) que dispone de múltiples herramientas y filtros para garantizar la fiabilidad y consistencia de los datos, así como para minimizar la pérdida de información. Se realizan también monitorizaciones periódicas, tanto telefónicas como en línea, para asegurar la calidad de los datos.

El cuaderno de recogida de datos en línea está alojado en un servidor Windows propiedad de Iricom. La infraestructura cuenta con sistemas de detección de intrusos, cortafuegos (firewalls) y antivirus específicos para servidores. Para la gestión de la base de datos se utiliza SQL Server, y las contraseñas de los usuarios de la aplicación se almacenan encriptadas mediante el algoritmo SHA-1. El dominio tiene asignado un certificado SSL para el uso del protocolo HTTPS, garantizando la seguridad en la transmisión de datos.

5.6 Análisis estadístico

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando métodos estadísticos comúnmente empleados en oncología. Se compararon las características basales de los pacientes que se sometieron a cirugía de metástasis y aquellos que no lo hicieron, para verificar si estaban equilibradas en la muestra analizada. Los valores de *p*, comparando pacientes con y sin cirugía de metástasis, se calcularon mediante pruebas exactas de Fisher para variables cualitativas, con la excepción de la edad, que se analizó utilizando la prueba de Kruskal-Wallis.

Se realizó un análisis descriptivo; las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y percentiles, según correspondiera. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

La SG y SLR se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier, considerando la censura. Las diferencias entre las curvas de supervivencia se evaluaron mediante la prueba de Log-Rank (205, 206).

Para identificar factores pronósticos, se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El efecto pronóstico de la resección de metástasis se evaluó mediante este modelo, considerando otros factores pronósticos del cáncer gastroesofágico avanzado, como los descritos en el nomograma AGAMENON: estado funcional según ECOG-PS, estado HER2 (positivo vs. negativo), grado de diferenciación tumoral, número y localización de metástasis, ratio neutrófilo-linfocito (≥ 4), así como la clasificación de Lauren, estadio, cirugía del tumor primario, respuesta tumoral según los criterios RECIST 1.1 y tipo de quimioterapia administrada. La selección de estas variables se basó en criterios teóricos fundamentados en la literatura y en consultas con los investigadores del registro AGAMENON-SEOM.

Para evitar el sesgo por tiempo inmortal (en variables que suelen ocurrir después del periodo inicial de observación), la cirugía de metástasis, la resección del tumor primario y la evaluación de la respuesta tumoral según RECIST 1.1 se consideraron como variables dependientes del tiempo, de acuerdo con el método de Therneau.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad múltiples para reducir los sesgos de selección residuales que pudieran persistir en la estimación del efecto de la cirugía de metástasis, dado que se trata de un registro observacional de práctica clínica.

Una vez realizada la comparación entre pacientes que se operaron y los que no, y descrito el impacto pronóstico de la cirugía de metástasis, se procedió a describir detalladamente las cirugías realizadas.

Para estimar el efecto en función del estado HER2, se evaluó la interacción entre la terapia y esta variable, obteniendo los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) para cada subgrupo. Se empleó una versión bayesiana del modelo de Cox bajo la misma especificación y con prioris débilmente informativos para todas las covariables (distribución normal con media = 0 y desviación estándar = 10), con el fin de cuantificar la incertidumbre. El objetivo de estas versiones bayesianas fue evaluar la hipótesis de direccionalidad del efecto (probabilidad de que el tratamiento mejore el pronóstico con $\text{CRI} < 1$).

Para manejar los valores perdidos, se utilizó imputación múltiple mediante emparejamiento predictivo de medias con ecuaciones encadenadas. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Todos los datos recopilados fueron procesados utilizando el software RStudio y IBM SPSS Statistics versión 21.0, incluidas las bibliotecas rms y brms en R.

6.1 Características basales de la muestra

Al momento del análisis de los datos, agosto de 2024, el registro AGAMENON-SEOM contaba con un total de 3922 pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico estadio IV. De estos, el 55% (n=2157) presentaba metástasis peritoneales, y en 653 casos, el peritoneo era la única localización metastásica. Por lo tanto, la muestra total para este estudio incluyó a **653 pacientes** con adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV, con únicamente metástasis peritoneales al diagnóstico de la enfermedad avanzada. De estos, el 22,05% (n=144) se sometieron a cirugía peritoneal, mientras que el 77,95% (n=509) no fueron intervenidos quirúrgicamente.

Las **características basales de los pacientes** se resumen en la **tabla 18**. En la población general, la mayor parte de los diagnósticos se realizó entre 2015 y 2019 (43,6%), seguido de 2020-2024 (28,9%). Los pacientes operados tuvieron una mayor proporción de diagnósticos entre 2020-2024 (47,6%) en comparación con los no operados (23,6%). La mediana de edad fue de 62 años (IQR de 18 años), siendo los pacientes operados significativamente más jóvenes, con una mediana de 57 años en comparación con los 64 años del grupo no operado. Respecto al sexo, el 44,6% de los pacientes fueron mujeres, con una proporción ligeramente superior en el grupo de pacientes operados (49,3%) frente a los no operados (43,2%).

El índice de masa corporal (IMC) mostró que el 53,8% de los pacientes tenía un IMC mayor a 25, lo que corresponde a sobrepeso y obesidad según la clasificación de la OMS. Esta proporción fue mayor entre los pacientes operados (57,6%) en comparación con los no operados (52,7%). El estado funcional, evaluado con la escala ECOG-PS, reveló que la mayoría de los pacientes presentaba un ECOG-PS 1 (65,2%), aunque los pacientes operados presentaban un mejor estado funcional, con un mayor porcentaje con ECOG 0 (29,9% frente al 20,8% en los no operados).

En cuanto a las comorbilidades, el 70,3% de la población no presentaba comorbilidades. Un mayor porcentaje de los pacientes operados no tenía comorbilidades (72,9% frente al 69,5% en los no operados). La insuficiencia renal crónica fue más frecuente en los pacientes operados (4,2% frente al 1,6% en los no operados). Otras comorbilidades incluyeron cardiopatía crónica (10,1%), enfermedad vascular crónica (8,1%) y diabetes mellitus (14,1%), sin diferencias significativas entre los grupos.

Características basales del paciente	Total N (%) 653 (100)	No cirugía N (%) 509 (77.95)	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
Año de diagnóstico			
2003-2008	36 (5.5)	30 (5.9)	6 (4.2)
2009-2014	143 (21.9)	120 (23.6)	23 (16)
2015-2019	285 (43.6)	239 (47)	46 (31.9)
2020-2024	189 (28.9)	120 (23.6)	69 (47.6)
Edad, mediana (rango intercuartil)	62 (18)	64 (17)	57 (17)
Sexo, femenino	291 (44.6)	220 (43.2)	71 (49.3)
IMC (kg/m2)			
< 18.5	56 (8.6)	42 (8.3)	14 (9.7)
18.5-24.9	239 (36.6)	193 (37.9)	46 (31.9)
> 25	351 (53.8)	268 (52.7)	83 (57.6)
ND	7 (1.1)	6 (1.2)	1 (0.7)
Estado funcional, ECOG-PS			
0	149 (22.8)	106 (20.8)	43 (29.9)
1	426 (65.2)	334 (65.6)	92 (63.9)
≥2	78 (11.9)	69 (13.6)	9 (6.2)
Numero de comorbilidades			
No	459 (70.3)	354 (69.5)	105 (72.9)
1	112 (17.2)	90 (17.7)	22 (15.3)
≥2	82 (12.6)	65 (12.8)	17 (11.8)
Tipo de comorbilidades			
Enfermedad cardiaca crónica	66 (10.1)	58 (11.4)	8 (5.6)
Insuficiencia renal crónica	14 (2.1)	8 (1.6)	6 (4.2)
Enfermedad vascular crónica	53 (8.1)	44 (8.6)	9 (6.2)
Diabetes mellitus	92 (14.1)	72 (14.1)	20 (13.9)
Enfermedad hepatica crónica	11 (1.7)	9 (1.8)	2 (1.4)
Enfermedad tromboembólica	25 (3.8)	17 (3.3)	8 (5.6)
Enfermedad crónica pulmonar	38 (5.8)	30 (5.9)	8 (5.6)
Demencia	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.7)
SIDA	3 (0.5)	3 (0.6)	0
Otros	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Tabla 18. Características basales de los pacientes

Abreviaciones: N: tamaño de la muestra; ND: no disponible; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ALP: fosfatasa alcalina; IMC: índice de masa corporal; ECOG-PS: estado general del Grupo Cooperativo de Oncología del Este; FISH: hibridación in situ fluorescente.

Nota: en la tabla los porcentajes se refieren a proporciones de las columnas.

Las **características basales del cáncer** se muestran en la **tabla 19**. La mayoría de los tumores primarios se localizaban en el estómago (88,8%), sin diferencias significativas entre los pacientes operados y no operados. En cuanto al estadio tumoral TNM, el 74% de los pacientes presentaba un estadio cT/pT desconocido al momento del diagnóstico. Del total de la muestra, el 20,7% se encontraba en estadio avanzado (cT4/pT4), mientras que solo el 4,4% estaba en estadio cT3/pT3 y el 0,9% en estadios cT0-T2/pT0-T2. Al comparar los grupos, los pacientes no operados presentaron una mayor proporción de casos en estadio cT4/pT4 (21,6% frente al 17,4% en los operados). Los estadios tempranos (cT0-T2/pT0-T2) fueron poco frecuentes en ambos grupos, aunque los pacientes operados mostraron una menor prevalencia de estadios intermedios (0,7% frente al 5,5% en los no operados). En relación con el estadio ganglionar cN/pN, el 74% de los pacientes tenía un estadio cN/pN desconocido. El 14,2% de la muestra se encontraba en estadio cN0/pN0, con una mayor proporción de pacientes operados en este estadio (16,1% frente al 7,6% en los operados). Los estadios ganglionares avanzados (cN2-3/pN2-3) fueron más comunes en los no operados (8,3% frente al 7,6% en los operados).

El 54,8% de los tumores fueron de tipo difuso de Lauren, siendo más frecuente en los pacientes operados (58,3% frente al 53,8% en los no operados). El porcentaje de tumores HER2 positivos fue del 7,5% en la población total, con una mayor proporción de sobreexpresión de HER2 en pacientes operados (10,4% frente al 6,7% en los no operados). En relación con el grado histológico, la mayoría de los tumores fueron de grado 3 (52,4%), con una proporción ligeramente mayor en los pacientes operados (56,9% frente al 51,1% en los no operados).

El 72,3% de los pacientes presentaba CP sincrónica, siendo esta más frecuente en los pacientes no operados (76,4% frente al 71,1%). Los casos de carcinomatosis metacrónica representaron el 27,7% de la población total, con una proporción mayor en los operados (28,9% frente al 23,6% en los no operados). La extensión de CP también presentó variabilidad. En los pacientes operados, predominó la presencia de nódulos o masas peritoneales (41,7%), mientras que en los no operados fue más frecuente el hallazgo de engrosamiento peritoneal, realce o carcinomatosis micronodular en la tomografía computarizada (43,2%). La presencia de ascitis al diagnóstico fue significativamente menor en los pacientes operados (29,9%) en comparación con los no operados (46,6%). Asimismo, los pacientes operados presentaron menos complicaciones relacionadas con el cáncer al diagnóstico (4,2% frente al 10% en los no operados). Los pacientes no operados presentaron valores más altos de al PCI con un 41,1% de ellos teniendo un PCI entre 1-5, frente al 27,1% en los operados. El 20,1% de los pacientes operados presentaba un PCI de 0, mientras que ninguno de los pacientes no operados tenía un PCI de 0.

Características basales del cáncer	Total N=653 (100%)	No cirugía 509 (77.95%)	Cirugía peritoneal N=144 (22.05%)
Complicaciones al diagnóstico	57 (8.7)	51 (10)	6 (4.2)
Lugar del tumor primario			
Esófago	19 (2.9)	16 (3.1)	3 (2.1)
Estómago	580 (88.8)	451 (88.6)	129 (89.6)
UEG	54 (8.3)	42 (8.3)	12 (8.3)
Linitis plástica	122 (18.7)	98 (19.3)	24 (16.7)
Grado histológico			
Grado 1	37 (5.7)	29 (5.7)	8 (5.6)
Grado 2	114 (17.5)	83 (16.3)	31 (21.5)
Grado 3	352 (52.4)	260 (51.1)	82 (56.9)
No disponible	160 (24.5)	137 (26.9)	23 (16)
Clasificación de Lauren			
Intestinal	153 (23.4)	124 (24.4)	29 (20.1)
Difuso	358 (54.8)	274 (53.8)	84 (58.3)
Mixto	40 (6.1)	33 (6.5)	7 (4.9)
No disponible	102 (15.6)	78 (15.3)	24 (16.7)
Células en anillo de sello	321 (42.9)	243 (47.7)	78 (54.2)
No disponible	98 (15)	82 (16.1)	16 (11.1)
Sobreexpresión HER-2			
No	513 (78.6)	400 (78.6)	113 (78.5)
Si (3+)	49 (7.5)	34 (6.7)	15 (10.4)
Si (2+ y FISH+)	15 (2.3)	13 (2.6)	2 (1.4)
No disponible	76 (11.6)	62 (12.2)	14 (9.7)
PC relacionada con tumor primario			
Metacrónica	181 (27.7)	147 (28.9)	34 (23.6)
Sincrónica	472 (72.3)	362 (71.1)	110 (76.4)
Estadio cT/pT (en enfermedad metacrónica)			
cT0-T2/pT0-T2	6 (0.9)	5 (1)	1 (0.7)
cT3/pT3	29 (4.4)	28 (5.5)	1 (0.7)
cT4/pT4	135 (20.7)	110 (21.6)	25 (17.4)
Desconocido	483 (74)	376 (71.9)	117 (81.2)
Estadio cN/pN (en enfermedad metacrónica)			
cN0/pN0	93 (14.2)	82 (16.1%)	11 (7.6%)
cN1/pN1	24 (3.7)	19 (3.7%)	5 (3.5%)
cN2-3/pN2-3	53 (8.1)	42 (8.3%)	11 (7.6%)
Desconocido	483 (74)	376 (71.9%)	177 (81.2%)
Tipo de CP			
Distorsion/estenosis intestinal	10 (2.0)	3 (2.1)	13 (2)
Hallazgo patológico de nódulos peritoneales en la muestra del primario resecaado, sin siembra extensa	53 (10.4)	26 (18.1)	79 (12.1)
Engrosamiento peritoneal o CP micronodular en TC	220 (43.2)	48 (33.3)	268 (41.0)
Grasa omental/nódulos/ "omental cake"	39 (7.7)	3 (2.1)	42 (6.4)
Presencia de nódulos/masas peritoneales	187 (36.7)	60 (41.7)	247 (37.8)
No disponible	0	4 (2.8)	4 (0.6)

PCI radiológico (no operados) o quirúrgico (operados)			
0	29.0 (4.4)	0	29 (20.1)
1-5	248.0 (38)	209 (41.1)	39 (27.1)
6-12	160.0 (24.5)	128 (25.1)	32 (22.2)
>12	117.0 (17.9)	90 (17.7)	27 (18.8)
No evaluado	99.0 (15.2)	82 (16.1)	17 (11.8)
Ascitis en pruebas de imagen al diagnosticar CP	280 (42.9)	237 (46.6)	43 (29.9)

Tabla 19. Características basales de las neoplasias

Como **datos de laboratorio (tabla 20)**, la relación neutrófilo-linfocito fue significativamente menor en el grupo de pacientes operados (15,3%) en comparación con los no operados (33,4%). No hubo diferencias significativas en los valores de albúmina o CEA entre ambos grupos. El 15,2% de los pacientes presentó niveles superiores al límite normal de lactato deshidrogenasa (LDH). Al comparar entre los grupos, no se observaron diferencias significativas, ya que el 15,1% de los pacientes no operados y el 15,3% de los operados mostraron elevaciones de LDH por encima del rango normal. Estos valores elevados de LDH se asocian generalmente con un mayor grado de enfermedad tumoral y actividad metabólica, aunque en este caso no se encontraron diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento.

Características basales de laboratorio	Total N (%) 653 (100)	No cirugía N (%) 509 (77.95)	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
Albumina < limite bajo o normal	37 (5.7)	33 (6.5)	4 (2.8)
Ratio neutrófilo-linfocito > 4	192 (29.4)	170 (33.4)	22 (15.3)
LDH > limite superior o normal	99 (15.2)	77 (15.1)	22 (15.3)
ALP > limite superior o normal	134 (20.5)	112 (22)	22 (15.3)
CEA mediana (rango intercuartil)	2 (6)	2 (5)	3 (7.2)

Tabla 20. Datos de laboratorio basales

Abreviaciones: N: tamaño de la muestra; ALP: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa.

Nota: en la tabla, los porcentajes se refieren a proporciones de las columnas.

Los tipos de cirugía realizados sobre el cáncer primario al diagnóstico se recogen en la **tabla 21**. La mayoría de los pacientes, un 77,95%, no se sometieron a cirugía, mientras que el 22,05% restante recibió algún tipo de intervención.

Destaca que la gastrectomía total se realizó en el 27,1% de los pacientes, siendo significativamente más frecuente en el grupo al que se le reseca las metástasis peritoneales (60,4%) en comparación con el grupo sin cirugía peritoneal (17,7%). La gastrectomía parcial se llevó a cabo en el 15,6% de los

casos, con proporciones similares en ambos grupos. Procedimientos como la esofagectomía y la combinación de esofagectomía y gastrectomía fueron menos comunes, pero ligeramente más frecuentes entre los pacientes que se sometieron a cirugía peritoneal.

Estos datos indican que, aunque la mayoría de los pacientes no fueron operados del tumor primario al diagnóstico, aquellos que posteriormente se sometieron a cirugía peritoneal tuvieron una mayor probabilidad de haberse sometido a nivel basal a intervenciones más extensas, como la gastrectomía total.

Tipo de cirugía del cáncer primario al diagnóstico	Total N (%) 653 (100)	No cirugía N (%) 509 (77.95)	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
No cirugía de tumor primario	280 (42.9)	262 (51.5)	18 (12.5)
Gastrectomía total	177 (27.1)	90 (17.7)	87 (60.4)
Gastrectomía parcial	102 (15.6)	82 (16.1)	20 (15.9)
Laparotomía sin resección	51 (7.8)	51 (7.8)	6 (4.2)
Cirugía de derivación o paliativa	21 (3.2)	17 (3.3)	4 (2.8)
Esofagectomía y gastrectomía	16 (2.5)	8 (1.6)	8 (5.6)
Esofagectomía	6 (0.9)	5 (1)	1 (0.7)

Tabla 21. Tipo de cirugía del cáncer primario al diagnóstico

La **tabla 22** resume la **experiencia de los 44 centros participantes en cirugía de CP**. El 56,82% de los centros (n=25) reportaron tener experiencia en la realización de este tipo de procedimientos, mientras que el 43,18% (n=19) no la tenían. Además, el 45,45% de los centros contaba con sus propios recursos como centro de referencia para la cirugía de CP, mientras que el 50% indicaba la disponibilidad de un centro de referencia cercano. Sólo el 4,55% de los centros no disponía de un centro de referencia para la cirugía de CP. En cuanto a la disponibilidad de un comité de cirugía especializado en CP, el 47,73% de los centros disponía de un comité propio, mientras que el 27,27% se apoyaba en el comité de un centro de referencia. El 25% de los centros no contaba con comité de cirugía de CP.

En promedio, los centros realizaron una mediana de 13 cirugías de CP en cánceres digestivos al año, siendo 10 de estas para CG. Hubo tres centros donde se realizó 1, otras tres donde se realizaron 2, seis que realizaron 3, uno con 4, otro con 5 y tan solo tres centros que realizaron más de 10 concretamente, 11, 14 y 15. Esto refleja una distribución heterogénea en términos de experiencia y recursos entre los centros participantes en el estudio.

