

**Trabajo de investigación. Departamento de Cirugía.  
Universitat Autònoma de Barcelona**

**Las complicaciones postoperatorias  
tras la cirugía del cáncer gástrico  
con pretensión curativa no influyen  
en la recidiva**

**Autor: Marta Climent Agustin**

**Director: Dr Manuel Pera Roman**

**Barcelona, Septiembre 2013**



## CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Manuel Pera Roman, Profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

HACE CONSTAR:

que el trabajo titulado ***Las complicaciones postoperatorias tras la cirugía del cáncer gástrico con pretensión curativa no influyen en la recidiva***, ha estado realizado bajo mi dirección por el licenciado Marta Climent Agustin, estando en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Cirugía (curso 2012-2013), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 5 de setembre de 2013

# Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer las horas de búsqueda de información en la base de datos y entre las historias clínicas todavía en papel, al Dr. Jimmy Hidalgo y al Dr. Oscar Vidal, compañeros de especialidad del Hospital Clínic de Barcelona. También del mismo centro, a la Dra. Míriam Cuatrecasas por haber revisado de forma expresa todas las laminillas solicitadas y al Dr. Miguel Lozano, del Banco de Sangre por proporcionarnos la información detallada de todas las necesidades transfusionales de la serie de pacientes.

De nuestro centro, el Hospital del Mar, agradecer la información proporcionada y también las revisiones de las piezas quirúrgicas a la Dra. Mar Iglesias. Al Dr. Francesc Macià y a la Dra. Mercé López por resolverme tan amablemente las dudas sobre el estatus de los pacientes y las transfusiones de sangre. A Sergi Mojal por su inmensurable paciencia, incluso fuera del horario laboral, para explicarme la estadística. Al Dr. José Manuel Ramón, a la Dra. Sonia Puig y, en especial, al Dr. Luís Grande y al Dr. Manuel Pera, por su enorme dedicación, paciencia y sabiduría a la hora de aconsejarme en la redacción y enfoque del estudio y por invitarme a participar en este gran proyecto que hemos construido con ilusión.

Por último, y no menos importante, a mi familia y a mi pareja por su apoyo incondicional.

# Índice

|   |    |
|---|----|
| 1) Introducción. Revisión y actualización bibliográfica.....              | 5  |
| 2) Hipótesis.....   | 9  |
| 3) Objetivos del estudio.....   | 9  |
| 4) Pacientes y Métodos.....   | 10 |
| 4.1 Selección de los pacientes.....                                       | 10 |
| 4.2 Técnica quirúrgica .....  | 12 |
| 4.3 Estudio histopatológico.....  | 13 |
| 4.4 Definición y clasificación de las complicaciones postoperatorias..... | 15 |
| 4.5 Seguimiento y clasificación de las recidivas .....                    | 18 |
| 4.6 Análisis estadístico.....   | 19 |
| 5) Resultados: .....  | 21 |
| 5.1 Características Clínico - Patológicas: .....                          | 21 |
| 5.2 Características histopatológicas de los tumores gástricos: .....      | 23 |
| 5.3 Complicaciones postoperatorias: .....                                 | 25 |
| 5.4 Seguimiento y recidiva .....  | 30 |
| 5.5 Análisis de factores de recidiva del cáncer gástrico .....            | 34 |
| 5.6 Análisis de factores de supervivencia .....                           | 39 |
| 6) Discusión.....   | 44 |
| 7) Conclusiones .....   | 48 |
| 8) Bibliografía.....  | 49 |

# 1) Introducción. Revisión y actualización bibliográfica

El adenocarcinoma gástrico es el tumor maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. La incidencia es hasta 20 veces superior en Japón, Chile, Costa Rica y Europa Oriental en comparación con E.E.U.U y Europa del Norte. En los países de elevada incidencia, los programas de cribado endoscópico masivo permiten diagnosticar carcinomas gástricos precoces, mientras en las zonas de menor incidencia donde no se realiza el cribado, menos del 20% de los casos se detectan en estadios precoces (1).

En los últimos 15 años, la incidencia universal del cáncer gástrico y su mortalidad han experimentado un claro descenso, a expensas del *subtipo intestinal*, pero sigue constituyendo el 7,8% del cáncer mundial (2). Existe una distribución geográfica clara de los subtipos de adenocarcinoma gástrico según la *clasificación de Lauren*: el *tipo intestinal* predomina en las zonas de elevada incidencia, mientras que el *subtipo difuso* es más común en áreas de baja incidencia. En general, la incidencia aumenta con la edad. En la literatura se han descrito algunos factores de riesgo como el tabaco o la dieta, pero el factor de riesgo más importante es la infección por *Helicobacter pylori* (2). La infección crónica por esta bacteria Gram-negativa ocasiona una lesión del ADN responsable del mecanismo carcinogénico (3).

La cirugía es el tratamiento curativo del cáncer gástrico, pero incluso tras la resección curativa o R0, la recurrencia puede ocurrir en un 30% de los pacientes (4). La supervivencia a los 5 años tras la extirpación quirúrgica puede superar el 90% en el carcinoma gástrico precoz pero en el cáncer gástrico avanzado sigue siendo inferior al 29% (1). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 63% (5).

Existen algunos factores ya descritos en la literatura que condicionan la supervivencia específica del cáncer y la recurrencia de la enfermedad, como son la profundidad de la infiltración del tumor o la afectación de los ganglios linfáticos (1), (6), (7). Existen otros factores, como las complicaciones postoperatorias, cuya relación no está tan clara, tanto

en el cáncer gástrico como en otros cánceres, y son motivo de estudio por diferentes grupos de trabajo, existiendo resultados contradictorios en la literatura.

Se ha descrito una asociación directa entre las complicaciones postoperatorias y la supervivencia en los pacientes con cáncer de mama (8), en los pacientes afectos de metástasis hepáticas de origen colorrectal (9) y en el cáncer colorrectal como neoplasia primaria (10). *Junemann – Ramirez et al.* determinan que la dehiscencia anastomótica después de esofagogastrectomía por cáncer de la unión esofágico-gástrica no se correlaciona con una disminución en la supervivencia (11). *Ancona et al.* describen que no existe asociación entre las complicaciones postoperatorias y el pronóstico en el cáncer esofágico, y sí son factores de riesgo el estadio tumoral y el margen de resección (12). Por el contrario, *Rizk et al.* concluyen que las complicaciones quirúrgicas son factores de riesgo en la supervivencia global del cáncer esofágico (13).

En relación al cáncer gástrico, hay pocos trabajos en la literatura. Recientemente, *Tokunaga et al.* concluyeron que las infecciones intraabdominales disminuyen la supervivencia global y el tiempo de recurrencia en el cáncer gástrico (7). *Sierzega et al.* demostraron que la dehiscencia de sutura, junto con la profundidad de la infiltración tumoral, la afectación ganglionar, las metástasis a distancia y el estado basal del paciente son factores independientes del pronóstico en los pacientes sometidos a una gastrectomía por cáncer, pero el impacto de las complicaciones postoperatorias no fue investigado y su estudio incluye pacientes con cirugía no curativa (6).

En parte se puede explicar esta discrepancia entre los resultados de los distintos grupos, por la falta de consenso en las definiciones de las complicaciones y en la gravedad de las mismas. A pesar de la existencia de múltiples artículos en la literatura sobre las complicaciones postoperatorias, es común que los datos estén recogidos de forma poco consistente para después poder ser comparados entre ellos. Según una revisión de 119 artículos sobre esofagectomías, pancreatomectomías y hepatectomías publicada por el grupo de *Martin et al.* (14), sólo el 34% de los estudios aportan la definición de alguna de las complicaciones, siendo todavía inferior (11%) la cifra de definiciones entre las publicaciones de cirugía esofágica. *Blencowe* realiza una revisión sistemática sobre los artículos de morbilidad postoperatoria en la cirugía esofágica, describiendo un total de 210 complicaciones postoperatorias en los 98 artículos recopilados. Sesenta y dos (63,3%) artículos no definieron ninguna de las complicaciones analizadas; solo 27

artículos (27,6%) definieron al menos una de las complicaciones y solamente un estudio aportó definiciones de todas las complicaciones mencionadas (15).