Variables	Centros (N=44)
Experiencia en cirugía de CP, Si	25 (56.82%)
Disponibilidad centro referencia para cirugía de CP	
Cercano	22 (50%)
Propio	20 (45.45%)
No	2 (4.55%)

Disponibilidad de comité de cirugía CP	
Propio	21 (47.73%)
Centro de referencia	12 (27.27%)
No	11 (25%)
Nº de cirugías CP por año (mediana, rango)	13 (0-164)
Nº de cirugías CP para tumores digestivos por año (mediana, rango)	10 (0-112)
Nº de cirugías CP para CP por año (mediana, rango)	0 (1-15)

Tabla 22. Características de los centros relativas a su experiencia en la cirugía de CP

6.2 Características del tratamiento sistémico antitumoral

El **tratamiento sistémico antitumoral** se recoge en la **tabla 23**. La mayoría de los pacientes (66,2%) recibió un esquema de QT doble, basado en dos agentes citotóxicos, como primera línea, mientras que el 33,8% recibió un esquema de QT triplete. Al desglosar por grupos, los pacientes operados presentaron una mayor proporción de regímenes triplete (50%) en comparación con los no operados (29,3%). El 87,5% de los pacientes con cánceres HER-2 positivos recibió trastuzumab en combinación con la QT de primera línea, siendo esta proporción ligeramente mayor en los operados (94,1%) frente a los no operados (85,1%). En cuanto al número de ciclos de QT de primera línea, la mediana fue de 6 ciclos en el grupo general y en los no operados, mientras que en los operados la mediana fue de 7 ciclos.

La mejor respuesta al tratamiento fue respuesta completa en el 6,1% de los pacientes y respuesta parcial en el 11,6%. En los pacientes operados, el porcentaje de respuesta completa fue significativamente mayor (14,6%) en comparación con los no operados (3,7%), también el de respuestas parciales (18,8% frente a 9,6%) mientras que los pacientes no operados tuvieron una mayor proporción de enfermedad progresiva (28,1% frente al 7,6% en los operados). El 49,9% de los pacientes en la población total logró una estabilización de la enfermedad y al comparar entre los grupos, la tasa de enfermedad estable fue similar en los pacientes no operados (49,9%) y en los operados (50%).

La localización de la progresión (no operados) o recaída (operados) mostró que el 46,7% de los pacientes experimenta progresión en sitios distintos al peritoneo, siendo esta proporción mayor en los no operados (52,3%) frente a los operados (27,1%). Por el contrario, la progresión exclusivamente peritoneal fue más frecuente en los pacientes operados (31,2%) en comparación con los no operados (20,2%).

En cuanto a la SLP con la QT de primera línea, la mediana fue de 7,1 meses para la población general, mientras que los pacientes operados mostraron una SLP significativamente mayor, con una mediana de 13,71 meses, en contraste con los 6,08 meses observados en los no operados (HR 0,67; IC 95%, 0,53-0,79). En la segunda línea de QT, la SLP fue de 3,25 meses en la población general, siendo ligeramente mayor en los pacientes operados (4,01 meses frente a 3,06 meses en los no operados).

En cuanto al número de líneas de tratamiento recibidas, el 56,2% de los pacientes recibió una sola línea de tratamiento, y el 27,6% recibió dos líneas. Los pacientes operados presentaron una proporción ligeramente mayor de aquellos que recibieron más de una línea de tratamiento (38,7% frente al 32,6% en los no operados).

Variables	Total N (%) 653 (100)	No cirugía N (%) 509 (77.95)	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
Regímenes de QT de primera línea.			
Triplete	221 (33.8)	149 (29.3)	72 (50)
Doblete	432 (66.2)	360 (70.7)	72 (50)
Trastuzumab de primera línea en HER-2+	56 (87.5)	40 (85.1)	16 (94.1)
N de ciclos de QT de primera línea, mediana (rango intercuartil)	6 (4)	6 (4)	7 (4)
QT de primera línea con mejor respuesta			
Respuesta completa	40 (6.1)	19 (3.7)	21 (14.6)
Respuesta parcial	76 (11.6)	49 (9.6)	27 (18.8)
Enfermedad progresiva	154 (23.6)	143 (28.1)	11 (7.6)
Enfermedad estable	326 (49.9)	254 (49.9)	72 (50)
No evaluable	57 (8.7)	44 (8.6)	13 (9)
Ubicación de progresión/recaída			
Peritoneal	148 (22.7)	103 (20.2)	45 (31.2)
No peritoneal	305 (46.7)	266 (52.3)	39 (27.1)
Ambos	146 (22.4)	116 (22.8)	30 (20.8)
No progresión	54 (8.3)	24 (4.7%)	30 (20.8)
SLP de primera línea, meses (IC del 95%)	7.1 (6.64 - 7.89)	6.08 (5.72 - 6.61)	13.71 (12.36 - 16.64)
SLP de segunda línea, meses (IC 95%)	3.25 (2.89 - 3.95)	3.06 (2.70 - 3.72)	4.01 (3.22 - 6.35)
Número de líneas de tratamiento			
1	367 (56.2)	279 (54.8)	88 (61.1)
2	180 (27.6)	159 (29.3)	31 (21.3)
3	86 (13.2)	64 (12.6)	22 (15.3)
>3	20 (3.1)	17 (3.3)	3 (2.1)

Tabla 23. Tratamiento sistémico antitumoral

6.3 Características de la cirugía de metástasis peritoneales en pacientes operados

Las características quirúrgicas de los pacientes que se sometieron a cirugía peritoneal relativas al hospital, situación del paciente, tipo y extensión de la cirugía se muestran en la tabla 24. El 69,4% de las intervenciones se realizaron en el centro donde fueron tratados. En cuanto a la clasificación ASA que mide el riesgo quirúrgico, la mayoría de los pacientes se clasificaron en el ASA 2 (51,4%), lo que sugiere un riesgo quirúrgico moderado, seguido del ASA 3 (31,2%), indicando pacientes con una enfermedad sistémica grave.

Respecto al tipo de cirugía, el 62,5% de las intervenciones tuvieron un objetivo curativo, mientras que el 29,8% fueron cirugías paliativas, siendo el objetivo no especificado en el 7,6% de los casos.

En cuanto a los órganos resecaos, la omentectomía mayor fue la resección más frecuente, realizada en el 45,1% de los pacientes, seguida de la ovariectomía, que se llevó a cabo en el 24,3% de los casos. La colectomía fue realizada en el 19,4% de los pacientes, mientras que la resección del intestino delgado se realizó en el 15,3%. La esplenectomía mayor fue menos frecuente, llevándose a cabo en el 13,2% de los pacientes, y la histerectomía en el 11,8%. Las resecciones pancreáticas y hepáticas fueron las menos comunes, realizadas en el 4,2% y 4,9% de los casos, respectivamente.

Variables	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
Operado en el centro de tratamiento	100 (69.4)
Score quirúrgico ASA	
1	9 (6.2)
2	74 (51.4)
3	45 (31.2)
4	3 (2.1)
No disponible	13 (9)
Tipo de cirugía	
Cirugía curativa	90 (62.5%)
Cirugía paliativa	43 (29.8%)
No disponible	11 (7.6%)
Omentectomía mayor	
Sí	65 (45.1)
No	66 (45.8)
No disponible	13 (9.3)
Esplenectomía mayor	
Sí	19 (13.2)
No	112 (77.8)
No disponible	13 (9)
Pancreatectomía	
Sí	6 (4.2)
No	125 (86.8)
No disponible	13 (9)
Colectomía	
Sí	28 (19.4)
No	102 (70.8)
No disponible	14 (9.7)
Resección del intestino delgado	
Sí	22 (15.3)
No	109 (75.7)
No disponible	13 (9)
Ooforectomía	
Sí	35 (24.3)
No	96 (66.7)
No disponible	13 (9)
Histerectomía	
Sí	17 (11.8)
No	114 (79.2)
No disponible	13 (9)
Hepatectomía	
Sí	7 (4.9)
No	124 (86.1)
No disponible	13 (9)

Tabla 24. Hospital de la cirugía, situación de los pacientes, tipo de cirugía y órganos resecados.

Abreviaciones: ASA, Sociedad Americana de Anestesiólogos.

La **tabla 25** incluye **datos del PCI quirúrgico, la radicalidad de la cirugía, los tratamientos sistémicos perioperatorios y la QT intraoperatoria, HIPEC**. El 41,1% de los pacientes sometidos a cirugía peritoneal presentaban un PCI entre 1-5, mientras que un 25,1% tenía un PCI entre 6-12. El 17,7% de los pacientes mostró un PCI superior a 12, indicando una mayor carga tumoral. El PCI no se evaluó en el 16,1% de los casos.

El grado de CCR se empleó para medir la radicalidad quirúrgica. Así, el 65,9% de los pacientes lograron una citorreducción completa sin enfermedad macroscópica visible (CCR 0). En un 5,5% de los casos, se logró una citorreducción casi completa con nódulos residuales menores de 2,5 mm (CCR 1). En el 13,1% la citorreducción fue incompleta quedando como enfermedad residual nódulos mayores de 2,5 cm (CCR 3), mientras que en el 11,8% de los casos la radicalidad no fue evaluada.

En cuanto a los tratamientos antitumorales asociados con la cirugía, el 51,3% de los pacientes fue tratado con QT perioperatoria que fue la modalidad más frecuente. El 29,1% de los pacientes recibió QT neoadyuvante, el 6,2% QT adyuvante, y el 5,5% de los pacientes, quienes no lograron una citorreducción completa, recibieron terapia sistémica postoperatoria. Entre aquellos que recibieron QT neoadyuvante, la mejor respuesta fue estabilización de la enfermedad en el 50% de los pacientes, mientras que el 14,6% logró una respuesta completa y el 18,8% una respuesta parcial. La mediana de tiempo en meses entre el inicio de la QT y la cirugía fue de 4.6 (IC 95%, 4-5,3) y rango (-2 a 27,9). **(figura 11)**.

Respecto a la HIPEC, esta fue realizada en el 59,7% de los pacientes sometidos a cirugía peritoneal. El 34,7% de los pacientes fue tratado con HIPEC en un abordaje abierto y el 25% en un abordaje cerrado. Los regímenes más frecuentemente utilizados respecto al total de 86 pacientes que recibieron HIPEC incluyeron la combinación de cisplatino y mitomicina (16,28%) y cisplatino con doxorrubicina (13,95%) mientras que un 65,12% recibió un único agente citotóxico. Otros regímenes menos frecuentes incluyeron la combinación de docetaxel con oxaliplatino y 5FU (3,49%), así como el uso de monoterapia con mitomicina (3,49%). En el 29,1% de los pacientes no se realizó HIPEC, y en el 11,1% de los casos esta información no estaba disponible.

Variables	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
PCI quirúrgico	
0	0
1-5	209 (41.1%)
6-12	128 (25.1%)
>12	90 (17.7%)
No evaluable	82 (16.1%)
CCR (citoreducción completa)	
0: no visible	95 (65.9%)
1: < 2.5 mm	8 (5.5%)
2: 2.5 mm a 2.5 cm	5 (3.47%)
3: > 2.5 cm	19 (13.1%)
No evaluable	17 (11.8%)
Tipo de QT	
Neoadyuvante	42 (29.1)
Adyuvante	9 (6.2)
Tratamiento sistémico tras cirugía incompleta	8 (5.5) 74 (51.3)
Perioperativo	11 (7.6)
No disponible	
Mejor respuesta a QT neoadyuvante	
Respuesta completa	21 (14.6)
Respuesta parcial	27 (18.8)
Enfermedad progresiva	11 (7.6)
Enfermedad estable	72 (50)
No evaluable	13 (9)
HIPEC	
Abierto	50 (34.7%)
Cerrado	36 (25%)
No realizado	42 (29.1%)
No disponible	16 (11.1%)
HIPEC regimen	
Cisplatino + Doxorrubicina	12 (8.8%)
Cisplatino + MMC	14 (9.6%)
Docetaxel + oxaliplatino	3 (2%)
Docetaxel + oxaliplatino + 5FU	1 (0.6%)
Mitomicina	3 (2%)
Otra monoQT	52 (36.1%)
Paclitaxel	1 (0.6%)
No HIPEC	42 (29.1%)
No disponible	16 (11.1%)

Tabla 25. PCI quirúrgico, radicalidad de cirugía y tratamientos antitumorales asociados con la cirugía

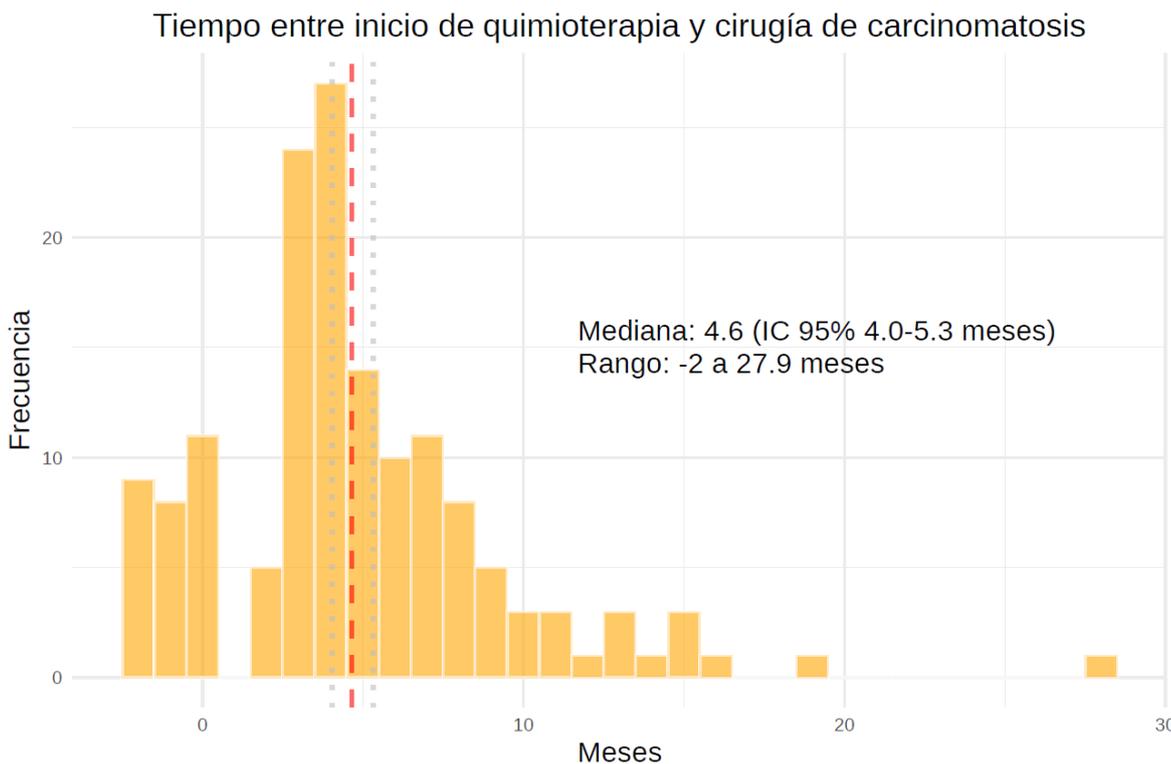


Figura 11. Mediana de tiempo entre el inicio de la QT y la cirugía

La información sobre la **morbimortalidad asociada a la cirugía peritoneal y las recaídas en el seguimiento** se resumen en la **tabla 26**. El 15,9% de los pacientes presentó complicaciones postoperatorias, siendo las infecciones el evento más frecuente (6,2%), seguido de fallos en la anastomosis (4,8%) y las fístulas (4,8%). Un 12,1% de los pacientes requirió reintervención quirúrgica. La mediana de transfusiones postoperatorias fue de dos concentrados de hemáties (IQR, 1). La mediana de días de hospitalización fue de 11. La mortalidad a los 60 días después de la cirugía fue del 4,9% (IC 95%, 1,3-8,3%).

En cuanto a las recaídas durante el seguimiento, el 71,5% de los pacientes (103/144) experimentó una recaída tras la cirugía, con un intervalo medio hasta la recaída de 13,4 meses (IC 95%, 10,4-15,3 meses). En cuanto a la localización de las recaídas, el 30,2% de los pacientes presentó recurrencia exclusivamente peritoneal, mientras que el 18,8% tuvo recaídas tanto peritoneales como en otras localizaciones. Las recurrencias no peritoneales se observaron en el 14,1% de los casos, mientras que solo un 0,67% presentó recurrencia ósea. En el 34,9% de los casos, no se registró la localización de la recaída.

Variables	Cirugía peritoneal N (%) 144 (22.05)
Morbilidad de la cirugía	
Infección	23 (15.9)
Fallo anastomótico	9 (6.2)
Fístula	7 (4.8)
Reintervención	19 (12.1)
Transfusión después de la cirugía.	49 (32.89)
Número de concentrados de sangre, mediana (IQR)	2 (1)
Días de hospitalización, mediana (IQR)	11 (11)
Mortalidad a los 60 días de la cirugía	4.9 % (1.3-8.3)
Recaída después de la cirugía	103/144
Intervalo hasta la recaída (meses)	13.4 (95% CI, 10.4-15.3)
Ubicación de la recaída	
Ambos	28 (18.79%)
No peritoneal	21 (14.09%)
Peritoneal	45 (30.20%)
Peritoneal y ganglionar	1 (0.67%)
Peritoneal y óseo	1 (0.67%)
No disponible	52 (34.90%)

Tabla 26. Morbimortalidad de la cirugía y recaídas en el seguimiento

Abreviación: IQR, rango intercuartílico.

6.4 SLR según variables (análisis univariable) en pacientes operados

La **tabla 27** y la **figura 12** recogen el **listado de variables más relevantes para SLR** y su impacto en esta a través de un análisis univariable. El estado funcional ECOG-PS tuvo un impacto significativo, con los pacientes con ECOG 0 mostrando una mediana de SLR de 14,3 meses, en comparación con 12,2 meses en aquellos con ECOG 1-2 ($p=0,03$).

El PCI quirúrgico mostró una fuerte asociación con la SLR (**figura 13A**). Los pacientes con un PCI de 0 tuvieron la mejor mediana de SLR (22,6 meses), mientras que aquellos con un PCI entre 6-12 meses presentaron una SLR de 7,4 meses, significativamente menor ($p=0,001$). La presencia de ascitis también fue un factor determinante, con una mediana de SLR de 14,27 meses en los pacientes sin ascitis, frente a 7,46 meses en aquellos que presentaban ascitis ($p=0,009$) (**figura 13B**). Los pacientes con cánceres sin células en anillo de sello tuvieron una mediana de SLR de 16,8 meses frente a 10,0 meses en aquellos con tumores con células en anillo de sello ($p=0,01$) (**figura 13C**).

Los pacientes con cánceres grado 1 mostrando una SLR superior (NA, no alcanzada) en comparación con los de grado 3, cuya mediana de SLR fue de 11,0 meses ($p=0,04$). Los pacientes con cánceres N0 tuvieron una SLR de 19.82 meses, aquellos con afectación N1 de 14.73 meses y menor los que presentaron N2, 4,49 meses ($p=0.01$).

Finalmente, los niveles de LDH también se asociaron con la significativamente menor, siendo peor en aquellos con niveles por encima del límite superior normal (ULN), quienes presentaron una mediana de SLR de 7,8 meses, en comparación con 14,73 meses en los pacientes con LDH normal ($p=0,03$).

Estos resultados muestran la influencia en SLR del estado funcional, la extensión de la CP (PCI y ascitis), los niveles de LDH, y las características histológicas (grado y células en anillo de sello) y ganglionares (afectación nodal) en pacientes con CP por adenocarcinoma esofagogástrico reseca.