Todas las complicaciones se beneficiarían de una definición sólida para permitir unificar y comparar los datos (14). Una revisión sistemática de 90 artículos prospectivos sobre infección de herida después de cirugía general identificó 41 definiciones de infección de herida (16). También existe una gran heterogeneidad respecto a las definiciones de dehiscencia anastomótica, a pesar de existir un artículo de revisión del año 1991 sobre definiciones de la infección postoperatoria (17).

La gastrectomía con linfadenectomía amplia se asocia a una elevada morbilidad, pero los datos disponibles en la literatura son extraordinariamente heterogéneos, y van desde tasas del 10,5% (18) al 33 % (6) dependiendo de las series. La dehiscencia de sutura, la fístula duodenal o pancreática, el absceso intrabdominal y la neumonía (18) son las complicaciones mayores más frecuentes en la cirugía del cáncer gástrico.

Respecto a la clasificación de las complicaciones tampoco existe ningún consenso ampliamente aceptado. Algunos cirujanos proponen utilizar una clasificación sistemática de morbilidad y mortalidad para facilitar una comparación objetiva entre centros y permitir identificar áreas de mejoría (19), pero todavía existen artículos que clasifican las complicaciones según la gravedad en menores, mayores o moderadas (20). *Clavien–Dindo* (21) validaron un sistema en que las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas según las consecuencias terapéuticas, y que ha sido usado y validado por diferentes grupos de trabajo (7), (9), (19) y (22). Otros grupos prefieren clasificar las complicaciones en médicas y quirúrgicas (4).

No está clara la fisiopatología del proceso por el que las complicaciones postoperatorias influyen en la supervivencia del cáncer. En la cirugía colorrectal, se ha relacionado la dehiscencia de sutura con la tasa de recurrencia local (10), (23), pero en el cáncer gástrico y esofágico hay algunos trabajos que no han podido demostrar esta relación (7). Una posible explicación de este mecanismo podría ser el efecto inmunosupresor de la sepsis y de la inflamación (9). Algunos estudios experimentales demuestran cifras elevadas de IL-6 e IL-1B durante un periodo de tiempo prolongado después de la cirugía. Estas citoquinas proinflamatorias han sido aceptadas como marcadores de lesión tisular postoperatoria. La gran inmunosupresión postoperatoria ocasionada, facilita el crecimiento de las células tumorales (24), (25).

El propósito de este estudio es analizar la influencia de las complicaciones postoperatorias clasificadas según *Clavien*, y, en particular, la sepsis y la infección intraabdominal, con el riesgo de recurrencia y la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico sometidos a una resección gástrica con pretensión curativa.

## **2) Hipótesis**

La hipótesis de nuestro estudio plantea la posibilidad de que la aparición de complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer gástrico después de una resección curativa (R0) se asocie con un mayor riesgo de recidivas y una menor supervivencia.

## **3) Objetivos del estudio**

Los dos objetivos del estudio son:

1. Analizar la posible influencia de las complicaciones postoperatorias en la recidiva y la supervivencia global después de una gastrectomía con intención curativa en pacientes con cáncer gástrico.
2. Determinar qué factores clínicos o patológicos influyen en la aparición de recidivas y en la supervivencia global después de una gastrectomía con intención curativa en pacientes con cáncer gástrico.

## 4) Pacientes y Métodos

### 4.1 Selección de los pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo, utilizando una base de datos prospectiva de pacientes a los que se les realizó una gastrectomía con intención curativa (R0) por adenocarcinoma de estómago o adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (UEG) tipo II/III, en el Hospital Universitari del Mar y en el Hospital Clínic de Barcelona. El periodo analizado abarca desde enero de 1990 hasta Diciembre del 2009, e incluye un total de 452 pacientes consecutivos. Posteriormente fueron excluidos del proyecto aquellos pacientes con resección incompleta tanto macroscópica (R2) como microscópica (R1), siendo 72 pacientes en total R2 y 54 pacientes con resección R1. También fueron excluidos 18 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 11 pacientes con neoplasias de muñón gástrico, 6 pacientes con neoplasias sincrónicas en el momento de la resección gástrica, y, finalmente, 9 pacientes que fallecieron durante el periodo perioperatorio (mortalidad perioperatoria del 2,9% en la serie), entendiéndose como muerte perioperatoria la que se produjo durante los 30 días después de la cirugía gástrica en el hospital o fuera de él, o la muerte intrahospitalaria durante la misma hospitalización de la cirugía (12), (15), (26).

El número final de pacientes del estudio es de 282 pacientes. La *Figura 1* muestra el proceso de selección de los pacientes que constituyen el grupo de estudio.

Las características clínico-patológicas de los pacientes y todos los datos del seguimiento clínico fueron exportados desde las bases de datos de ambos centros, a una nueva base de datos SPSS versión 20 para llevar a cabo el análisis.