Variable	Categoría	N/e	Mediana (meses)	IC 95%	p-valor
Género	Hombre	73/52	14.7	12.07 - 21.5	0.1
	Mujer	71/51	11.0	8.78 - 14.4	
Edad ≥ 65 años	Falso	102/75	11.9	9.3 - 14.7	0.2
	Verdadero	42/28	16.8	12.2 - 29.0	
ECOG-PS	0	43/27	14.3	10.03 - 30.9	0.03
	1-2	101/76	12.2	8.78 - 14.9	
Ascitis	No	101/68	14.27	12.23 - 20.5	0.009
	Si	43/35	7.46	6.25 - 14.4	
PCI (cirugía)	>12	27/15	14.7	9.30 - NA	0.001
	0	29/22	22.6	12.16 - 42.4	
	1-5	39/29	13.5	12.00 - 22.2	
	6-12	32/27	7.4	5.95 - 13.7	
	No disponible	17/10	17.5	10.03 - NA	
Metastasis	Sincrónicas	110/81	12.2	9.44 - 17.5	0.9
	Metacrónicas	34/22	14.3	10.98 - 22.2	
	CCR	0: no visible	95/72	12.23	
1: < 2.5 mm	8/7	6.94	2.60 - NA		
2: 2.5 mm - 2.5 cm	5/3	19.82	11.02 - NA		
Intención de CT	3: > 2.5 cm	19/11	14.70	12.07 - NA	0.2
	Adyuvante	9/8	18.7	15.25 - NA	
	Neoadyuvante	42/23	12.1	9.44 - NA	
	Perioperatorio	74/61	11.0	7.46 - 14.4	
	Tto sistémico tras cirugía R1-2	8/5	19.8	7.66 - NA	
Mejor respuesta	Respuesta completa	21/15	12.07	9.30 - NA	0.4
	Respuesta parcial	27/22	7.66	6.02 - 17.7	
	Progresión	11/7	9.93	5.49 - NA	
	Enfermedad estable	72/51	13.52	9.96 - 23.3	
	Desconocido	13/8	16.77	14.89 - NA	
Tipo Lauren	Difuso	91/66	11.0	9.3 - 14.3	0.07
	intestinal	29/21	17.7	12.2 - 53.0	
Cel anillo sello	No	50/31	16.8	13.52 - 31.0	0.01
	Si	78/59	10.0	7.66 - 13.7	
Grado	1	8/1	NA	22.16 - NA	0.04
	2	31/24	14.7	12.07 - 31.0	
	3	82/60	11.0	8.78 - 14.7	
HER2	Negativo	113/83	12.9	10.36 - 16.8	0.7
	Positivo	31/20	13.7	7.46 - 34.4	
Triplete CT	No	72/53	13.7	11.0 - 17.5	0.8

	Si	72/50	12.2	7.8 - 21.5	
RNL	≤4	104/75	12.1	8.78 - 15.3	0.08
	>4	22/14	20.6	12.16 - NA	
N del TNM	cN2/pN2	11/10	4.49	1.55 - NA	0.01
	cN1/pN1	11/6	14.73	13.81 - NA	
	cN0/pN0	5/3	19.82	13.71 - NA	
	Desconocido	117/84	12.16	9.96 - 17.5	
LDH	Normal	105/71	14.73	12.89 - 20.6	0.03
	ULN	22/18	7.80	6.02 - 13.6	
ALB	No disponible	17/14	7.82	2.73 - 53.1	
	<30 g/dl	4/2	20.61	2.73 - NA	0.4
	30-35 g/dl	15/10	10.16	8.68 - NA	
CEA	Normal (>35 g/dl)	115/82	13.71	10.98 - 16.8	
	Desconocido	10/9	7.78	2.60 - NA	
	≤4	76/59	13.5	9.44 - 17.7	0.8
HIPEC	>4	35/25	12.0	10.16 - 20.5	
	Abierta	50/37	9.3	7.36 - 14.7	0.8
	Cerrada	36/23	13.6	10.16 - 27.0	
	No	42/34	13.5	9.93 - 20.5	
Global	Total	144/103	13.4	10.4 - 15.3	-

Tabla 27. Mediana de supervivencia libre de recurrencia según variables en pacientes operados

Nota: en algunos pacientes no se dispone de alguna variable de estratificación por lo que la N/n puede cambiar.

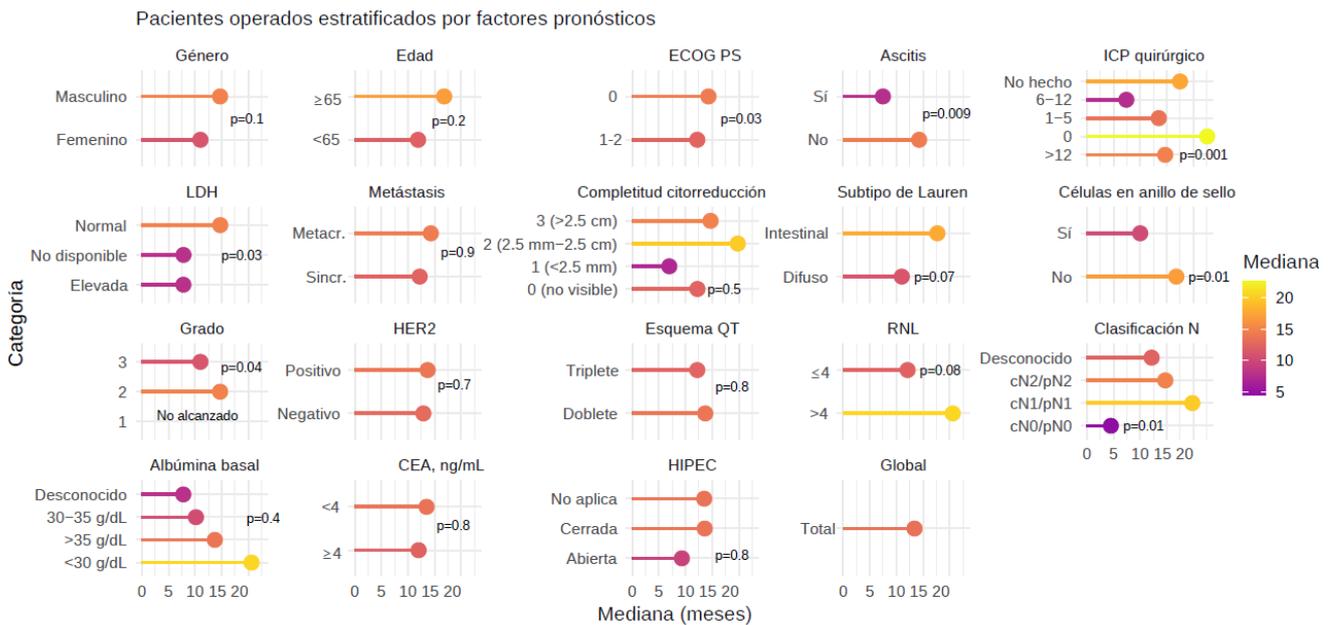


Figura 12. Supervivencia libre de recurrencia según variables en pacientes operados

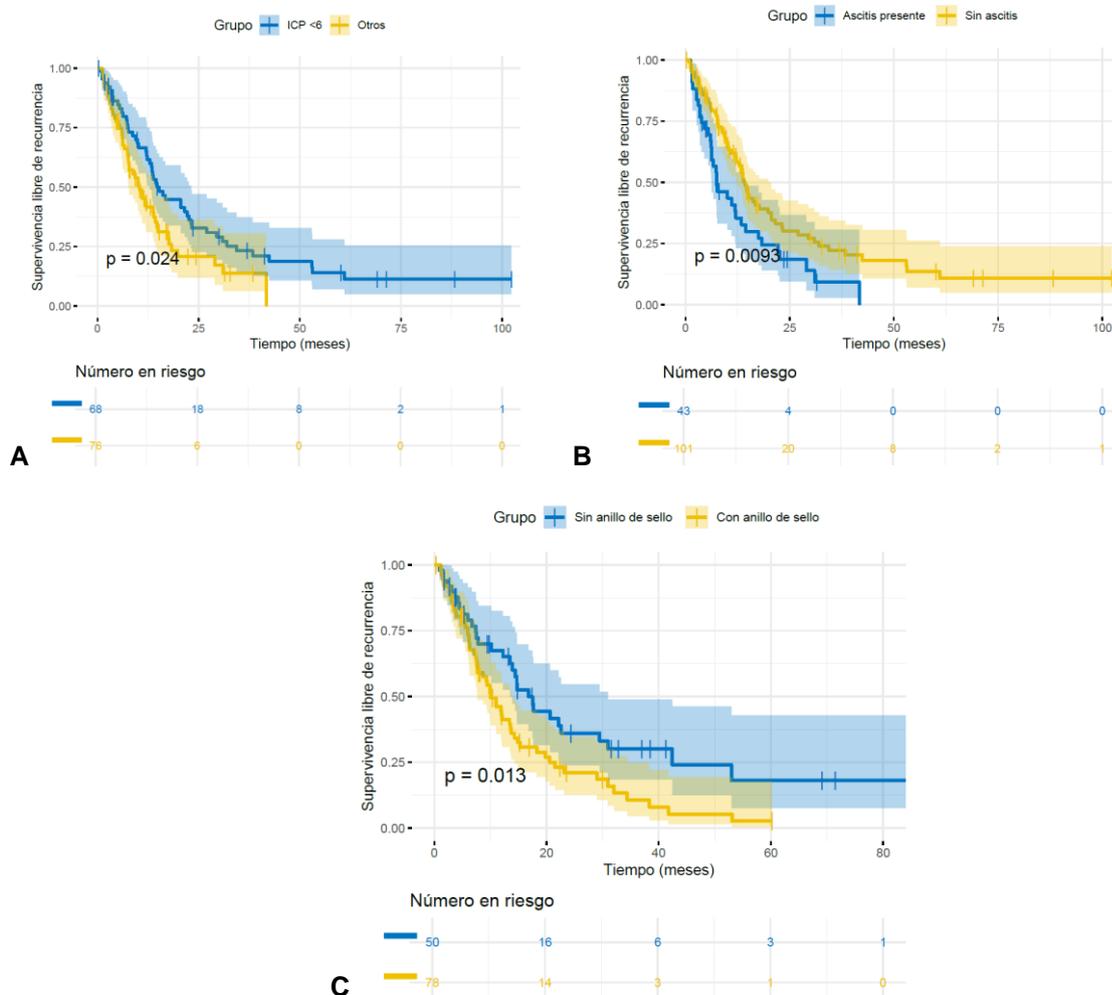


Figura 13. Supervivencia libre de recurrencia según PCI (A), presencia de ascitis (B) y de células en anillo de sello (C)

6.5 SG según variables (análisis univariable) en pacientes operados

La SG para la muestra total fue de 16,2 meses (IC 95% 12,6 - 19,4). Las curvas de SG condicionada (análisis de landmark) para los pacientes operados y no operados se muestran en el apartado 6.9 de resultados.

La **tabla 28** y la **figura 14** recogen el **listado de variables más relevantes para SG** y su impacto en esta a través de un análisis univariable. El estado funcional ECOG-PS fue un factor relevante para SG. Los pacientes con ECOG 0 presentaron una mediana de SG de 18,5 meses, mientras que aquellos con ECOG 1-2 tuvieron una mediana de 12,8 meses ($p=0,06$). La presencia de ascitis fue significativa para la supervivencia, ya que los pacientes sin ascitis presentaron una mediana de SG de 17,3 meses, mientras que aquellos con ascitis tuvieron una mediana de 11,2 meses ($p=0,01$). El PCI se asoció fuertemente con la supervivencia. Los pacientes con un PCI de 0 presentaron la mayor supervivencia, con una mediana de 30,48 meses, mientras que aquellos con un PCI de entre 6-12 tuvieron una mediana de SG significativamente menor, 9,73 meses ($p=0,0008$).

Los hombres presentaron una mediana de SG de 17,7 meses frente a 14,0 meses en las mujeres ($p=0,2$), sin diferencias significativas. La edad no mostró un impacto relevante, con los pacientes

mayores de 65 años teniendo una mediana de SG de 19,4 meses, comparado con 15,7 meses en los menores de 65 años ($p=0,6$).

La LDH impactó en SLR y, aunque no alcanzó la significación para SG, los pacientes con LDH dentro de los niveles normales presentaron una mediana de 17,23 meses, frente a los 9,83 meses en aquellos con niveles elevados ($p=0,2$).

No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas, con medianas de 15,7 meses y 17,3 meses respectivamente ($p=1$). Respecto a la citorreducción, los pacientes con CCR 0 (sin enfermedad visible) tuvieron una mediana de SG de 18,51 meses, sin diferencias significativas con otros niveles de citorreducción ($p=0,4$).

Otras variables, como el tipo histológico de Lauren, la presencia de células en anillo de sello, el grado tumoral, la afectación nodal (TNM), la intención de la quimioterapia sistémica y la administración de HIPEC, no se asociaron de forma significativa con la SG.

Variable	Categoría	N/e	Mediana (meses)	95% CI	p-value
Género	Hombre	73/52	17.7	13.1 - 25.8	0.2
	Mujer	71/53	14.0	10.5 - 19.9	
Edad ≥ 65 años	Falso	102/76	15.7	12.0 - 18.8	0.6
	Verdadero	42/29	19.4	10.5 - 32.1	
ECOG-PS	0	43/28	18.5	14.93 - 36.0	0.006
	1-2	101/77	12.8	9.83 - 19.4	
Ascitis	No	101/67	17.3	13.91 - 25.8	0.01
	Si	43/38	11.2	8.05 - 19.4	
PCI (cirugia)	>12	27/19	11.41	7.40 - NA	0.0008
	0	29/18	30.48	23.93 - NA	
	1-5	39/26	16.77	9.70 - 42.9	
	6-12	32/29	9.73	8.05 - 19.0	
	No disponible	17/13	13.63	9.60 - NA	
LDH	No disponible	17/14	11.47	7.04 - NA	0.2
	Normal	105/73	17.23	13.08 - 21.1	
	ULN	22/18	9.83	7.43 - 32.1	
Metastasis	Sincrónicas	110/86	15.7	11.5 - 19.9	1
	Metacrónicas	34/19	17.3	9.7 - NA	
CCR	0: no visible	95/67	18.51	13.907 - 24.1	0.4
	1: < 2.5 mm	8/6	10.08	5.162 - NA	
	2: 2.5 mm - 2.5 cm	5/5	8.42	0.493 - NA	
	3: > 2.5 cm	19/14	17.69	6.641 - NA	
Intención de CT	Adyuvante	9/7	29.36	16.77 - NA	0.6
	Neoadyuvante	42/30	8.42	5.88 - 14.2	
	Perioperatoria	74/58	17.69	14.93 - 21.1	
	Tto sistémico tras cirugía R1-2	8/6	14.76	8.48 - NA	
Mejor respuesta	Completa	19/15	18.84	12.03 - NA	0.2
	Parcial	17/13	29.36	14.76 - NA	
	Progresion	25/19	17.65	11.47 - 35.7	
	Estable	3/3	8.19	1.05 - NA	
Tipo de Lauren	Desconocido	61/45	14.01	9.53 - 19.9	0.2
	Difuso	8/6	12.84	5.49 - NA	
	Intestinal	91/70	15.7	10.8 - 19	
Cel anillo sello	No disponible	29/18	23.5	14.9 - NA	0.3
	No	50/31	17.7	9.73 - 36	
	Si	78/63	14.2	11.47 - 19	

Grado	1	8/2	NA	6.64 - NA	0.2
	2	31/19	30.3	12.56 - NA	
	3	82/67	14.0	10.82 - 19.4	
HER2 metástais	Negativo	113/83	16.4	12.76 - 19.4	0.9
	Positivo	31/22	16.2	7.56 - 42.9	
Triplete QT	No	72/49	17.7	14.76 - 30.3	0.1
	Si	72/56	12.6	9.53 - 19.4	
RNL	≤4	104/81	16.2	12.03 - 19.4	0.2
	>4	22/14	19.9	9.73 - NA	
N del TNM	cN0/pN0	11/8	9.7	6.54 - NA	0.06
	cN1/pN1	5/2	38.8	NA - NA	
	cN2/pN2	11/4	40.8	17.69 - NA	
	Desconocido	117/91	14.9	11.51 - 19.7	
ALB	<30 g/dl	4/3	6.87	5.42 - NA	0.3
	30-35 g/dl	15/13	9.83	4.24 - NA	
	Normal (>35 g/dl)	115/81	16.93	13.91 - 19.9	
	Desconocido	10/8	34.06	6.41 - NA	
CEA	≤4	76/56	18.8	13.08 - 30.5	0.5
	>4	35/26	16.4	9.83 - 30.3	
HIPEC	Abierta	50/40	13.9	9.73 - 23.9	0.6
	Cerrada	36/21	14.0	9.11 - NA	
	No	42/32	18.8	16.77 - 32.1	
Global	Total	144/105	16.2	12.6 - 19.4	-

Tabla 28. Mediana de SG según variables en pacientes operados

Nota: en algunos pacientes no se dispone de alguna variable de estratificación por lo que la N/n puede cambiar.

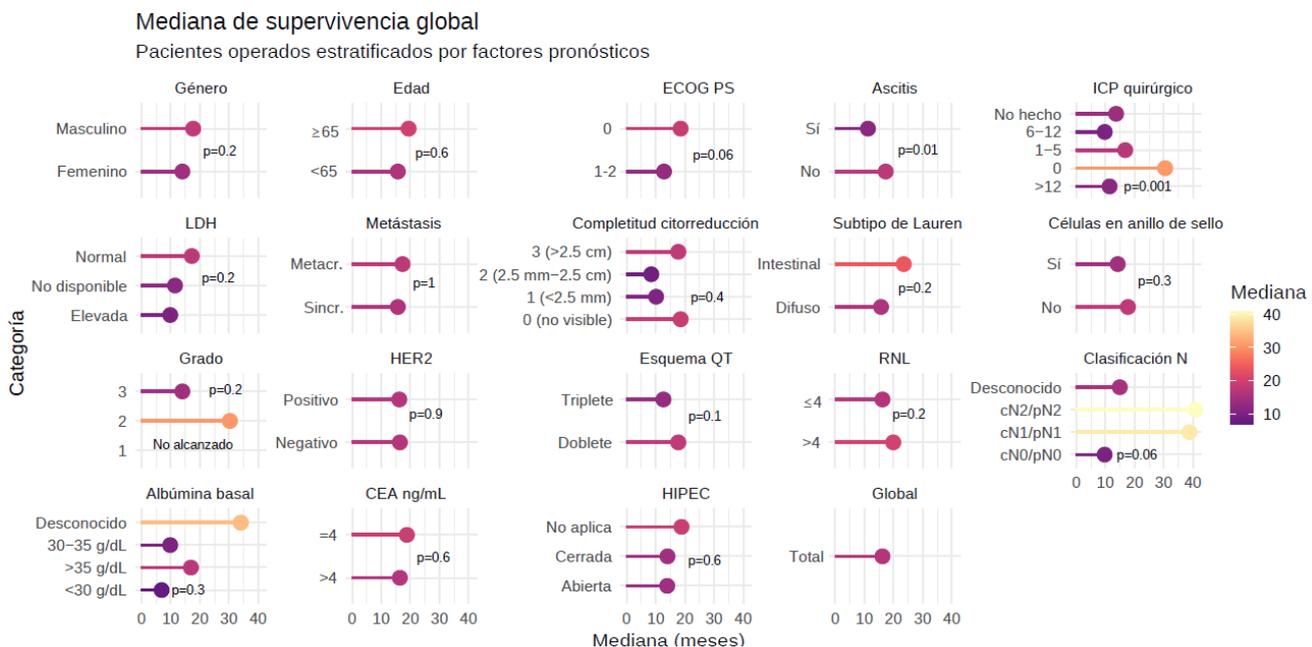


Figura 14. SG según variables en pacientes operados

6.6 Modelo de Cox multivariable y forest plot para SLR en pacientes operados

El modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox para la SLR en pacientes operados se muestra en la tabla 29 y a través de un Forest plot con las HR en la figura 15. Se identificaron únicamente dos variables con un impacto en el riesgo de recurrencia. Los pacientes con un estado

funcional ECOG-PS de 1-2 presentaron un riesgo significativamente mayor de recurrencia en comparación con aquellos con ECOG 0 con una HR de 2.03 (IC 95%, 1.25-3.32). La presencia de células en anillo de sello también se asoció con un mayor riesgo de recurrencia, con un HR de 1.89 (IC 95%, 1.16-3.07), en comparación con los pacientes que no presentaban esta característica histológica.

La ascitis mostró una tendencia a un mayor riesgo de recurrencia, aunque sin alcanzar significación estadística (HR = 1.43; IC 95%, 0.89-2.28). De manera similar, un PCI mayor o igual a 6 también se asoció con un aumento del riesgo de recurrencia (HR = 1.32; IC 95%, 0.83-2.09), aunque sin significación estadística. Otros factores, como el grado tumoral, la edad, y el género, no mostraron un impacto significativo en el riesgo de recurrencia en este análisis.

El modelo mostró una concordancia de 0.626, lo que indica una capacidad moderada para discriminar entre pacientes con y sin recurrencia. La prueba de razón de verosimilitud fue significativa ($\chi^2 = 27.58$, $p = 0.002$), lo que respalda la solidez del modelo. Por su parte, la prueba de Wald también fue significativa ($\chi^2 = 25.35$, $p = 0.005$), confirmando la importancia global de las variables incluidas en el modelo.

Variable	Nivel	HR	IC 95%
ECOG-PS	0 (Referencia)	1.00	-
	1-2	2.03	[1.25 - 3.32]
Ascitis	No (Referencia)	1.00	-
	Si	1.43	[0.89 - 2.28]
PCI	<6 (Referencia)	1.00	-
	≥6	1.32	[0.83 - 2.09]
Cel anillo sello	No (Referencia)	1.00	-
	Si	1.89	[1.16 - 3.07]
Grado	1-2 (Referencia)	1.00	-
	3	0.86	[0.55 - 1.36]
Edad	(Continua)	0.99	[0.98 - 1.01]
Género	Mujer (Referencia)	1.00	-
	Hombre	1.39	[0.91 - 2.11]
Intención de QT	Adyuvante (Referencia)	1.00	-
	Neoadyuvante	0.75	[0.30 - 1.83]
	Perioperatorio	1.22	[0.51 - 2.92]
	Tratamiento sistémico tras a cirugía incompleta	0.52	[0.15 - 1.74]

Tabla 29. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para SLR en pacientes operados

Nota: Estadísticas del modelo: • Concordancia = 0,626 (error estándar = 0,033) • Test de razón de verosimilitud: $\chi^2 = 27,58$, $gl = 10$, $p = 0,002$ • Test de Wald: $\chi^2 = 25,35$, $gl = 10$, $p = 0,005$

Forest plot para supervivencia libre de recurrencia (modelo de Cox multivariable)

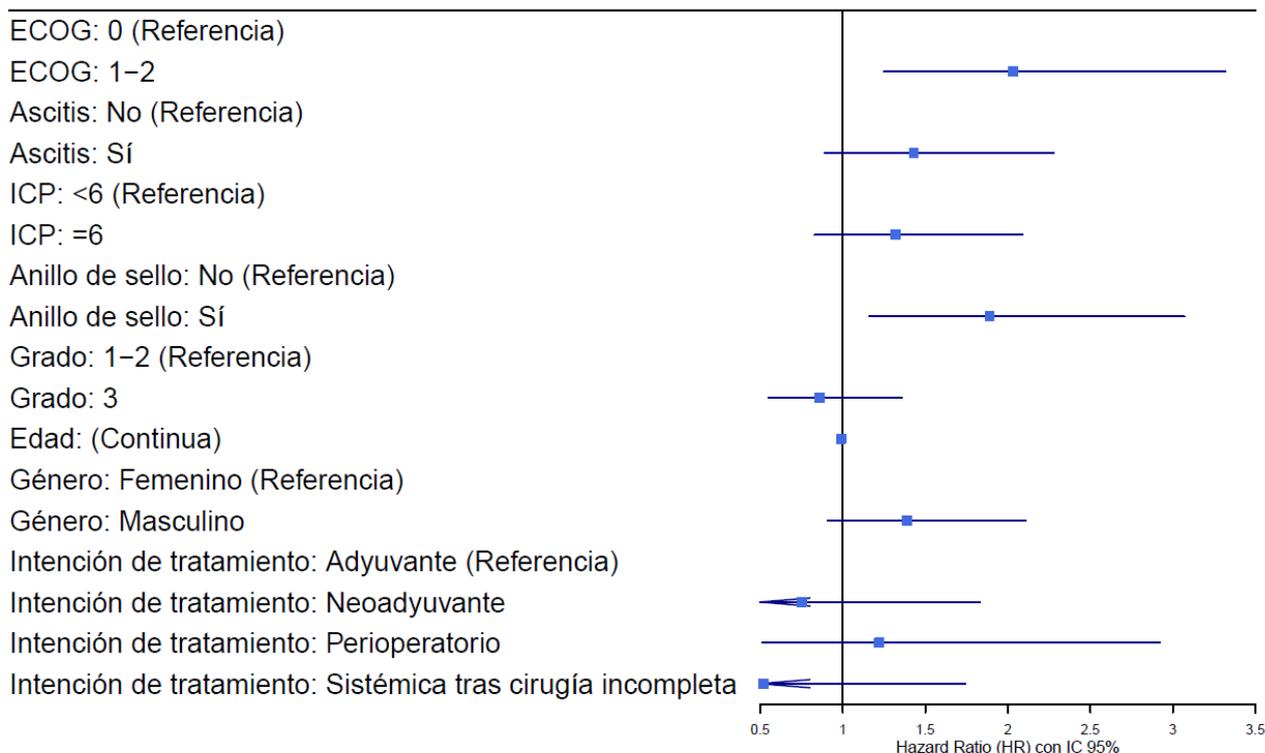


Figura 15. Modelo Forest Plot de SLR en operados

6.7 Modelo de Cox multivariable y forest plot para SG en pacientes operados

El **modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox para la SG** en pacientes operados se muestra en la **tabla 30** y a través de un **Forest plot con las HR en la figura 16**. Dos variables se asociaron con la mortalidad. Los pacientes con un estado funcional ECOG-PS de 1-2 presentaron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con ECOG 0, con una HR de 1.617 (IC 95%, 1.0127-2.582). Un PCI mayor o igual a 6 se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad (HR = 2.255, IC 95%: 1.3819-3.680).

Otras variables, como la presencia de células en anillo de sello (HR = 1.0805, IC 95%: 0.6799-1.717) y el grado tumoral 3 (HR= 1.0245, IC 95%: 0.6591-1.593), no alcanzaron significación estadística. La edad (HR = 0.9903, IC 95%: 0.9734-1.007) tampoco se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad.

En cuanto a la intención de la QT, los pacientes tratados con QT perioperatoria mostraron una tendencia hacia un menor riesgo de mortalidad (HR = 0.6933, IC 95%: 0.2606-1.844), aunque sin alcanzar significación estadística. De manera similar, aquellos tratados con QT sistémica tras una cirugía incompleta presentaron un menor riesgo, pero nuevamente sin significación (HR = 0.5453, IC 95%: 0.1582-1.880).

El modelo mostró una concordancia de 0.663, lo que indica una capacidad moderada para discriminar entre pacientes con diferentes riesgos de mortalidad. La prueba de razón de verosimilitud fue significativa ($\chi^2 = 27.2$, $p = 0.002$), lo que respalda la robustez del modelo, y la prueba de Wald también fue significativa ($\chi^2 = 27.27$, $p = 0.002$), confirmando la relevancia global de las variables incluidas en el análisis. Además, la prueba de logrank ($\chi^2 = 28.07$, $p = 0.002$) refuerza la validez del modelo para predecir SG.

Estos resultados muestran la importancia de factores como el estado general y el PCI en la SG de los pacientes operados.

Variable	HR	SE	95% CI (Inferior)	95% CI (Superior)
ECOG-PS 1-2	1.6170	0.6184	1.0127	2.582
Ascitis: Si	1.1617	0.8608	0.7244	1.863
PCI: >5	2.2551	0.4434	1.3819	3.680
Células en anillo sello: Si	1.0805	0.9255	0.6799	1.717
Grado: 3	1.0245	0.9761	0.6591	1.593
Edad (Continua)	0.9903	1.0098	0.9734	1.007
Género: hombre	1.4592	0.6853	0.9648	2.207
Intención QT: Neoadyuvante	1.0964	0.9120	0.4183	2.874
Intención QT: Perioperatoria	0.6933	1.4424	0.2606	1.844
Intención QT: Terapia sistémica tras cirugía incompleta	0.5453	1.8339	0.1582	1.880

Tabla 30. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para SG en pacientes operados

Nota: Estadísticas del modelo: Concordancia: 0.663 (error estándar = 0.028); Test de razón de verosimilitud: $\chi^2 = 27.2$, $gl = 10$, $p = 0.002$; Test de Wald: $\chi^2 = 27.27$, $gl = 10$, $p = 0.002$; Prueba de logrank: $\chi^2 = 28.07$, $gl = 10$, $p = 0.002$.

Forest plot del modelo de Cox multivariable para supervivencia global

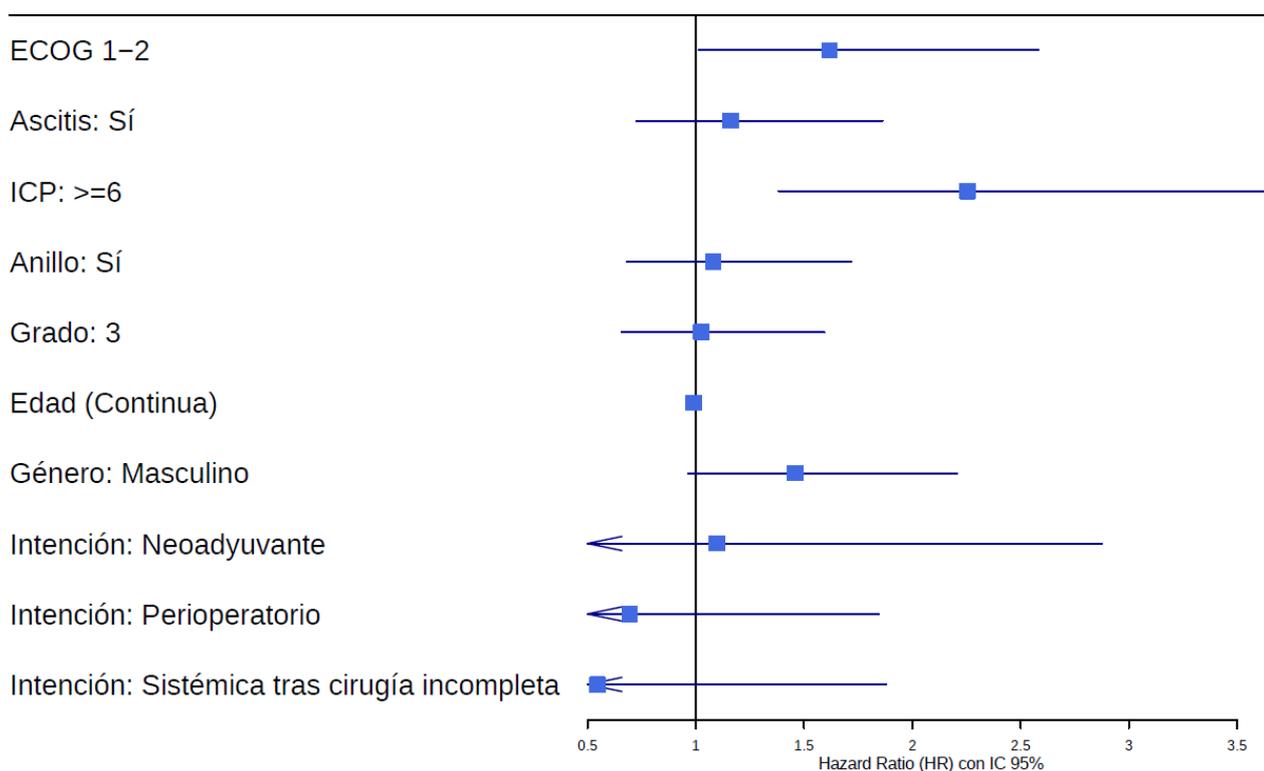


Figura 16. Modelo Forest Plot de SG en pacientes operados

6.8 Modelo definitivo de Cox multivariable para SG incluyendo todos los pacientes

La **tabla 31** muestra el **modelo de Cox multivariable para SG desde el diagnóstico incluyendo todos los pacientes**, operados y no operados, y la cirugía como variable tiempo dependiente. El modelo muestra cinco variables como factores pronóstico independientes para SG.

La cirugía peritoneal, intervención fundamental en este proyecto, se asoció con una disminución significativa del riesgo de muerte, con un HR de 0.583 (IC 95%, 0.453-0.750, $p < 0.001$). Este dato apoya el beneficio de la intervención quirúrgica de CP en pacientes con un adenocarcinoma esofagogástrico estadio IV y extensión única a peritoneo.

Los pacientes con un PCI de 1-5 basal radiológico presentaron una reducción significativa del riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con un PCI superior a 5 (HR = 0.439; IC 95%, 0.287-0.672, $p < 0.001$), lo que indica un mejor pronóstico en aquellos con menor carga tumoral peritoneal. En contraste, los pacientes con PCI entre 6-12 no mostraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad respecto al grupo de referencia, >12 .

La presencia de células en anillo de sello se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR = 1.222; IC 95%, 1.029-1.452, $p = 0.022$). Los pacientes con estado funcional ECOG 1-2 también presentaron un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos con un óptimo estado general definido por un ECOG-PS 0 (HR = 1.342; IC 95%, 1.095-1.645, $p = 0.005$).

Por último, la presencia de ascitis fue otro factor importante, asociándose con un incremento significativo en el riesgo de mortalidad (HR = 1.448; IC 95%, 1.214-1.727, p < 0.001).

El resto de las variables exploradas no mostraron una relación significativa con la supervivencia en esta muestra.

En resumen, la cirugía peritoneal, un buen estado funcional (ECOG 0), un bajo PCI, la ausencia de células en anillo de sello y la ausencia de ascitis fueron factores asociados con mejor pronóstico y SG en estos pacientes.

Variable	HR	95% CI	p-value
PCI >12 (ref)			
PCI 1-5	0.4391	[0.2871, 0.6716]	0.000147
PCI 6-12	1.0801	[0.8194, 1.4238]	0.584410
PCI no evaluada	0.9502	[0.7007, 1.2884]	0.742248
Grado 3 vs 1-2	0.8671	[0.7313, 1.0280]	0.100652
Cel anillo sello: Si	1.2224	[1.0293, 1.4517]	0.022100
ECOG PS 1-2 vs 0	1.3423	[1.0950, 1.6454]	0.004602
QT con antraciclinas (ref)			
QT con docetaxel	1.2509	[0.9427, 1.6600]	0.120906
QT con oxaliplatino	0.8904	[0.7138, 1.1108]	0.303747
QT con cisplatino	0.9745	[0.6857, 1.3848]	0.885241
QT con irinotecan	1.1533	[0.5803, 2.2924]	0.683984
Otras QT	1.3555	[0.9460, 1.9422]	0.097424
Ascitis: Si	1.4483	[1.2144, 1.7273]	3.7805
Edad (continua)	1.0034	[0.9960, 1.0109]	0.369902
Género: mujer	0.9318	[0.7801, 1.1129]	0.435560

Tabla 31. Modelo de Cox multivariable para SG (desde el diagnóstico) incluyendo todos los pacientes y la cirugía como variable tiempo dependiente

6.9 Curvas de SG condicionada (análisis de landmark)

La **figura 17** presenta **múltiples curvas de supervivencia condicionales ("landmark")** en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico IV sometidos o no a cirugía de CP. La SG se representa en distintos puntos temporales: 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses. En todas las gráficas, se compara la supervivencia de los pacientes operados de carcinomatosis (curva amarilla) con aquellos con CP no operada (curva azul). Este análisis que evalúa el impacto de la intervención quirúrgica en la SG muestra los siguientes hallazgos:

- A los **9 meses**, los pacientes sometidos a cirugía presentan una clara ventaja en supervivencia en comparación con los que no operados, con una diferencia significativa ($p < 0.001$).
- A los **12 meses**, la supervivencia sigue siendo mayor en el grupo de cirugía ($p < 0.001$).
- A los **15 meses**, se observa una tendencia similar, la supervivencia es significativamente superior en los pacientes que se sometieron a cirugía ($p < 0.001$).
- A los **18 meses**, la cirugía sigue asociándose con una supervivencia superior ($p < 0.001$).
- A los **21 meses**, los pacientes operados continúan mostrando mejores tasas de supervivencia en comparación con los no operados ($p < 0.001$).
- Finalmente, a los **24 meses**, aunque la diferencia en la supervivencia se reduce ligeramente, los pacientes con cirugía aún tienen una ventaja significativa respecto a aquellos sin cirugía de CP ($p=0.001$).

En todas las curvas, el área sombreada alrededor de cada línea representa el intervalo de confianza, lo que indica la precisión de las estimaciones en cada grupo. Las curvas reflejan consistentemente que la cirugía de CP está asociada a una mejora significativa en la supervivencia a lo largo del tiempo incluso ajustando al momento de la cirugía (no basal) con un análisis landmark.

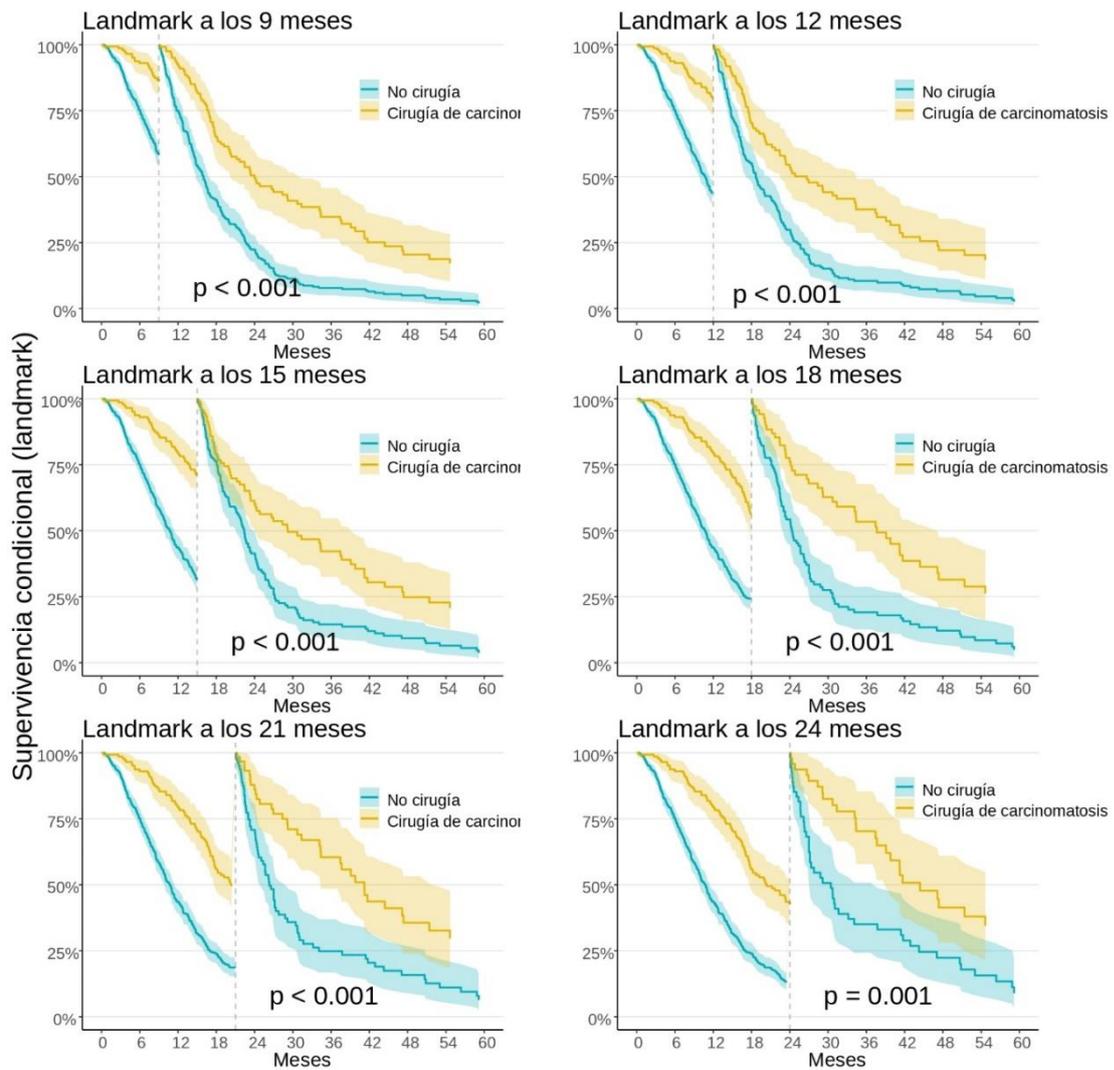


Figura 17. Curvas de supervivencia condicionales ("landmark") que comparan la SG entre pacientes operados y no operados en diferentes puntos temporales

A pesar de que múltiples ensayos clínicos han confirmado la eficacia de la **cirugía para el manejo de la enfermedad oligometastásica**, en particular de las metástasis peritoneales en el adenocarcinoma gástrico metastásico, persisten varias controversias. Por una parte, se desconoce cual es el momento óptimo para realizarla y aún no está claro qué pacientes y subtipos tumorales se benefician más, ni cuál es el tratamiento complementario más efectivo, incluida la conveniencia de aplicar la HIPEC. Además, aunque algunas guías clínicas sugieren considerar la cirugía de CP en casos específicos, esta no se reconoce actualmente como una práctica estándar (144,146,148,149,151,158,239). Por otra parte, España carece de centros reconocidos para la derivación de casos, y se desconoce la práctica habitual según la zona geográfica.