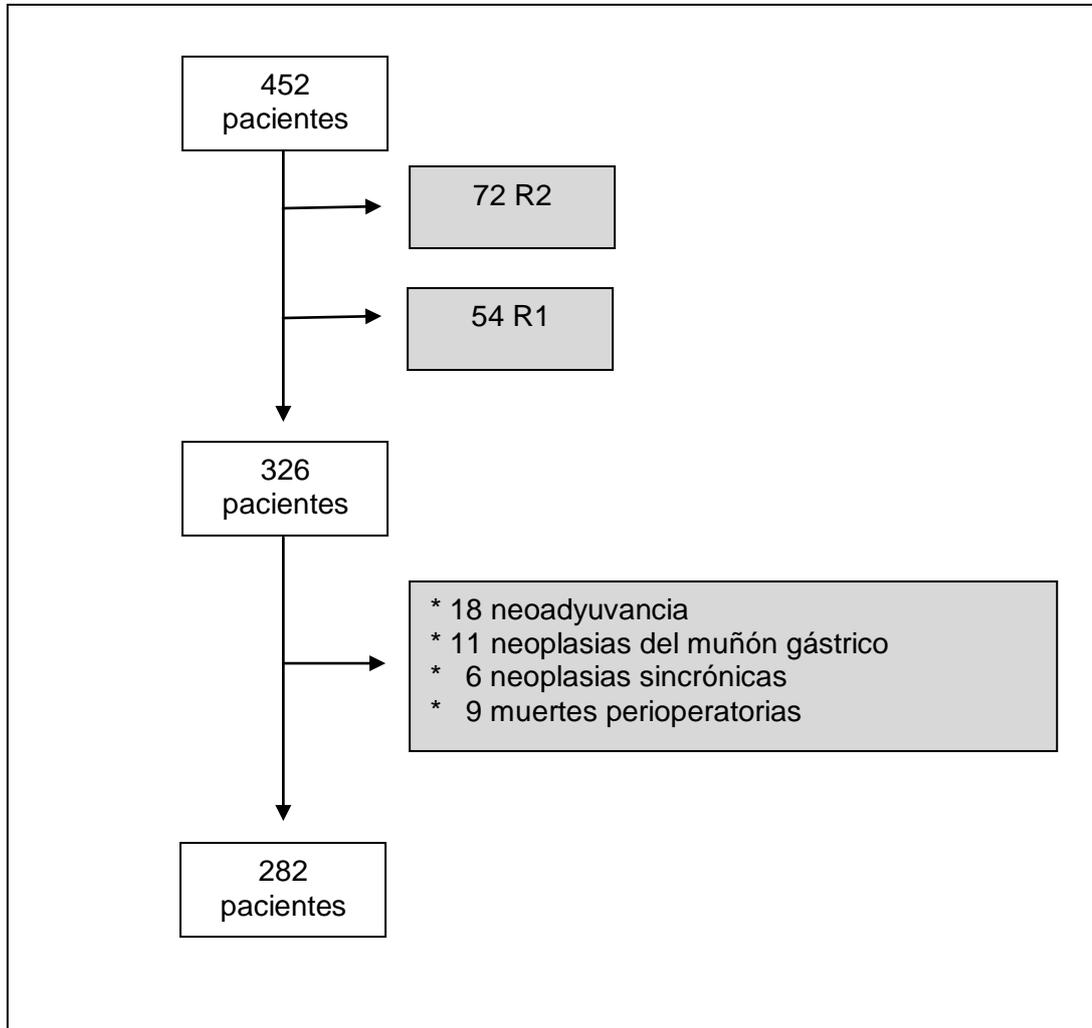


Figura 1. Proceso de selección de los pacientes. \*Los criterios de exclusión están en los cuadros sombreados.

## 4.2 Técnica quirúrgica

A todos los pacientes de la serie se les realizó una gastrectomía subtotal, total o una esofagogastrectomía, y una linfadenectomía tipo D1 o D2 modificada. La extensión de la gastrectomía se decidió por la localización y el tipo histológico del tumor. Para los tumores antropilóricos sin aspecto macroscópico de linitis plástica, se realizó una gastrectomía subtotal con una distancia al menos de 5 cm hasta el margen proximal de la resección; en el grupo de tumores de la UEG se realizó una gastrectomía total ampliada y en los casos en los que el margen proximal estuviese próximo al tumor, se realizó una esofagogastrectomía. En el resto de casos se realizó una gastrectomía total (27).

En todos los casos se practicó una omentectomía, y dependiendo de la decisión del cirujano, una linfadenectomía tipo D1 o resección de cadenas ganglionares del primer nivel (paracardiales derechas e izquierdas, de la curvatura mayor y menor, suprapilóricas e infrapilóricas) o tipo D2 modificada, en la que además de la extirpación de los grupos ganglionares previamente descritos,, se realizó exéresis de los grupos ganglionares de segundo nivel (arteria gástrica izquierda, hepática común, tronco celíaco y arteria esplénica). En los pacientes con tumores que afectaban órganos vecinos, se tuvo que realizar una *resección multivisceral*, entendiendo como tal la que incluía una resección hepática, pancreática, de colon o mesocolon transversal o una esplenectomía intencionada por afectación directa del tumor o presencia de adenopatías en el hilio esplénico. Para la reconstrucción del tránsito digestivo se realizó habitualmente una Y-de-Roux después de la gastrectomía total o subtotal.

### 4.3 Estudio histopatológico

Todas las laminillas de las muestras de la pieza quirúrgica original fueron reevaluadas por dos patólogas especializadas en patología gastrointestinal. Los adenocarcinomas gástricos se clasificaron en función de su localización en el estómago, además de por sus características macroscópicas e histológicas. La localización de los tumores gástricos se estableció a partir de la descripción macroscópica de la pieza quirúrgica: unión esofagogástrica (UEG), localización antropilórica y no antropilórica (incluye las neoplasias subcardiales, de fundus, de cuerpo y las que afectan al estómago entero). Los tumores fueron clasificados de acuerdo a la 7ª edición del TNM del Comité Americano del Cáncer (American Joint Committee on Cancer ) (*Tabla 1*) (28) y según el grado de curabilidad de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) (29).