Este estudio, basado en el **registro nacional de cáncer esofagogástrico AGAMENON-SEOM**, que cuenta con la participación de oncólogos médicos de todas las Comunidades Autónomas de España, excepto Extremadura, **confirma el beneficio de combinar la cirugía de CP con tratamiento sistémico antineoplásico** administrado de forma neoadyuvante o perioperatoria. Con el fin de minimizar sesgos y dado que la decisión de operar y la intervención en sí misma no suelen ser de carácter basal, se empleó el método Landmark, lo que permitió confirmar un beneficio significativo en la supervivencia global (SG) asociado a la cirugía de CP, en los distintos periodos temporales analizados, que abarcaron desde el 9º hasta el 24º mes.

En el análisis de la muestra completa, la cirugía peritoneal, un buen estado funcional (ECOG 0), un índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) basal bajo, la ausencia de células en anillo de sello y la falta de ascitis se identificaron como **factores asociados con un mejor pronóstico y mayor SG** en estos pacientes. Al considerar exclusivamente a los pacientes con CP reseca, el análisis multivariable para SG reveló que el estado funcional general y el PCI fueron las únicas variables pronósticas significativas, mientras que, para la SLR, además del estado funcional, la presencia de células en anillo de sello fue un factor determinante. La ascitis mostró una tendencia a empeorar el pronóstico, aunque sin alcanzar significación estadística.

En esta serie, el 55% de los pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV presentaban afectación peritoneal. De estos, un 78% recibió únicamente tratamiento sistémico antineoplásico, mientras que el 22% (n=144) se sometió a **cirugía de la CP**. Esta es la mayor muestra de vida real en un estudio español y una de las series más amplias y actualizadas recopiladas hasta la fecha a nivel internacional. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados entre 2015 y 2019; sin embargo, un mayor porcentaje de intervenciones quirúrgicas de CP se realizó en el período 2020-2024 (47,6% frente a 23,6%). Este incremento podría estar relacionado con la creciente experiencia quirúrgica y una mejor capacitación a nivel nacional en los últimos años.

La mediana de **edad** de la población total fue de 62 años, mientras que en los pacientes sometidos a cirugía fue de 57 años. Este hallazgo es consistente con ensayos clínicos como GASTRIPEC, donde la mediana de edad fue de 56 años tanto para la CRS sola como para CRS combinada con HIPEC. En cuanto al sexo, el 49% de los pacientes operados en nuestro estudio eran mujeres, un porcentaje

ligeramente superior al de otros estudios como el mismo GASTRIPEC en el que las mujeres representaron el 45% (198).

En relación con otras características basales, muchos de los pacientes presentaron un IMC compatible con **obesidad**, en consonancia con la población occidental. Aunque los ensayos clínicos previos no aportan datos específicos sobre este aspecto, es importante destacar que esta tendencia no se observa en la población asiática. En cuanto a las **comorbilidades**, nuestra población se considera relativamente sana, con más del 70% de los pacientes sin comorbilidades relevantes previas. Cabe mencionar que, en los ensayos clínicos anteriores, la presencia de comorbilidades, como insuficiencia renal crónica, era un criterio de exclusión (198,259,261,281,285); en nuestro estudio, menos del 5% de los pacientes presentaron insuficiencia renal crónica, siendo esta condición más común entre los pacientes sometidos a cirugía.

Respecto a la **histología**, en el adenocarcinoma gástrico metastásico en general es el subtipo más infrecuente mientras que aumenta su incidencia en presencia de metástasis peritoneales. De este modo, el tipo difuso de Lauren se observó en el 55% de los pacientes de este estudio, una cifra inferior al 75% reportado en el ensayo GASTRIPEC (198) y al 80% del estudio estadounidense GYMSSA (286). En cuanto al grado histológico, el 52% de las muestras correspondieron a grado 3, cifra notablemente inferior al 80% observado en estudios previos como GASTRIPEC y GYMSSA (198,286). Respecto a la sobreexpresión de HER2, el 7,5% de esta serie la presentaron, un poco menos que el 10% notificado en el ensayo GASTRIPEC. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes operados y no operados en este aspecto, aunque se sabe que el tratamiento dirigido puede mejorar las tasas de respuesta y la reseccabilidad.

El diagnóstico de carcinomatosis peritoneal fue **sincrónico** al del tumor primario en el 73% de los casos, un porcentaje similar al reportado en otros estudios sobre CRS y HIPEC (198,260,261,286,298). En las presentaciones metacrónicas, la necesidad de rescates quirúrgicos tiende a ser más limitada, lo que reduce el número de pacientes intervenidos en esta situación. La presencia de **ascitis** al diagnóstico fue significativamente menor en los pacientes seleccionados para cirugía, lo que evidencia el conocimiento de que la ascitis es una variable asociada con peor pronóstico como hemos constatado en este estudio. En los pacientes sometidos a cirugía, el tipo de CP más frecuente fue aquella con nódulos o masas (41,7%), mientras que la presencia de ascitis fue del 30%. En estudios como GASTRIPEC, la proporción de ascitis en pacientes operados fue del 40% (198). En cuanto a la cuantificación de las metástasis peritoneales, el PCI más común en nuestros pacientes fue de 1-5 (bajo riesgo), lo que concuerda con hallazgos previos en estudios sobre cirugía peritoneal (262,285).

En el registro AGAMENON-SEOM participan centros públicos, habitualmente grandes centros y los centros de mayor volumen de las ciudades. El 56% de los **centros** reportaron tener experiencia en la cirugía de metástasis de CG, mientras que el resto remitía sus casos a centros especializados. La mediana de cirugías peritoneales realizadas por centro fue de 13 (0-164), 10 (0-112) en tumores digestivos y 0 (0-15) en CG; una cifra muy inferior a la reportada por centros europeos, como los de Francia, Alemania e Italia (208,292,299) . Estos datos reflejan la disparidad y la distribución heterogénea de los centros de nuestro país, a la vez que subraya la necesidad de implementar más ampliamente estas técnicas y de establecer centros de referencia en cada región. Más aun

considerando que tan solo tres centros llevaron a cabo más de 10 cirugías de CP al año mientras que hasta 12 realizaron menos de 4 al año.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio recibió quimioterapia perioperatoria, y solo un 5% no fue tratado con terapia sistémica. Entre los pacientes que sí recibieron quimioterapia, aproximadamente la mitad lograron estabilización de la enfermedad, con una mediana de **4,6 meses de tratamiento desde el inicio de la quimioterapia hasta la cirugía**. Este intervalo es consistente con otros estudios, que reportan un tiempo de 2 a 6 meses entre el inicio del tratamiento sistémico y la intervención quirúrgica (285). Este periodo permite evaluar la biología y agresividad del cáncer, descartar o confirmar metástasis en otras localizaciones y valorar la respuesta o control con el tratamiento sistémico, factores clave para seleccionar mejor a los pacientes que más podrían beneficiarse de la intervención quirúrgica.

El esquema más común de **tratamiento perioperatorio** fue la combinación de platino y fluoropirimidinas (66%), mientras que los regímenes de tripletes con taxanos se utilizaron con mayor frecuencia en pacientes con intención quirúrgica. Este enfoque es consistente con ensayos clínicos clave, como GASTRIPEC (198), que emplea el triplete EOX, y RENAISSANCE (281,328), el ensayo más recientemente presentado, que utiliza el régimen FLOT. Cabe destacar que en casi el 90% de los casos con sobreexpresión de HER2 se administró tratamiento dirigido con agentes anti-HER2, como trastuzumab, en línea con el ensayo RENAISSANCE, que además integra inmunoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 (328). La respuesta al tratamiento sistémico preoperatorio fue limitada, con un 11,6% de respuestas parciales y un 6,1% de respuestas completas. En los pacientes operados, la ORR fue significativamente mayor (33,4%) en comparación con los no operados (13,3%), mientras que los pacientes no operados presentaron una mayor proporción de enfermedad progresiva (28,1% frente al 7,6% en los operados). Esto resalta que la respuesta al tratamiento sistémico influye en la decisión quirúrgica, siendo más probable la cirugía de CP en pacientes que logran una reducción tumoral durante el tratamiento sistémico.

En cuanto al **esquema de quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante** según el caso, no existe consenso sobre cuál es el más adecuado. En este sentido los estudios previos denotan un gran eclecticismo, a saber en el estudio GASTRICHIP se usó el régimen ECF (261), en el estudio GASTRIPEC se usó el régimen EOX (198), en el estudio GYMSSA se usó el régimen FOLFOXIRI (286), mientras que el estudio PERISCOPE II se incluyen casi todas estas alternativas de dobletes y tripletes con o sin antraciclinas (260). El estudio español de Rihuete empleó como régimen neoadyuvante tanto ECF, EOX y DCF (298). Como se ha mencionado, en el estudio de cirugía de enfermedad oligometastásica RENAISSANCE (que no involucró HIPEC) se utilizó el esquema FLOT como tratamiento QT basal (281,328).

El **tratamiento sistémico** para la enfermedad avanzada incluyó una sola línea en el 56% de los casos, dos líneas en el 28%, tres líneas en el 13% y más de tres líneas en el 3%, cifras que concuerdan con lo reportado en la literatura (208,262,286,292,299–301). Estos porcentajes fueron similares en pacientes operados y no operados, lo que pone de manifiesto la agresividad del cáncer gástrico y el deterioro temprano que impide que muchos pacientes puedan acceder a líneas sucesivas de tratamiento. Esto subraya la importancia de los tratamientos iniciales.

En términos de intención quirúrgica, solo el 62,5% de las intervenciones se realizaron con fines curativos, mientras que el resto tuvo objetivos paliativos o citorreductores. La **cirugía** del tumor primario se llevó a cabo en el 57% de los casos al diagnóstico, en el 48,5% de los pacientes no sometidos a cirugía de CP y en el 87,5% de aquellos que sí fueron operados. En el 12,5% de los pacientes sometidos a resección de CP, la cirugía del tumor primario se realizó junto con la intervención de CP. Las cirugías de CP incluyeron omentectomía (45%), ooforectomías (24%), colectomías (19%), resecciones del intestino delgado (15%) y esplenectomías (13%), mientras que hepatectomías o pancreatectomías fueron menos comunes, ambas con una frecuencia del 4%. Similar a lo reportado en otros estudios, un mayor esfuerzo en la citorreducción completa se asoció con una mejor supervivencia en nuestros pacientes (262). En este sentido, un PCI bajo (<6) favoreció la resecabilidad y el éxito de la citorreducción completa (CCR-0), lo que se relacionó directamente con una mejor SLP y SG. Sin embargo, parece que el PCI no siempre fue considerado para guiar la indicación quirúrgica, dado que los pacientes con PCI alto (>12) fueron intervenidos o no en proporciones similares (19% y 18%, respectivamente). Lo mismo ocurrió con aquellos con PCI intermedio (6-12), en los que el 25% no fue intervenido de la CP y el 22% sí lo fue. Como confirman múltiples estudios, es fundamental considerar el PCI en la toma de decisiones (198,208,262,285,298), ya que en esta serie se confirma su valor pronóstico independiente en toda la muestra, con un HR para SG de 0,44 (IC 95%, 0,29-0,67) en PCI 1.5 comparado con PCI >12. En los pacientes operados, la mediana de SG fue de 30,48 meses (IC95; 23,93 – NA); 16,77 meses (IC95; 9,70 - 42,9); 9,73 meses (IC95; 8,05 - 19,0); y 11,41 meses (IC95; 7,40 – NA) para PCI de 0, 1-5, 6-12 y >12, respectivamente (p=0,0008), confirmando un peor pronóstico a partir de un PCI de 5. La tasa de CCR-0 fue del 65,9%, en línea con otros estudios. Esta variable no se asoció de forma consistente con SLR en el análisis univariable, siendo la SLP de 12,23 meses (IC95; 8,78 – 15,3); 6,94 meses (IC95; 2,60 – NA); y 19,82 meses (IC95; 11,02 – NA) para CCR 0, 1 y 2, respectivamente. Al tratarse de un estudio no aleatorizado, no se puede descartar que existan variables de confusión que influyan en la falta de diferencias asociadas a la citorreducción. Por otra parte, será necesario investigar en mayor profundidad si una citorreducción máxima logra beneficios similares a una resección completa, algo que hasta ahora solo se ha confirmado en el adenocarcinoma de ovario y en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados de grado 1-2 (329,330).

En cuanto a la **HIPEC**, los resultados de SG de los ensayos clínicos son contradictorios. Mientras que en los registros nacionales (261,292,299) y algunos metanálisis (288), se aprecia una mejoría en la SG, esta no se ha podido demostrar en los ensayos aleatorizados como GASTRIPEC (mediana de SG 14,9 meses en ambos brazos, aunque con evidencia de mejoría en SLP y SLM) (198), no obstante lo primeros estudios comparativos si ofrecían resultados positivos para SG, como el estudio GYMSSA (286) aunque con una población muy limitada y marcados sesgos de selección. Es por ello que el papel de la HIPEC en la cirugía de CP en el CG aún no está bien definido. Esto explica que solo se haya aplicado al 60% de los casos en esta serie. Cabe mencionar que los últimos resultados reportados del estudio RENAISSANCE en la subpoblación con metástasis peritoneales revelan un efecto deletéreo de la cirugía resectiva (mediana de SG 11.9 vs 18,6 meses).

En este estudio, los esquemas de QT asociada al HIPEC más frecuentes fueron aquellos basados en cisplatino, combinados con mitomicina (16,28%) y doxorubicina (13,95%), mientras que un 65,12% de los pacientes recibió un único agente citotóxico, siendo mitomicina el más utilizado. Esto concuerda

con la mayoría de estudios previos donde se priorizó la mitomicina asociada a platino (198,207,287,288), mientras que en el estudio americano GYMSSA se prefirió al oxaliplatino como agente activo para la HIPEC (286).

Las **complicaciones quirúrgicas** se notificaron en el 15,9% de los pacientes, siendo las infecciones el evento más frecuente (6,2%), seguido de fallos en la anastomosis (4,8%) y las fístulas (4,8%) y un 12,1% de los pacientes requirió reintervención quirúrgica. Nuestra mortalidad postquirúrgica a los 60 días fue de 4,9%. En el estudio francés se observaron mayores tasas de complicaciones quirúrgicas graves, como fallo en la anastomosis hasta en un 21,3% de los pacientes, y la mortalidad a 30 días fue del 3,2% (287). En el estudio español de Rihuete las tasa de complicaciones mayores fue del 25% con una mortalidad por el procedimiento de 5,7% (298). En el estudio GASTRIPEC la HIPEC no aumentó las complicaciones posoperatorias de forma relevante (198).

En cuanto a la **SLP**, en la primera línea de tratamiento fue significativamente mejor en los pacientes intervenidos, con una mediana de 13,7 meses (IC 95%, 12,36 – 16,64) en comparación con 6 meses (IC 95%, 5,72 - 6,61) en los no operados. En líneas sucesivas, no se observaron diferencias en la SLP entre pacientes operados y no operados (3,06 vs 4,01 meses), lo que confirma que la cirugía fue la variable más determinante para la mejora de la SLP en la primera línea de tratamiento. En el análisis univariable de pacientes operados, el deterioro del estado general, un PCI quirúrgico alto, la presencia de ascitis y de células en anillo de sello, el grado histológico 3, la afectación nodal (N+) y niveles elevados de LDH se asociaron con un peor pronóstico. En el análisis multivariable, solo el deterioro del estado general, con un ECOG de 1-2 frente a 0 (HR 2,03; IC95%, 1,25-3,32), y la presencia de células en anillo de sello (HR 1,89; IC95%, 1,16-3,07) mantuvieron una significación estadística, confirmando su papel como factores pronósticos adversos, mientras que la ascitis mostró una tendencia sin alcanzar significación estadística.

La **SG** para la población total fue de 16,2 meses (IC 95%, 12,6-19,4), una cifra superior a la reportada en registros previos, como los franceses y alemanes, así como en varios estudios anteriores del registro AGAMENON-SEOM, lo que refuerza el impacto positivo de la cirugía en la mejora de la supervivencia (205,313,315). Estos resultados también son superiores a los obtenidos en ensayos clínicos de CRS + HIPEC, destacando que GASTRIPEC, el ensayo con la mejor SG, alcanzó 14,9 meses (198). En el análisis univariable de pacientes operados, factores como un buen estado funcional (ECOG 0), la ausencia de ascitis y un PCI bajo contribuyeron significativamente a esta mejora. El valor pronóstico del ECOG y el PCI se mantuvo en el análisis multivariable, mostrando que los pacientes con un estado funcional ECOG de 1-2 presentaron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con ECOG 0, con una HR de 1,62 (IC 95%, 1,01-2,58). Un PCI mayor o igual a 6 se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad (HR 2,25; IC 95%, 1,38-3,68) en el análisis multivariable.

El análisis estadístico que comparó la SG entre pacientes con cirugía y aquellos sin resección de metástasis peritoneales se realizó utilizando el modelo Landmark para evitar el sesgo de tiempo inmortal. Este sesgo, presente en cientos de publicaciones, es común en registros con un seguimiento prolongado que evalúan el efecto de diferentes tratamientos. Según algunas estimaciones, alrededor del 8% de los artículos biomédicos podría contener este tipo de sesgo, lo que impactaría en las conclusiones principales de hasta el 5% de los estudios (331). En los análisis de tiempo hasta el evento,

algunas exposiciones, como la cirugía de metástasis de CG, ocurren tiempo después de que el sujeto se diagnostica del CG metastásico, siendo consideradas variables dependientes del tiempo. El sesgo se introduce cuando estas exposiciones se analizan incorrectamente como si fueran variables basales, fijas y presentes desde el inicio del seguimiento. Este error común genera un período de tiempo inmortal, es decir, el tiempo desde el inicio del seguimiento hasta la cirugía, durante el cual el evento de fallecimiento no podría ocurrir porque, en ese caso, el paciente nunca se habría operado. Por lo tanto, para ser clasificado como un paciente operado, debe permanecer vivo desde el diagnóstico hasta la cirugía, haciendo de la cirugía una cualidad dependiente del tiempo y de ese intervalo un período de tiempo inmortal. Esto introduce una ventaja de supervivencia sesgada a favor de la variable que se está analizando, generando un efecto notoriamente favorable hacia la cirugía. Al aplicar el modelo Landmark, se evita el sesgo de tiempo inmortal, mostrando diferencias ajustadas a favor de la cirugía con un beneficio claro en todos los momentos temporales analizados, con una $p < 0.001$ a los 9, 12, 15, 18 y 21 meses, y una $p = 0.001$ a los 24 meses en este estudio.