***Tabla 1. Resumen de los principales cambios TNM 7ª edición 2009 vs 6ª edición 2002***

| <b>Nivel de afectación</b>                | <b>6ª Edición 2002</b> | <b>7ª Edición 2009</b> |
|---|------------------------|------------------------|
| <b>Lámina propia</b>                      | T1                     | <b>T1a</b>             |
| <b>Submucosa</b>                          | T1                     | <b>T1b</b>             |
| <b>Muscularis propia</b>                  | T2a                    | <b>T2</b>              |
| <b>Subserosa</b>                          | T2b                    | <b>T3</b>              |
| <b>Perforación de la serosa</b>           | T3                     | <b>T4a</b>             |
| <b>Invasión de estructuras adyacentes</b> | T4                     | <b>T4b</b>             |
| <b>1-2 ganglios</b>                       | N1                     | <b>N1</b>              |
| <b>3-6 ganglios</b>                       | N1                     | <b>N2</b>              |
| <b>7-15 ganglios</b>                      | N2                     | <b>N3a</b>             |
| <b>&gt; 16 ganglios</b>                   | N3                     | <b>N3b</b>             |

Asimismo se clasificaron las muestras según la clasificación de Lauren, que diferencia entre el tipo intestinal, el difuso y el mixto. Los cánceres de tipo intestinal suelen ser

voluminosos, constituidos por estructuras glandulares con crecimiento expansivo que da lugar a una masa ulcerada o exofítica. Los cánceres gástricos de tipo difuso crecen de forma infiltrativa y están constituidos por células poco cohesivas, con grandes vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y desplazan el núcleo hacia la periferia, dando lugar así a la morfología en *anillo de sello*. Este tipo de tumor provoca una reacción desmoplásica, que determina que la pared gástrica se endurezca y puede inducir un aplanamiento difuso de los pliegues gástricos con un aspecto parietal engrosado y rígido, que explica el aspecto en “bota de cuero” denominado linitis plástica. Los tumores que contienen aproximadamente la misma cantidad de componente difuso e intestinal, son clasificados como mixtos (1). La Organización Mundial de la Salud define al carcinoma con células en anillo de sello como el tumor en que predomina (más del 50% del tumor) un grupo de células que contienen mucina intracitoplasmática (27). En nuestra serie hemos reevaluado las laminillas para poder encontrar este dato. Además, de cada muestra se analizó la presencia de linfangiosis, de invasión vascular y perineural.

El potencial de curabilidad de la resección quirúrgica se estableció según los criterios de la JGCA (29):

Resección A: Sin enfermedad residual, con elevada probabilidad de lograr la curación de la enfermedad. Se deben cumplir los siguientes criterios: T1 o T2; N0 tratado por linfadenectomía D1, D2 o D3, o N1 tratado con linfadenectomía D2 o D3; M0, sin metástasis locorregionales o a distancia con citología intrabdominal negativa para células malignas, y el margen de seguridad de la pieza quirúrgica tanto distal proximal debe ser mayor a 10 mm.

Si los márgenes de resección están libres de enfermedad pero no se cumplen los criterios previamente descritos, entonces la resección se clasifica como B.

#### **4.4 Definición y clasificación de las complicaciones postoperatorias**

Las complicaciones producidas desde el día de la cirugía hasta el momento del alta del paciente, o complicaciones postoperatorias, fueron clasificadas en seis categorías de acuerdo con la clasificación de *Clavien- Dindo* (21): sin complicaciones (grado 0); cualquier desviación de la normalidad del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista (grado I); requerimiento de tratamiento farmacológico diferente al permitido en el grado I, incluyendo transfusión de concentrados de hemáties y nutrición parenteral total (grado II); requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica sin necesidad de anestesia general (grado IIIa), y con necesidad de anestesia general (grado IIIb); complicaciones que requieren manejo por parte de una Unidad de Cuidados Intensivos, con disfunción de un solo órgano (grado IVa) o si se trata de fallo multiorgánico (grado IVb). Por último, la clasificación de *Clavien – Dindo* contempla la categoría V que implica la muerte del paciente, pero en nuestro proyecto es un criterio de exclusión. Si existieron múltiples complicaciones, se usó el grado mayor.

Además se han clasificado las complicaciones en distintas categorías que se describen a continuación:

Las *complicaciones infecciosas* se clasificaron según su localización en neumonías, empiema, infección de sitio quirúrgico, sepsis por catéter venoso central (CVC) y la infección de orina.