En el **modelo pronóstico para toda la muestra**, las variables consideradas como factores pronóstico fueron la cirugía peritoneal, el PCI, el estado general, la presencia de células en anillo de sello y la ascitis. La cirugía peritoneal se asoció con un menor riesgo de mortalidad, con un HR de 0,58 (IC 95%, 0,45-0,75, $p < 0,001$), al igual que un PCI basal bajo (1-5), con un HR de 0,44 (IC 95%, 0,29-0,67, $p < 0,001$). Por otro lado, la presencia de células en anillo de sello mostró una asociación con un mayor riesgo de mortalidad, con un HR de 1,222 (IC 95%, 1,03-1,45, $p = 0,022$). Los pacientes con un estado funcional ECOG de 1-2 presentaron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con un estado óptimo definido por un ECOG de 0, con un HR de 1,34 (IC 95%, 1,09-1,64, $p = 0,005$). Además, la presencia de ascitis incrementó el riesgo de mortalidad, con un HR de 1,45 (IC 95%, 1,21-1,73, $p < 0,001$).

Los principales **modelos pronóstico en el CG metastásico** incluyen el de Lee J (332), el del Royal Marsden Hospital (RMH-I) (333), que se validó prospectivamente en el ensayo REAL-2, el de Koo DH (334), el JCO-I (335), validado de forma prospectiva en los ensayos SPIRITS y G-SOX, el de Narita Y (336) y los modelos de AGAMENON-SEOM, tanto general como específico para el cáncer gástrico HER2 (337,338). Todos estos modelos incorporan el estado general, consolidándose como la variable que mejor predice la supervivencia global en el cáncer. La ascitis o la presencia de carcinomatosis peritoneal se asoció con un peor pronóstico en todos los modelos, excepto en el de Narita. Ningún modelo consideró la cirugía de metástasis ni el PCI, mientras que todos, excepto el RMH-I, identificaron la gastrectomía del tumor primario como un factor pronóstico favorable. Cabe destacar que estos modelos se desarrollaron en países asiáticos, donde la cirugía del tumor primario es común incluso en estadios avanzados, por lo que no deben extrapolarse a Occidente sin una validación prospectiva. En este contexto, nuestro modelo es el primero en incluir la cirugía de metástasis y confirma su valor pronóstico favorable, siendo independiente de otros factores pronóstico ya establecidos.

Antes de trasladar los resultados de este trabajo a la práctica clínica, se deben considerar sus **limitaciones**. La primera es inherente a todos los estudios retrospectivos, ya que no se pueden tener en cuenta todos los posibles factores de confusión, existen variables perdidas y la medición de variables como el PCI o la CCR no ha sido revisada de manera centralizada. La segunda está relacionada con que la cirugía de metástasis no es una variable basal y su realización puede estar condicionada por

factores de pronóstico favorable, como la respuesta a la quimioterapia preoperatoria, una menor carga tumoral, un mejor estado general del paciente y características histológicas favorables del cáncer. Los modelos de COX y el modelo de Landmark se emplearon para intentar controlar estos factores confusores. La tercera limitación es la posible falta de homogeneidad en los procedimientos quirúrgicos y tratamientos sistémicos aplicados entre los diferentes centros participantes. En cuarto lugar, todos los datos provienen de un único país, lo que puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones o contextos clínicos internacionales con distintas características epidemiológicas, sistemas de salud y técnicas quirúrgicas. Finalmente, factores relevantes como la calidad de vida postquirúrgica, las preferencias de los pacientes o la experiencia de los cirujanos no han sido recogidas. Estas variables podrían aportar información adicional relevante.

En cuanto a las **fortalezas** de este estudio, una de las principales es su tamaño muestral, que incluye una cohorte amplia de pacientes de diferentes regiones de España, con una gran cantidad de variables clínicas, tumorales, de tratamiento, de laboratorio y de resultados. Esto ha permitido un análisis exhaustivo de múltiples factores y una evaluación detallada de posibles factores de confusión. La diversidad de variables proporciona una visión integral del impacto de la cirugía de carcinomatosis y otros factores pronósticos en la SG y la SLP en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico en estadio IV. El uso de modelos multivariados ajustados, como el modelo de Cox, ha permitido identificar de manera precisa los factores que afectan la supervivencia, reforzando así la validez de las conclusiones. Además, los análisis de "landmark" en diferentes puntos temporales ofrecen una perspectiva dinámica del beneficio de la cirugía, minimizando sesgos comunes como el sesgo de tiempo inmortal. Otra fortaleza destacable es la recopilación de datos de práctica clínica, que refleja procedimientos actuales y mejora la aplicabilidad de los hallazgos a escenarios del mundo real. Finalmente, la inclusión de pacientes de diversos centros distribuidos por la geografía española proporciona un panorama más representativo y robusto de las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos aplicados en la población nacional.

En **conclusión**, tras el análisis de los resultados de nuestro estudio, la cirugía de metástasis peritoneales se presenta como una opción terapéutica eficaz para pacientes cuidadosamente seleccionados, especialmente aquellos con buen estado general, PCI bajo (<6), y ausencia de ascitis o células en anillo de sello, con el fin de optimizar los resultados del tratamiento. Este estudio confirma que un enfoque multimodal bien planificado puede ofrecer beneficios significativos en términos de SG y SLP. Además, resalta la importancia de individualizar el tratamiento en el CG metastásico y de realizar estos procedimientos quirúrgicos en centros especializados.

8.1 Conclusión principal

La **SG** para la población total fue de 16,2 meses (IC 95%, 12,6-19,4). Al aplicar el modelo de Landmark, se observó que los pacientes sometidos a cirugía de CP presentaron un beneficio en SG en todos los puntos temporales analizados, con una $p < 0,001$ a los 9, 12, 15, 18 y 21 meses, y una $p = 0,001$ a los 24 meses.

8.2 Conclusiones secundarias

1. Los **pacientes operados de carcinomatosis peritoneal** presentaron una edad más joven, menor presencia de ascitis, un ratio de neutrófilos/linfocitos más bajo, menos hipoalbuminemia y una mayor proporción de cirugía del tumor primario al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes no operados.
2. La **SLP** en primera línea para la población general fue de 7,1 meses. Los pacientes operados mostraron una SLP significativamente superior, con una mediana de 13,71 meses, en comparación con los 6,08 meses observados en los pacientes no operados (HR 0,67; IC 95%, 0,53-0,79).
3. Los **factores pronósticos adversos** identificados fueron: la ausencia de cirugía de las metástasis peritoneales, un estado funcional deteriorado (ECOG 1-2), la presencia de células en anillo de sello, la ascitis y un PCI alto (>5).

9 REFERENCIAS

1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-13. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol*. 2010;21:iii69-75. DOI: 10.1093/annonc/mdq083
5. Sheehan KB. E-mail Survey Response Rates: A Review. *J Comput-Mediat Commun*. 2006;6(2):0-0. DOI: 10.1111/j.1083-6101.2001.tb00117.x
6. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology*. 1984;86(3):461-7.
7. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*. 1990;62(1):136-7. DOI: 10.1038/bjc.1990.245
8. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666-73. DOI: 10.1002/ijc.24290
9. SEER [Internet]. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2024].
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937
11. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AnaB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):236-44. DOI: 10.1007/s12094-019-02259-9
12. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
13. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
14. Correa P, Piazuelo MB. Evolutionary History of the *Helicobacter pylori* Genome: Implications for Gastric Carcinogenesis. *Gut Liver*. 2012;6(1):21-8. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.21
15. International Agency for Research on Cancer, editor. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14 June 1994. Lyon: IARC; 1994. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
16. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-31. DOI: 10.1056/NEJM199110173251603
17. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1132-6. DOI: 10.1056/NEJM199110173251604
18. Forman D, Webb P, Parsonnet J. H pylori and gastric cancer. *Lancet Lond Engl*. 1994;343(8891):243-4.

19. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991;302(6788):1302-5. DOI: 10.1136/bmj.302.6788.1302
20. Helicobacter And Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53. DOI: 10.1136/gut.49.3.347
21. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151(2):121. DOI: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009
22. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113-21. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320839
23. Naumann M, Sokolova O, Tegtmeyer N, Backert S. *Helicobacter pylori*: A Paradigm Pathogen for Subverting Host Cell Signal Transmission. *Trends Microbiol*. 2017;25(4):316-28. DOI: 10.1016/j.tim.2016.12.004
24. Butcher LD, Den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative Stress Resulting From *Helicobacter pylori* Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(3):316-22. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.002
25. Yu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in human gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 1999;5(5):430. DOI: 10.3748/wjg.v5.i5.430
26. Ma Y, Zhang L, Rong S, Qu H, Zhang Y, Chang D, et al. Relation between Gastric Cancer and Protein Oxidation, DNA Damage, and Lipid Peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:1-6. DOI: 10.1155/2013/543760
27. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*. 2006;119(4):915-9. DOI: 10.1002/ijc.21925
28. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, Ruiz B, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res*. 1996;56(14):3238-43.
29. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(36):14944-9. DOI: 10.1073/pnas.1100959108
30. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med*. 2007;13(4):470-6. DOI: 10.1038/nm1566
31. Cai X, Stoicov C, Li H, Carlson J, Whary M, Fox JG, et al. Overcoming Fas-Mediated Apoptosis Accelerates *Helicobacter* -Induced Gastric Cancer in Mice. *Cancer Res*. 2005;65(23):10912-20. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1802
32. Chochi K, Ichikura T, Kinoshita M, Majima T, Shinomiya N, Tsujimoto H, et al. *Helicobacter pylori* Augments Growth of Gastric Cancers via the Lipopolysaccharide-Toll-like Receptor 4 Pathway whereas Its Lipopolysaccharide Attenuates Antitumor Activities of Human Mononuclear Cells. *Clin Cancer Res*. 2008;14(10):2909-17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4467
33. Nardone G, Compare D, De Colibus P, De Nucci G, Rocco A. *Helicobacter pylori* and Epigenetic Mechanisms Underlying Gastric Carcinogenesis. *Dig Dis*. 2007;25(3):225-9. DOI: 10.1159/000103890
34. Kurdistani SK. Histone modifications as markers of cancer prognosis: a cellular view. *Br J Cancer*. 2007;97(1):1-5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603844
35. Fukayama M, Chong J-M, Kaizaki Y. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 1998;1(2):104-14. DOI: 10.1007/s101200050003
36. Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Shimokuri K, Kobayashi Y, Sasaki S, et al. Clinical Importance of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer. *Cancers*. 2018;10(6):167. DOI: 10.3390/cancers10060167
37. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *J Oncol*. 2017;2017:1-17. DOI: 10.1155/2017/3456264

38. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the Third expert report. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
39. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. DOI: 10.1172/JCI92035
40. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: Therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(6):503-13. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.10.001
41. Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine.* 2013;61(1):1-14. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.036
42. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):633-43. DOI: 10.1038/nrendo.2017.90
43. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, et al. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. *Inflammation.* 2014;37(4):1337-53. DOI: 10.1007/s10753-014-9914-1
44. Park B, Shin A, Park SK, Ko K-P, Ma SH, Lee E-H, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22(11):1497-502. DOI: 10.1007/s10552-011-9823-7
45. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer.* 2004;45:S3-9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
46. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107(4):629-34. DOI: 10.1002/ijc.11426
47. Kang M-Y, Jung J, Koo J-W, Kim I, Kim H-R, Myong J-P. Increased risk of gastric cancer in workers with occupational dust exposure. *Korean J Intern Med.* 2021;36(Suppl 1):S18-26. DOI: 10.3904/kjim.2019.421
48. Takeno S. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13734. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13734
49. Cheng K-S, Tang H-L, Chou J-W, Yu C-J, Tsou S-S, Chou F-T. The Clinical Features and Prognosis of Gastric Remnant Carcinoma after Treatment. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:1-3. DOI: 10.5402/2011/708215
50. Komatsu S. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2832. DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2832
51. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach Cancer Risk After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3369-77. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.6832
52. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):757. DOI: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002
53. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e60-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2
54. Ford JM. Hereditary Gastric Cancer: An Update at 15 Years. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):16-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.187
55. Van Der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103094
56. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, Van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386-97. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9

57. Clark DF, Michalski ST, Tondon R, Nehoray B, Ebrahimzadeh J, Hughes SK, et al. Loss-of-function variants in CTNNA1 detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2020;22(5):840-6. DOI: 10.1038/s41436-020-0753-1
58. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012;61(5):774-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300348
59. Mitsui Y, Yokoyama R, Fujimoto S, Kagemoto K, Kitamura S, Okamoto K, et al. First report of an Asian family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) revealed with the germline mutation of the APC exon 1B promoter region. *Gastric Cancer.* 2018;21(6):1058-63. DOI: 10.1007/s10120-018-0855-5
60. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;Volume 11:447-59. DOI: 10.2147/CEG.S163227
61. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, Toal T, Estrada AP, Suarez JJ, et al. Germline Mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, Which Regulate DNA Recombination Repair, in Patients With Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):983-986.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.010
62. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet.* 2021;58(1):1-11. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106346
63. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999;36(12):873-80.
64. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol.* 2016;43(5):554-9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.006
65. Sogaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Lund JL, Thomsen RW, Sørensen HT. Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers. *Cancer Med.* 2016;5(6):1341-51. DOI: 10.1002/cam4.680
66. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. The Effect of Eradicating *Helicobacter Pylori* on the Development of Gastric Cancer in Patients with Peptic Ulcer Disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1037-42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41384.x
67. Suzuki S, Ohkusa T, Shimoi K, Horiuchi T, Fujiki K, Takashimizu I. Disappearance of multiple hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(6):566-8. DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70020-8
68. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1280-5. DOI: 10.1093/aje/kwq299
69. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13308-21. DOI: 10.3390/ijms131013308
70. Coffey RJ, Tanksley J. Pierre Ménétrier and his disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2012;123:126-33; discussion 133-134.
71. Almazar AE, Penfield JD, Saito YA, Talley NJ. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(4):707-12. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.017
72. Leone P, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. Common Variable Immunodeficiency and Gastric Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):451. DOI: 10.3390/ijms19020451
73. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028-35. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024
74. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375-82. DOI: 10.1111/apt.12177
75. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):157. DOI: 10.1186/s12876-017-0708-4

76. Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, Matsumoto S, Yamashita H, Kanazawa T, et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg Endosc.* 2017;31(5):2140-8. DOI: 10.1007/s00464-016-5211-4
77. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev.* 2015;20(1):25-40. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.25
78. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;h3867. DOI: 10.1136/bmj.h3867
79. De Vries AC, Van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, et al. Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134(4):945-52. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071
80. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):201-9. DOI: 10.3904/kjim.2016.021
81. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101-12. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5
82. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8. DOI: 10.1111/his.13975
83. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39(6):2475-85. DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2475::aid-cnrcr2820390626>3.0.co;2-I
84. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33(5):606-12. DOI: 10.1136/gut.33.5.606
85. Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol.* 1997;4(1):51-9. DOI: 10.1016/S0968-6053(97)80008-7
86. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan.* 1968;59(3):251-8.
87. Laurén 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(1):31-49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
88. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(3):413-28. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.002
89. Cisło M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, Ciseł B, Rawicz-Pruszyński K, Skierucha M, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. *Oncotarget.* 2018;9(27):19427-42. DOI: 10.18632/oncotarget.24827
90. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
91. Ji X, Bu Z-D, Yan Y, Li Z-Y, Wu A-W, Zhang L-H, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2018;21(4):643-52. DOI: 10.1007/s10120-017-0779-5
92. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3683-91. DOI: 10.1245/s10434-017-6078-x
93. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterol Res.* 2019;12(6):275-82. DOI: 10.14740/gr1187
94. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, et al. Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy. *Gastroenterology.* 2011;141(2):476-485.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.042

95. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al. Molecular Classification of Gastric Cancer: A New Paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2693-701. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2203
96. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Wong MP, Branicki FJ, et al. Microsatellite instability, Epstein–Barr virus, mutation of type II transforming growth factor β receptor and BAX in gastric carcinomas in Hong Kong Chinese. *Br J Cancer*. 1999;79(3-4):582-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690092
97. The Study Group of Millennium Genome Project for Cancer. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet*. 2008;40(6):730-40. DOI: 10.1038/ng.152
98. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, et al. Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554-65. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.010
99. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9. DOI: 10.1038/nature13480
100. Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, et al. Classification of Epstein–Barr Virus–Positive Gastric Cancers by Definition of DNA Methylation Epigenotypes. *Cancer Res*. 2011;71(23):7187-97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1349
101. Geddert H, Hausen AZ, Gabbert HE, Sarbia M. EBV-Infection in Cardiac and Non-Cardiac Gastric Adenocarcinomas is Associated with Promoter Methylation of *p16*, *p14* and *APC*, but not *hMLH1*. *Anal Cell Pathol*. 2010;33(3-4):143-9. DOI: 10.1155/2010/453764
102. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, Kim K-M, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein–Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-43. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304531
103. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-56. DOI: 10.1038/nm.3850
104. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984;312(5994):513-6. DOI: 10.1038/312513a0
105. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. DOI: 10.1126/science.3798106
106. Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, De Azambuja E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102033. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102033
107. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. The prognostic value of HER2 status and efficacy of anti-HER2 therapy in patients with HR-positive mucinous breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(2):461-70. DOI: 10.1007/s10549-020-05550-4
108. Schuell B, Gruenberger T, Scheithauer W, Zielinski C, Wrba F. HER 2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2006;6(1):123. DOI: 10.1186/1471-2407-6-123
109. Eltze E, Wülfing C, Von Struensee D, Piechota H, Buerger H, Hertle L. Cox-2 and Her2/neu co-expression in invasive bladder cancer. *Int J Oncol*. 2005;26(6):1525-31.
110. McKenzie SJ, Desombre KA, Bast BS, Hollis DR, Whitaker RS, Berchuck A, et al. Serum levels of HER-2/neu (C-erbB-2) correlate with overexpression of p185neu in human ovarian cancer. *Cancer*. 1993;71(12):3942-6. DOI: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12<3942::AID-CNCR2820711224>3.0.CO;2-3
111. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: A major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992;47(2):179-85. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90103-P
112. Hirashima N, Takahashi W, Yoshii S, Yamane T, Ooi A. Protein Overexpression and Gene Amplification of c-erbB-2 in Pulmonary Carcinomas: A Comparative Immunohistochemical and

- Fluorescence In Situ Hybridization Study. *Mod Pathol.* 2001;14(6):556-62. DOI: 10.1038/modpathol.3880350
113. Mitra AB, Murty VV, Pratap M, Sodhani P, Chaganti RS. ERBB2 (HER2/neu) oncogene is frequently amplified in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res.* 1994;54(3):637-9.
 114. Beckhardt RN, Kiyokawa N, Xi L, Liu T-J, Hung M-C, El-Naggar AK, et al. HER-2/neu Oncogene Characterization in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1995;121(11):1265-70. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890110041008
 115. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MC, Quaas A, Link BC, Schurr PG, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Mod Pathol.* 2007;20(1):120-9. DOI: 10.1038/modpathol.3800712
 116. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77(5):1047-52.
 117. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
 118. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;376(9742):687-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
 119. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
 120. Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):496-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X
 121. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2(2):127-37. DOI: 10.1038/35052073
 122. Dillon M, Lopez A, Lin E, Sales D, Perets R, Jain P. Progress on Ras/MAPK Signaling Research and Targeting in Blood and Solid Cancers. *Cancers.* 2021;13(20):5059. DOI: 10.3390/cancers13205059
 123. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1160-74. DOI: 10.1056/NEJMra0707704
 124. Yang M. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and invasion and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11673. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11673
 125. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Res.* 2011;71(5):1515-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3795
 126. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008;52(7):797-805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x
 127. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, et al. *HER2* Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017;35(4):446-64. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4836
 128. 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(12):2845-56. DOI: 10.1002/ijc.26292
 129. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-yi F, Xu JM, Lee K-W, Jiao S-C, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):476-84. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y

130. Seo S, Ryu M-H, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 2019;22(3):527-35. DOI: 10.1007/s10120-018-0891-1
131. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1919-27. DOI: 10.1200/JCO.19.03077
132. Arienti C, Zanoni M, Pignatta S, Del Rio A, Carloni S, Tebaldi M, et al. Preclinical evidence of multiple mechanisms underlying trastuzumab resistance in gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(14):18424-39. DOI: 10.18632/oncotarget.7575
133. Choi B, Cha M, Eun GS, Lee DH, Lee S, Ehsan M, et al. Single-molecule functional anatomy of endogenous HER2-HER3 heterodimers. *eLife*. 2020;9:e53934. DOI: 10.7554/eLife.53934
134. Sergina NV, Rausch M, Wang D, Blair J, Hann B, Shokat KM, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature*. 2007;445(7126):437-41. DOI: 10.1038/nature05474
135. Yagi S, Wakatsuki T, Yamamoto N, Chin K, Takahari D, Ogura M, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity on trastuzumab efficacy using endoscopic biopsy specimens in patients with advanced HER2 positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):518-25. DOI: 10.1007/s10120-018-0887-x
136. Lee HE, Park KU, Yoo SB, Nam SK, Park DJ, Kim H-H, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1448-57. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.018
137. Yoon Cho E, Park K, Do I, Cho J, Kim J, Lee J, et al. Heterogeneity of ERBB2 in gastric carcinomas: a study of tissue microarray and matched primary and metastatic carcinomas. *Mod Pathol*. 2013;26(5):677-84. DOI: 10.1038/modpathol.2012.205
138. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the Dual Kinase Inhibitor Lapatinib (GW572016) against HER-2-Overexpressing and Trastuzumab-Treated Breast Cancer Cells. *Cancer Res*. 2006;66(3):1630-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1182
139. Zhou X, Men X, Zhao R, Han J, Fan Z, Wang Y, et al. miR-200c inhibits TGF- β -induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(3-4):68-76. DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y
140. Piro G, Carbone C, Cataldo I, Di Nicolantonio F, Giacomuzzi S, Aprile G, et al. An FGFR3 Autocrine Loop Sustains Acquired Resistance to Trastuzumab in Gastric Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6164-75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0178
141. Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, Im Y-H, Bianchi GV, Tseng L-M, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2429-36. DOI: 10.1093/annonc/mdv395
142. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, Luo S, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4013-4013. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4013
143. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol Off J Int Soc Cell Oncol*. 2010;32(1-2):57-65. DOI: 10.3233/CLO-2009-0497
144. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology gastric cancer. Version 4.2024 n.d. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2024].
145. Yasufuku I, Tsuchiya H, Fujibayashi S, Okumura N, Sengoku Y, Fukada M, et al. Oligometastasis of Gastric Cancer: A Review. *Cancers*. 2024;16(3):673. DOI: 10.3390/cancers16030673
146. Wang F-H, Zhang X-T, Tang L, Wu Q, Cai M-Y, Li Y-F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023. *Cancer Commun Lond Engl*. 2024;44(1):127-72. DOI: 10.1002/cac2.12516

147. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v38-49. DOI: 10.1093/annonc/mdw350
148. Shitara K, Fleitas T, Kawakami H, Curigliano G, Narita Y, Wang F, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer. *ESMO Open*. 2024;9(2):102226. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102226
149. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022;33(10):1005-20. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004
150. Kroese TE, Bronzwaer S, Van Rossum PSN, Schoppman SF, Deseyne PRAJ, Van Cutsem E, et al. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis, and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer (OMEC-4). *Eur J Cancer*. 2024;204:114062. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114062
151. Kim T-H, Kim I-H, Kang SJ, Choi M, Kim B-H, Eom BW, et al. Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2022: An Evidence-based, Multidisciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):3-106. DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e11
152. Chidambaram S, Guiral DC, Markar SR. Novel Multi-Modal Therapies and Their Prognostic Potential in Gastric Cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3113. DOI: 10.3390/cancers15123113
153. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, Van De Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439-49. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X
154. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, et al. Impact of the Extent of Surgery and Postoperative Chemoradiotherapy on Recurrence Patterns in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9654
155. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237-44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515
156. Mönig S, van Hootegem S, Chevally M, Wijnhoven BPL. The role of surgery in advanced disease for esophageal and junctional cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:91-6. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.11.002
157. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Banciewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690243
158. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2023;26(1):1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8
159. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Songun I, Meyer S, et al. Extended Lymph-Node Dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(12):908-14. DOI: 10.1056/NEJM199903253401202
160. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101(2):23-31. DOI: 10.1002/bjs.9345
161. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van De Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531
162. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597
163. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langle RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3392-400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124

164. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114
165. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet.* 2019;393(10184):1948-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
166. Kang Y-K, Yook JH, Park Y-K, Lee JS, Kim Y-W, Kim JY, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(26):2903-13. DOI: 10.1200/JCO.20.02914
167. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1081-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7
168. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, Izquierdo-Manuel M, Salud A, Martínez E, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(6):1175-81. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7
169. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer.* 2019;19(1):494. DOI: 10.1186/s12885-019-5675-4
170. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30. DOI: 10.1056/NEJMoa010187
171. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7136
172. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3671-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.2130
173. Zhu W, Xua D, Pu J, Zong C, Li T, Tao G, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):361-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.08.024
174. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3930
175. Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):4001-4001. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001

176. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The Prognostic Significance of an R1 Resection in Gastric Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1107-14. DOI: 10.1245/s10434-013-3397-4
177. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37. DOI: 10.1001/jama.2010.534
178. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; DOI: 10.1002/14651858.CD008415.pub2
179. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20. DOI: 10.1056/NEJMoa072252
180. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387-93. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908
181. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9813):315-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4
182. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5
183. Choi YY, Kim H, Shin S-J, Kim HY, Lee J, Yang H-K, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg*. 2019;270(2):309-16. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803
184. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, et al. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):886-93. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70025-7
185. Power DG, Kelsen DP, Shah MA. Advanced gastric cancer--slow but steady progress. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(5):384-92. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.01.005
186. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(4):666-73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
187. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(8):1996-2004. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.105
188. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer. a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2014;34(5):2079-85.
189. Li J, Wen Y, Xiang Z, Du H, Geng L, Yang X, et al. Radical radiotherapy for metachronous oligometastasis after initial treatment of esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2021;154:201-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.042
190. Ye M, Han D, Mao Z, Cheng G. A prospective study of radical external beam radiotherapy versus external beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy for primary esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2022;21(5):703-11. DOI: 10.1016/j.brachy.2022.05.008
191. Zhou Z, Zhen C, Bai W, Zhang P, Qiao X, Liang J, et al. Salvage radiotherapy in patients with local recurrent esophageal cancer after radical radiochemotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2015;10:54. DOI: 10.1186/s13014-015-0358-z

192. Nevo Y, Morency D, Kammili A, Abdrabo L, Zullo K, Almatar S, et al. The Role of Palliative Surgery in Stage IV Gastric Cancer: A Retrospective Study. *J Palliat Care*. 2022;37(2):152-8. DOI: 10.1177/08258597221078382
193. Chen S, Li Y, Feng X, Zhou Z, Yuan X, Chen Y. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):862-71. DOI: 10.1002/jso.23158
194. Karpeh MS. Palliative treatment and the role of surgical resection in gastric cancer. *Dig Surg*. 2013;30(2):174-80. DOI: 10.1159/000351177
195. Harada K, Zhao M, Shanbhag N, Baba H, Ajani JA. Palliative care for advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(7):575-80. DOI: 10.1080/14737140.2020.1781620
196. Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e11113. DOI: 10.1097/MD.0000000000001113
197. Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, Ito M, et al. Palliative Surgery for Gastric Cancer with Gastric Outlet Obstruction or Anemia due to Tumor Bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(140):1041-6.
198. Rau B, Lang H, Koenigsrainer A, Gockel I, Rau H-G, Seeliger H, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(2):146-56. DOI: 10.1200/JCO.22.02867
199. Jin P, Ji X, Tian Y. Surgical management of oligometastatic disease in gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):638-45. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.02.003
200. Goetze TO, Al-Batran S-E. Perspectives on the Management of Oligometastatic Disease in Esophago-Gastric Cancer. *Cancers*. 2022;14(21):5200. DOI: 10.3390/cancers14215200
201. Shin M-K, Choi M-G, Kim S-T, Kang W-K, Sohn T-S, An J-Y, et al. The Clinical Implication of Conversion Surgery in Patients with Stage IV Gastric Cancer Who Received Systemic Chemotherapy. *Biomedicines*. 2023;11(11):3097. DOI: 10.3390/biomedicines11113097
202. Markar SR, Mackenzie H, Mikhail S, Mughal M, Preston SR, Maynard ND, et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):379-86. DOI: 10.1007/s10120-016-0604-6
203. Shiono S, Sato T, Horio H, Chida M, Matsuguma H, Ozeki Y, et al. Outcomes and prognostic factors of survival after pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):e13-6. DOI: 10.1093/ejcts/ezs574
204. Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, Cipollari C, Vittimberga G, Framarini M, et al. Krukenberg Tumors of Gastric Origin: The Rationale of Surgical Resection and Perioperative Treatments in a Multicenter Western Experience. *World J Surg*. 2016;40(4):921-8. DOI: 10.1007/s00268-015-3326-8
205. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echavarria I, Sánchez Cánovas M, Aguado G, Gallego J, et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018;44(8):1191-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.019
206. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J, Kim Y-W, Terashima M, Han S-U, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):309-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7
207. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, Mei L-J, Yang G-L, Cheng F-L, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-81. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5
208. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2370-7. DOI: 10.1245/s10434-010-1039-7

209. Cunningham D, Rao S, Starling N, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(18_suppl):LBA4017-LBA4017. DOI: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4017
210. Guo W, Zhu X, Huang M, Wang Y, Chen Z, Feng W, et al. Phase III trial comparing XELOX regimen (oxaliplatin plus capecitabine) versus EOX regimen (epirubicin, oxaliplatin and capecitabine) as first-line treatment for advanced gastric cancer: EXELOX trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4014-4014. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4014
211. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Sánchez Cánovas M, Hernández R, Pericay C, et al. Anthracycline-based triplets do not improve the efficacy of platinum-fluoropyrimidine doublets in first-line treatment of advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMEMON National Cancer Registry. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2018;21(1):96-105. DOI: 10.1007/s10120-017-0718-5
212. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
213. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3874-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.7465
214. Koca D, Dogan E, Yardim H, Duzen O, Karaca S. A modified DCF regimen as primary treatment for patients with metastatic gastric cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2013;18(2):377-84.
215. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-7. DOI: 10.1093/annonc/mdn166
216. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-6. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011
217. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6
218. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
219. Moehler MH, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4002-4002. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4002
220. Boku N, Ryu M-H, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee K-W, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2019;30(2):250-8. DOI: 10.1093/annonc/mdy540
221. Boku N, Ryu MH, Oh D-Y, Oh SC, Chung HC, Lee K-W, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2297

222. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, Özgüroğlu M, Ryu M-H, Muntean AS, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):966-77. DOI: 10.1200/JCO.20.00892
223. Fong C, Patel B, Peckitt C, Bourmpaki E, Von Loga K, Begum R, et al. Maintenance durvalumab after first-line platinum-based chemotherapy in advanced oesophago-gastric (OG) adenocarcinoma: Results from the PLATFORM trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4015-4015. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4015
224. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133-41. DOI: 10.1038/s41591-023-02465-7
225. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2023;401(10389):1655-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7
226. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):160-160. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.160
227. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(5):609-19. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.005
228. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3968-76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236
229. Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2196-203. DOI: 10.1093/annonc/mdw423
230. Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):490-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5
231. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):481-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2
232. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran S-E, Ilson DH, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1467-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30566-1
233. Shah MA, Bang Y-J, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):620. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5580
234. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.015
235. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for HER2-positive gastric cancer. FDA [Internet]. FDA; 2024. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2024].

236. Tabernerero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): Final analysis of a Phase III study (JACOB). *Ann Oncol*. 2017;28:v209. DOI: 10.1093/annonc/mdx369
237. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):443-51. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6598
238. Yamaguchi K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4048-4048. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4048
239. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2024;26(11):2826-40. DOI: 10.1007/s12094-024-03600-7
240. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5805
241. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7
242. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9911):31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
243. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6
244. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M-H, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10142):123-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1
245. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernerero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275
246. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00215-2
247. Satoh T, Xu R-H, Chung HC, Sun G-P, Doi T, Xu J-M, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-49. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136
248. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235848. DOI: 10.1371/journal.pone.0235848

249. Lee C-K, Kim HS, Jung M, Kim H, Bae WK, Koo D-H, et al. Open-Label, Multicenter, Randomized, Biomarker-Integrated Umbrella Trial for Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: K-Umbrella Gastric Cancer Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(3):348-57. DOI: 10.1200/JCO.23.00971
250. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3
251. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10111):2461-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5
252. Kang Y-K, Ryu M-H, Di Bartolomeo M, Chau I, Yoon H, Kim JG, et al. Rivoceranib, a VEGFR-2 inhibitor, monotherapy in previously treated patients with advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (ANGEL study): an international, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2024;27(2):375-86. DOI: 10.1007/s10120-023-01455-5
253. Lam LL, Pavlakis N, Shitara K, Sjoquist KM, Martin AJ, Yip S, et al. INTEGRATE II: randomised phase III controlled trials of regorafenib containing regimens versus standard of care in refractory Advanced Gastro-Oesophageal Cancer (AGOC): a study by the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). *BMC Cancer*. 2023;23(1):180. DOI: 10.1186/s12885-023-10642-7
254. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013
255. Kawamoto Y, Yuki S, Sawada K, Nakamura M, Muto O, Sogabe S, et al. Phase II Study of Ramucirumab Plus Irinotecan Combination Therapy as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer: HGCSG1603. *The Oncologist*. 2022;27(8):e642-9. DOI: 10.1093/oncolo/oyac086
256. Sakai D, Boku N, Koda Y, Komatsu Y, Fujii M, Iwasa S, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):TPS4138-TPS4138. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4138
257. Acs M, Piso P, Glockzin G. Peritoneal Metastatic Gastric Cancer: Local Treatment Options and Recommendations. *Curr Oncol Tor Ont*. 2024;31(3):1445-59. DOI: 10.3390/currenol31030109
258. Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T, Arends J, Arnold D, Baretton G, et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Z Für Gastroenterol*. 2019;57(12):1517-632. DOI: 10.1055/a-1018-2516
259. Sarvestani AL, Gregory SN, Akmal SR, Hernandez JM, van der Sluis K, van Sandick JW. Gastrectomy + Cytoreductive Surgery + HIPEC for Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination (PERISCOPE II). *Ann Surg Oncol*. 2024;31(1):28-30. DOI: 10.1245/s10434-023-14415-1
260. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, Buffart T, Veenhof A a. FA, Hartemink KJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer*. 2019;19(1):420. DOI: 10.1186/s12885-019-5640-2
261. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183. DOI: 10.1186/1471-2407-14-183
262. Manzanedo I, Pereira F, Pérez-Viejo E, Serrano Á. Gastric Cancer with Peritoneal Metastases: Current Status and Prospects for Treatment. *Cancers*. 2023;15(6):1777. DOI: 10.3390/cancers15061777

263. Bruna Esteban M, Vorwald P, Ortega Lucea S, Ramírez Rodríguez JM. Rehabilitación multimodal en la cirugía de resección gástrica. *Cir Esp.* 2017;95(2):73-82. DOI: 10.1016/j.ciresp.2016.10.013
264. Desiderio J, Trastulli S, D'Andrea V, Parisi A. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer (ERAS-GC): optimizing patient outcome. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:11. DOI: 10.21037/tgh.2019.10.04
265. Du R, Hu P, Liu Q, Zhang J. Conversion Surgery for Unresectable Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Invest.* 2019;37(1):16-28. DOI: 10.1080/07357907.2018.1551898
266. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Schoppman SF, Deseyne PRAJ, van Cutsem E, Haustermans K, et al. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;185:28-39. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.015
267. Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, Young Rha S, Moon Bae J, Li G, et al. International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg.* 2022;6(2):227-40. DOI: 10.1002/ags3.12515
268. Pascual J, Attard G, Bidard F-C, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2022;33(8):750-68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.520
269. Gwee YX, Chia DKA, So J, Ceelen W, Yong WP, Tan P, et al. Integration of Genomic Biology Into Therapeutic Strategies of Gastric Cancer Peritoneal Metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(24):2830. DOI: 10.1200/JCO.21.02745
270. Kepenekian V, Bhatt A, Péron J, Alyami M, Benzerdjeb N, Bakrin N, et al. Advances in the management of peritoneal malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(11):698-718. DOI: 10.1038/s41571-022-00675-5
271. Li AY, Sedighim S, Tajik F, Khan AM, Radhakrishnan VK, Dayyani F, et al. Regional Therapy Approaches for Gastric Cancer with Limited Peritoneal Disease. *J Gastrointest Cancer.* 2024;55(2):534-48. DOI: 10.1007/s12029-023-00994-5
272. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, Gasser M, Maeder U, Kunzmann V, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer.* 2015;15:73. DOI: 10.1186/s12885-015-1081-8
273. Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primer.* 2021;7(1):91. DOI: 10.1038/s41572-021-00326-6
274. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;79:1-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030
275. Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1176-82. DOI: 10.1002/jso.26894
276. Graversen M, Rouvelas I, Ainsworth AP, Bjarnesen AP, Detlefsen S, Ellebaek SB, et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic D2 Gastrectomy in Combination with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Gastric Cancer at High Risk of Recurrence-The PIPAC-OPC4 Study. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(7):4433-41. DOI: 10.1245/s10434-023-13278-w
277. Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, Kodera Y, Kanda M, Yabusaki H, et al. Intraperitoneal Chemotherapy as Adjuvant or Perioperative Chemotherapy for Patients with Type 4 Scirrhus Gastric Cancer: PHOENIX-GC2 Trial. *J Clin Med.* 2021;10(23):5666. DOI: 10.3390/jcm10235666
278. Kang Y-K, Yook JH, Chang H-M, Ryu M-H, Yoo C, Zang DY, et al. Enhanced efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: results from a phase 3 randomized trial (AMC0101). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):139-49. DOI: 10.1007/s00280-013-2332-5

279. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg.* 2001;25(8):985-90. DOI: 10.1007/s00268-001-0067-7
280. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-30. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3
281. Al-Batran S-E, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer.* 2017;17(1):893. DOI: 10.1186/s12885-017-3918-9
282. Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, et al. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg.* 2010;34(3):563-8. DOI: 10.1007/s00268-009-0355-1
283. Guchelaar NAD, Noordman BJ, Welten MW, van Santen MT, de Neijs MJ, Koolen SLW, et al. Systemic Treatment Strategies and Outcomes of Patients With Synchronous Peritoneal Metastases of Gastric Origin: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2024;22(6):405-12. DOI: 10.6004/jnccn.2024.7013
284. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(19):1922-9. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8613
285. Manzanedo I, Pereira F, Serrano Á, Pérez-Viejo E. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(Suppl 1):S20-9. DOI: 10.21037/jgo-20-232
286. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol.* 2014;110(3):275-84. DOI: 10.1002/jso.23633
287. Bonnot P-E, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(23):2028-40. DOI: 10.1200/JCO.18.01688
288. Martins M, Santos-Sousa H, Araújo F, Nogueiro J, Sousa-Pinto B. Impact of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(12):7528-37. DOI: 10.1245/s10434-022-12312-7
289. Newhook TE, Agnes A, Blum M, Estrella JS, Das P, Ho L, et al. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy is Safe for Patients with Peritoneal Metastases from Gastric Cancer and May Lead to Gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1394-400. DOI: 10.1245/s10434-018-07140-7
290. Alyami M, Bonnot P-E, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2021;47(1):123-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.05.021
291. Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2017;20(Suppl 1):128-34. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3
292. Rau B, Brandl A, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtröder C, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2020;23(1):11-22. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0
293. Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic

- Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1971-9. DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3
294. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, Yao J, Staerke GA, Lupo PJ, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2684-91. DOI: 10.1245/s10434-008-0055-3
295. Aizawa M, Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S, Matsuki A, Homma K, et al. The clinical significance of potentially curative resection for gastric cancer following the clearance of free cancer cells in the peritoneal cavity by induction chemotherapy. *Surg Today*. 2015;45(5):611-7. DOI: 10.1007/s00595-014-0979-0
296. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(1):16-23. DOI: 10.1007/s13193-011-0074-6
297. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Sakuma Y, Horie H, Hosoya Y, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(2):116-23. DOI: 10.1002/ags3.12060
298. Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F, Carrion-Alvarez L, Serrano Á, Pérez-Viejo E. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018;44(11):1805-10. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.06.036
299. Marano L, Marrelli D, Sammartino P, Biacchi D, Graziosi L, Marino E, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Synchronous Peritoneal Metastases: Multicenter Study of «Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam-S.I.C.O.» *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):9060-70. DOI: 10.1245/s10434-021-10157-0
300. Topal B, Demey K, Topal H, Jaekers J, Van Cutsem E, Vandecaveye V, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic intra-operative peritoneal chemotherapy with Cisplatin for gastric peritoneal Carcinomatosis Monocentric phase-2 nonrandomized prospective clinical trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):771. DOI: 10.1186/s12885-017-3730-6
301. Green BL, Blumenthaler AN, Gamble LA, McDonald JD, Robinson K, Connolly M, et al. Cytoreduction and HIPEC for Gastric Carcinomatosis: Multi-institutional Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(3):1852-60. DOI: 10.1245/s10434-022-12761-0
302. Morgagni P, Bencivenga M, Carneiro F, Cascinu S, Derks S, Di Bartolomeo M, et al. International consensus on the management of metastatic gastric cancer: step by step in the foggy landscape : Bertinoro Workshop, November 2022. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2024;27(4):649-71. DOI: 10.1007/s10120-024-01479-5
303. Marrelli D, Ferrara F, Giacobuzzi S, Morgagni P, Di Leo A, De Franco L, et al. Incidence and Prognostic Value of Metastases to «Posterior» and Para-aortic Lymph Nodes in Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2273-80. DOI: 10.1245/s10434-017-5857-8
304. Katayama H, Tsuburaya A, Mizusawa J, Nakamura K, Katai H, Imamura H, et al. An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2019;22(6):1301-7. DOI: 10.1007/s10120-019-00981-5
305. Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, et al. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:212. DOI: 10.1186/s12957-015-0627-1
306. Marte G, Tufo A, Steccanella F, Marra E, Federico P, Petrillo A, et al. Efficacy of Surgery for the Treatment of Gastric Cancer Liver Metastases: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *J Clin Med*. 2021;10(5):1141. DOI: 10.3390/jcm10051141
307. Montagnani F, Crivelli F, Aprile G, Vivaldi C, Pecora I, De Vivo R, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:11-20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.010
308. Granieri S, Altomare M, Bruno F, Paleino S, Bonomi A, Germini A, et al. Surgical treatment of gastric cancer liver metastases: Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes and

- prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;163:103313. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103313
309. Sun Z, Liu H, Yu J, Huang W, Han Z, Lin T, et al. Frequency and Prognosis of Pulmonary Metastases in Newly Diagnosed Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:671. DOI: 10.3389/fonc.2019.00671
310. Aurello P, Petrucciani N, Giulitti D, Campanella L, D'Angelo F, Ramacciato G. Pulmonary metastases from gastric cancer: Is there any indication for lung metastasectomy? A systematic review. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2016;33(1):9. DOI: 10.1007/s12032-015-0718-4
311. Kastelein AW, Vos LMC, van Baal JOAM, Koning JJ, Hira VVV, Nieuwland R, et al. Poor perfusion of the microvasculature in peritoneal metastases of ovarian cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(2):293-304. DOI: 10.1007/s10585-020-10024-4
312. Read MD, Drake J, Hashemipour G, Powers BD, Mehta R, Sinnamon A, et al. Initial Experience Using Laparoscopic HIPEC for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: Safety and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(6):3750-7. DOI: 10.1245/s10434-024-15102-5
313. Piso P, Nedelcut SD, Rau B, Königsrainer A, Glockzin G, Ströhlein MA, et al. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):148-54. DOI: 10.1245/s10434-018-6992-6
314. Casella F, Bencivenga M, Rosati R, Fumagalli UR, Marrelli D, Pacelli F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in multimodal therapy for patients with oligometastatic peritoneal gastric cancer: a randomized multicenter phase III trial PIPAC VEROne. *Pleura Peritoneum*. 2022;7(3):135-41. DOI: 10.1515/pp-2022-0111
315. Alyami M, Khomiakov V, Lintis A, Piso P, Eveno C, Glehen O, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable PM from gastric cancer outstanding result from multicenter cohort study. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):331-331. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.331
316. Wang Z, Li W, Jin D, Fan B. Radiomics in the Diagnosis of Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Curr Med Imaging*. 2023; DOI: 10.2174/0115734056246452231011042418
317. Lee J, Lee H, Chung J-W. The Role of Artificial Intelligence in Gastric Cancer: Surgical and Therapeutic Perspectives: A Comprehensive Review. *J Gastric Cancer*. 2023;23(3):375-87. DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e31
318. Niu P-H, Zhao L-L, Wu H-L, Zhao D-B, Chen Y-T. Artificial intelligence in gastric cancer: Application and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2020;26(36):5408-19. DOI: 10.3748/wjg.v26.i36.5408
319. Caresia AP, Jo Rosales J, Rodríguez Fraile M, Arçay Öztürk A, Artigas C, Oncology Task Force of Spanish Nuclear Medicine and Molecular Imaging Society. PET/CT FAPI: Procedure and evidence review in oncology. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2024;43(2):130-40. DOI: 10.1016/j.remnie.2024.02.005
320. Guan W-L, He Y, Xu R-H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):57. DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3
321. Catenacci DVT, Kang Y-K, Yoon HH, Shim BY, Kim ST, Oh D-Y, et al. Margetuximab with retifanlimab as first-line therapy in HER2+/PD-L1+ unresectable or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma: MAHOGANY cohort A. *ESMO Open*. 2022;7(5):100563. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100563
322. Peng Z, Liu T, Wei J, Wang A, He Y, Yang L, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study. *Cancer Commun Lond Engl*. 2021;41(11):1173-82. DOI: 10.1002/cac2.12214
323. Zhang Y, Qiu M-Z, Wang J-F, Zhang Y-Q, Shen A, Yuan X-L, et al. Phase 1 multicenter, dose-expansion study of ARX788 as monotherapy in HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Cell Rep Med*. 2022;3(11):100814. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100814

324. Wu X, Huang S. HER2-specific chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells combined with apatinib for the treatment of gastric cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(11):946-58. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.03.012
325. Wang Y, Zhang H, Liu C, Wang Z, Wu W, Zhang N, et al. Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):111. DOI: 10.1186/s13045-022-01325-0
326. Choi S, Park S, Kim H, Kang SY, Ahn S, Kim K-M. Gastric Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2022;10(3):543. DOI: 10.3390/biomedicines10030543
327. Li J-H, Zhang D-Y, Zhu J-M, Dong L. Clinical applications and perspectives of circulating tumor DNA in gastric cancer. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):13. DOI: 10.1186/s12935-024-03209-4
328. Al-Batran S-E, Lorenzen S, Riera J, Caca K, Mueller C, Stange DE, et al. Effect of chemotherapy/targeted therapy alone vs. chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(17_suppl):LBA4001-LBA4001. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4001
329. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagn Basel Switz*. 2022;12(4):988. DOI: 10.3390/diagnostics12040988
330. Ferraro V, Tedeschi M, Laera L, Ammendola M, Riccelli U, Silvestris N, et al. The Role of Laparoscopic Surgery in Localized Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(4):27. DOI: 10.1007/s11864-021-00824-5
331. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Fernández-Somoano A, Álvarez-Manceñido F, Castañón E, Custodio A, et al. Top ten errors of statistical analysis in observational studies for cancer research. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018;20(8):954-65. DOI: 10.1007/s12094-017-1817-9
332. Lee J, Lim T, Uhm JE, Park KW, Park SH, Lee SC, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18(5):886-91. DOI: 10.1093/annonc/mdl501
333. Chau I, Ashley S, Cunningham D. Validation of the Royal Marsden Hospital Prognostic Index in Advanced Esophagogastric Cancer Using Individual Patient Data From the REAL 2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):e3-4. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.0863
334. Koo D-H, Ryu M-H, Lee M-Y, Moon M-S, Kang Y-K. New prognostic model for patients with advanced gastric cancer: Fluoropyrimidine/platinum doublet for first-line chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2021;27(48):8357-69. DOI: 10.3748/wjg.v27.i48.8357
335. Takahari D, Mizusawa J, Koizumi W, Hyodo I, Boku N. Validation of the JCOG prognostic index in advanced gastric cancer using individual patient data from the SPIRITS and G-SOX trials. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):757-63. DOI: 10.1007/s10120-017-0702-0
336. Narita Y, Kadowaki S, Oze I, Kito Y, Kawakami T, Machida N, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms in first-line metastatic gastric cancer patients. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):52-63. DOI: 10.21037/jgo.2017.11.08
337. on behalf of the AGAMENON study group, Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1526-35. DOI: 10.1038/bjc.2017.122
338. Jimenez-Fonseca P, Foy V, Raby S, Carmona-Bayonas A, Macía-Rivas L, Arrazubi V, et al. The AGAMENON-SEOM model for prediction of survival in patients with advanced HER2-positive oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line trastuzumab-based therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231157641. DOI: 10.1177/17588359231157641

10 RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

10.1 Relación de tablas

Tabla 1. Criterios de estudio de CGDH del IGCLC 2020.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de AGPP.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de CGIF.

Tabla 4. Estadiaje basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Tabla 5. Estadiaje clínico basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Tabla 6. Estadiaje patológico basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Tabla 7. Estadiaje post-neoadyuvancia basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Tabla 8. Principales características de los principales subtipos moleculares propuestos por la ACRG.

Tabla 9. Sistema de puntuación de Hofmann para interpretación de la sobreexpresión de HER2 mediante IHQ.

Tabla 10. SG con los distintos esquemas de QT del estudio REAL-2

Tabla 11. Criterios de reseabilidad en cirugía de adenocarcinoma gástrico metastásico.

Tabla 12. Factores pronósticos y predictivos analizados en CG oligometastásico.

Tabla 13. Ensayos clínicos fase III con inhibidores de los puntos de control inmune, agentes biológicos y QT en primera línea mGC.

Tabla 14. Papel de la CRS +/- HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de CG metastásico. Registros de CRS + HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de CG metastásico.

Tabla 15. Papel de la CRS +/- HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas de GC metastásico. Estudios de CRS aislada vs CRS + HIPEC en el tratamiento de las metástasis peritoneales macroscópicas CG metastásico.

Tabla 16. Criterios y resultados de la cirugía de metástasis en distintos órganos extraperitoneales.

Tabla 17. Ensayos clínicos de fase III con HIPEC, NIPEC and PIPAC.

Tabla 18. Características basales de los pacientes.

Tabla 19. Características basales de las neoplasias.

Tabla 20. Datos de laboratorio basales.

Tabla 21. Tipo de cirugía del cáncer primario al diagnóstico.

Tabla 22. Características de los centros relativas a su experiencia en la cirugía de CP.

Tabla 23. Tratamiento sistémico antitumoral.

Tabla 24. Hospital de la cirugía, situación de los pacientes, tipo de cirugía y órganos resecados.

Tabla 25. PCI quirúrgico, radicalidad de cirugía y tratamientos antitumorales asociados con la cirugía.

Tabla 26. Morbimortalidad de la cirugía y recaídas en el seguimiento.

Tabla 27. Mediana de supervivencia libre de recurrencia según variables en pacientes operados.

Tabla 28. Mediana de SG según variables en pacientes operados.

Tabla 29. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para SLR en pacientes operados.

Tabla 30. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para SG en pacientes operados.

Tabla 31. Modelo de Cox multivariable para SG (desde el diagnóstico) incluyendo todos los pacientes y la cirugía como variable tiempo dependiente.

10.2 Relación de figuras

Figura 1. Clasificación EGC-JGES adaptada.

Figura 2. Adaptado de la clasificación de Borrmann.

Figura 3. Categorías de la T, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Figura 4. Categorías de la T4a, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Figura 5. Representación de los ganglios regionales de estómago, basado en el sistema TNM de la AJCC 8ª edición.

Figura 6. Principales características de los 4 subtipos moleculares de CG. Adaptado de: TCGA Research Network.

Figura 7. Asociación entre los subtipos moleculares del ACRG y la supervivencia.

Figura 8. Vías de señalización clave activadas por los dímeros de la familia ErbB, adaptado de Ciardiello et al.

Figura 9. Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin QT.

Figura 10. Curva Kaplan Meier de supervivencia para QT basada en tripletes con antraciclina versus dobles de platino y fluoropirimidina.

Figura 11. Mediana de tiempo entre el inicio de la QT y la cirugía.

Figura 12. Supervivencia libre de recurrencia según variables en pacientes operados.

Figura 13. Supervivencia libre de recurrencia según PCI (A), presencia de ascitis (B) y de células en anillo de sello (C).

Figura 14. SG según variables en pacientes operados.

Figura 15. Modelo Forest Plot de SLR en operados.

Figura 16. Modelo Forest Plot de SG en pacientes operados.

Figura 17. Curvas de supervivencia condicionales ("landmark") que comparan la SG entre pacientes operados y no operados en diferentes puntos temporales.

11.1 Anexo 1. Listado de variables basales

Las variables se listan en inglés, que es como aparecen en la página web del registro:

1) ENROLLMENT HISTORY FORM

1. Date of birth *
2. Gender *
3. Weight * (kilograms)
4. Height * (centimeters)
5. Performance status ECOG *
6. Date of the first diagnosis of the primary esophagogastric cancer *
7. TNM clinical stage at diagnosis (AJCC 2010) *
8. Surgery for the primary tumor *
9. Type of surgery
10. Date of the cancer recurrence *

2) CANCER HISTORY FORM

11. Primary tumor site *
12. Histological grade *
13. Lauren classification*
14. Presence of signet ring cells*
15. Presence of linitis plastica*
16. Her2 Overexpression *
17. PD-L1 expression *
18. Number of metastatic sites (organs involves) *
19. Baseline sum diameters of target lesions*
20. Liver metastases*
21. Burden of liver disease
22. Lung metastases *
23. Non-resected locoregional lymphadenopathies *
24. Non locoregional lymphadenopathies *
25. Peritoneal metastases *
26. Ascitis *
27. Bone metastases *
28. Other metastatic sites*

3) LABORATORY STUDIES

29. Basal Bilirubin (mg/dl) *
30. Basal albumin (g/dl) *
31. Basal alkaline phosphatase (U/l) *
32. Basal Lactate dehydrogenase (U/l) *
33. Hemoglobin (g/dl) *
34. Neutrophils (/μl)*
35. Lymphocytes (/μl) *
36. Platelet (/μl)*
37. Carcinoembryonic antigen (CEA) *

4) CHARLSON COMORBIDITY INDEX

38. Presence of a acute serious complication of cancer at diagnosis *. i con “Acute liver, respiratory or renal dysfunction, biliary stenosis, intestinal obstruction or pseudo-obstruction, massive ascites, major bleeding, uncontrolled thromboembolic disease, or any other acute medical complication considered to be serious enough by treating physician”:
39. Chronic cardiopathy *
40. Vascular peripheral disease *
41. Previous thromboembolic event *
42. Cerebrovascular disease *
43. Chronic lung disease *

- 44. Dementia *
- 45. Chronic liver disease *
- 46. Diabetes *
- 47. Chronic renal disease *
- 48. AIDS *
- 49. Other relevant chronic comorbidity *
- 50. Presence of a acute serious complication of cancer at diagnosis *

5) CHEMOTHERAPY

- 51. Regimen *
- 52. Cycles *
- 53. Reason for drug discontinuation *
- 54. Date of cycles *
- 55. Dose intensity *
- 56. Response (RECIST1.1)*
- 57. Date of progression*
- 58. Toxicity*
- 59. Adverse events (CTCAE- grade 0 to 4)*
- 60. Regimen in second, third and other lines*
- 61. Date of progression in other lines*

6) SURGERY OF METASTASES

- 62. CP Surgery at treated center?*
- 63. Number of CP surgery at treated center
- 64. Number of CP surgery for digestive cancer at treated center
- 65. Number of CP surgery for gastric cancer at treated center
- 66. Peritoneal carcinomatosis committee at the center*
- 67. ASA (American Society of Anesthesiologists classification)*
- 68. Major omentectomy*
- 69. Splenectomy*
- 70. Pancreatectomy*
- 71. Colectomy*
- 72. Small bowel resection*
- 73. Oophorectomy*
- 74. Hysterectomy*
- 75. Hepatectomy*
- 76. CCR (Completeness of Cytoreduction Score)*
- 77. Surgical ICP (Intraoperative Complication Profile)*
- 78. Histopathological ICP*
- 79. HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy)*
- 80. HIPEC protocol*
- 81. Post-surgical transfusion (Number of blood units)*
- 82. Anastomotic insufficiency*
- 83. Fistula*
- 84. Reoperation*
- 85. Hospitalization days*
- 86. Recurrence*
- 87. Location of recurrence*
- 88. Date of recurrence

7) FOLLOW UP

- 89. Date of death*
- 90. Date of last visit*
- 91. Cause of death*

11.2 Anexo 2. Autorización del comité de ética de la investigación

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias

CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Central de Asturias

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
Conocimiento

N-1, S3.19

Avda. de Roma, s/n
33011 Oviedo

Oviedo a martes, 22 de septiembre de 2020

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 2020.342, titulado: "Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico", Investigador Principal PAULA JIMENEZ FONSECA, Hospital Universitario Central de Asturias.

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.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

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

Le saluda atentamente.

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO
Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



D. GONZALO SOLIS SANCHEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS,

En dichas reuniones se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

1º El CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95). Asimismo se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los estudios en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y cumple con la legislación española, así como las normas ICH y Buenas Prácticas Clínicas.

2º La composición actual del CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS es la siguiente:

Presidente:

- GONZALO SOLÍS SANCHEZ (FEA AGC Pediatría (Sº de Neonatología) HUCA)

Vicepresidente:

- LUIS SANCHEZ ALVAREZ (Coord. Prog. Vacunas Área III. Farmacéutico AP H. San Agustín - Unidad de Innovación - Hospital Universitario Central de Asturias)

Secretario:

- MAURICIO TELENTI ASENSIO (FEA. AGC Ud Enf. Infecciosas Sº Microbiología HUCA)

Vocales:

- SALVADOR TRANCHE IPARAGUIRRE (Esp. Medicina Familiar y Comunitaria (Médico Clínico). HUCA)
- GLORIA MANSO RODRIGUEZ (Prof Titular de Universidad. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud)
- EMILIA ROMERO DE SAN PÍO (Diplomada en Enfermería. Unidad de Cuidados Intensivos. HUCA)

- BEATRIZ BRAÑA MARCOS (Dirección General de Cuidados, Humanización y Atención Sociosanitaria)
- ELENA DIAZ GARCÍA (Licenciada en Derecho - Servicios Centrales del SESPA)
- CONSTANTINO GONZÁLEZ QUINTANA (Doctor en Filosofía (Jubilado))
- PABLO HERRERO PUENTE (FEA. Unidad de Gestión Clínica de Urgencias. HUCA)
- MANUEL JAVIER VALLINA VICTORERO (FEA Sº Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital de Cabueñes)
- ADONINA TARDÓN GARCÍA (En representación de la Universidad de Oviedo)
- LUCÍA VELASCO ROCES (FEA UGC de Farmacia. HUCA)
- ALFREDO CASTILLO TRUJILLO (Servicio de Oncología Médica del HUCA)
- CONCEPCIÓN NICOLÁS GARCÍA (Servicio de Hematología del HUCA)
- LETICIA GONZALEZ BLANCO (Servicio de Psiquiatría)
- MIGUEL MALDONADO FERNANDEZ (Servicio de O.R.L. del HUCA)
- MARIA BELEN FUENTES MENEDEZ (Medicina Familiar y Comunitaria)
- GUADALUPE MARTIN ORTIZ (Servicio de Medicina Intensiva del HUCA)
- BELEN PRIETO GARCIA (Servicio de Bioquímica del HUCA)
- RUBEN MARTIN PAYO (UNIOVI)

Que en caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Oviedo 22 de septiembre de 2020

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO



Secretaría del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
del Principado de Asturias

11.3 Anexo 3. Exención de consentimiento informado

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	N-1, S3.19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo

Oviedo a lunes, 22 de marzo de 2021

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 2020.342, titulado: **"Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico"**, Versión del protocolo: v02 del 10 de Julio de 2020. Investigadora Principal, Dra. PAULA JIMENEZ FONSECA, Hospital Universitario Central de Asturias.

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.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

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

Le saluda atentamente,

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO
Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