La *neumonía* se define como la presencia de esputo purulento, fiebre de más de 38° que persiste más de 48 horas junto con los signos y síntomas clínicos característicos. Además, existe una imagen radiológica de condensación y el aislamiento de microorganismos en el cultivo de esputo (17).

El *empiema* es la colección de pus en el pulmón o en la cavidad pleural acompañada por la evidencia clínica y radiológica (presencia de cavitación o de líquido en la cavidad pleural), y del aislamiento de microorganismos en el cultivo del líquido obtenido una vez drenada la colección (17).

La *infección del foco quirúrgico* está definida de acuerdo con el consenso del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) en infecciones superficiales y de órgano-espacio (16), (30). Se considera una *infección superficial*, cuando existe un débito purulento por la herida, cuando existe al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor, tumefacción, eritema, calor o rubor o si lo considera el cirujano responsable dentro de los 30 primeros días del curso postoperatorio. La *infección de órgano espacio* es un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por la evidencia de un débito purulento por un drenaje colocado en el lecho quirúrgico, el aislamiento de microorganismos de un cultivo de un fluido o tejido del lecho quirúrgico, obtenido de forma aséptica, la existencia de un absceso u otra evidencia de infección que afecta el lecho quirúrgico detectado en el examen físico, por examen radiológico o durante una reintervención o el diagnóstico de infección de espacio orgánico por el cirujano, todo ello también dentro de los treinta primeros días postoperatorios. La infección órgano-espacio engloba: la dehiscencia de sutura, el absceso intrabdominal, la fístula duodenal o pancreática, y en nuestra serie dos pacientes con colecistitis aguda. Existen múltiples definiciones de dehiscencia de sutura, y ninguna definición validada en la literatura actual (31). Una definición “estándar” fue propuesta por el Grupo de Estudio de la Infección Quirúrgica de UK (SISG): fuga de contenido endoluminal entre la anastomosis quirúrgica de dos vísceras. El contenido puede emerger a través de la herida o de un drenaje intrabdominal, o coleccionarse al lado de la anastomosis causando fiebre, un absceso y un fallo multiorgánico. En ausencia de sintomatología es una fuga subclínica (17), (31). La dehiscencia de sutura engloba: el fallo de la anastomosis esofagoyeyunal o gastroyeyunal y la fístula en el muñón duodenal después de gastrectomía total o subtotal.

Para cada una de las complicaciones identificadas en este estudio se determinó la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que implica dos o más de los siguientes criterios:

- i. Temperatura (central)  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- ii. Frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos/minuto
- iii. Frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones /minuto en pacientes que ventilan espontáneamente o una  $\text{PaCo}_2 < 32\text{mmHg}$

- iv. Recuento de leucocitos  $> 12000$  células/mm<sup>3</sup> o  $< 4000$  células/mm<sup>3</sup> o  $> 10\%$  de células inmaduras (de banda) en la extensión de sangre periférica

Una vez recogidos estos datos, se pudieron clasificar las complicaciones conforme si presentaban:

- a) Sepsis, definida por la existencia de SRIS pero con un foco infeccioso claramente establecido en el paciente.
- b) Sepsis grave, que designa a la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión. Son indicadores de hipoperfusión: la acidosis láctica, la oliguria o el deterioro agudo mental.
- c) Shock séptico, que comprende pacientes con sepsis grave que no responden a la infusión de líquidos intravenosos para la reanimación y necesitan fármacos inotrópicos o vasopresores para mantener la presión arterial sistólica (32).

La *sepsis por CVC* resulta de la invasión microbiana del punto de inserción del catéter, una infusión contaminada, la invasión de la conexión, y una bacteriemia por la diseminación hematológica (33).

La *infección de orina* es diagnosticada en presencia de microorganismos en la orina acompañado por al menos uno de los siguientes signos y síntomas: disuria, urgencia miccional, dolor abdominal, defensa, piuria o fiebre. Generalmente un recuento de más de  $10^5$  microorganismos/ml es considerado significativo en una muestra de orina (17).

Otra manera en que también han sido clasificadas las complicaciones postoperatorias en nuestra serie ha sido en *complicaciones médicas y quirúrgicas* (4). En el grupo de *complicaciones médicas* se encuentran: las complicaciones respiratorias, las cardíacas, la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP), la infección de orina, la insuficiencia renal, la gastroparesia, y la sepsis por CVC como las complicaciones más frecuentes. En este trabajo se ha englobado dentro del término *Otras complicaciones médicas* aquellas menos frecuentes como la colitis pseudomembranosa, el broncoespasmo, la encefalopatía en relación a fármacos, la estenosis subglótica, la hemorragia secundaria a úlcera anastomótica, el hematoma de

pared, la isquemia de la mano yatrógena, la retención aguda de orina y la migración de catéter venoso central. El grupo de *complicaciones quirúrgicas* está integrado por: la infección de herida, el absceso intrabdominal, la dehiscencia de sutura, la fístula duodenal o pancreática, la oclusión intestinal y la evisceración.

También se ha considerado dentro del capítulo de complicaciones la *transfusión perioperatoria*, definida como aquella que se realizó en el periodo comprendido entre los 30 días antes de la cirugía y los 30 días después de la intervención quirúrgica. Finalmente, se cuantificó el número de unidades de sangre administrados de forma global a cada uno de los pacientes, y se creó una nueva variable que contempla el punto de corte de 3 bolsas, que coincide con la mediana del número de concentrados de hematíes administrados por paciente.

#### **4.5 Seguimiento y clasificación de las recidivas**

El seguimiento de los pacientes se ha realizado por parte de cirujanos del equipo de Cirugía Gastrointestinal de ambos centros, y han sido remitidos al Servicio de Oncología para valorar la administración de adyuvancia según los protocolos de cada uno de los centros. Por lo general, hasta el año 2001 el tratamiento adyuvante consistía en la administración de quimioterapia basada en mitomicina C y tegafur y posteriormente a ese año se comenzó la quimioradioterapia según el esquema de MacDonald (34). Los dos primeros años las visitas han sido cada seis meses realizándose analíticas sanguíneas con marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9) y al menos una TAC anual. Posteriormente los controles se han realizado anualmente. Cuando se ha considerado oportuno clínicamente, se han realizado otras pruebas, como por ejemplo una fibrogastroscoopia o una TAC ósea para confirmar la existencia de una recidiva, entendiendo como tal la primera evidencia documentada con pruebas de imagen de una manifestación de la enfermedad local, a distancia o una combinación de ambas en el área.

En este estudio las recidivas han sido clasificadas como locorregionales, sistémicas y mixtas. La recidiva locorregional incluye la recidiva en el área de resección, en la anastomosis, en las adenopatías locorregionales y en el peritoneo en forma de implantes intraperitoneales. La recidiva sistémica incluye metástasis hepáticas y en otros órganos

extraabdominales (27). La recidiva mixta engloba a la recidiva sistémica y a la locoregional.

El seguimiento se ha extendido hasta diciembre del 2012, asegurando un seguimiento mínimo de 36 meses para cada paciente incluido en el estudio.

## 4.6 Análisis estadístico

Los principales objetivos del análisis fueron:

1. Conocer *la supervivencia global* de la serie descrita, definida por el periodo de tiempo entra la intervención quirúrgica hasta la fecha de defunción, sea cual sea la causa. En este caso se censuraron los pacientes perdidos de seguimiento.
2. Describir la *supervivencia específica del cáncer*, definida como el periodo de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la fecha de la defunción por cáncer gástrico. Para poder realizar el análisis estadístico, los pacientes que fallecieron por una causa diferente al cáncer gástrico y los pacientes perdidos de seguimiento fueron censurados del análisis (35).
3. Estimar el *tiempo de recurrencia*, definido como el periodo de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta el momento de la recidiva. Se censuraron los pacientes que fallecieron por una causa diferente al cáncer gástrico así como los pacientes perdidos de seguimiento.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar o bien mediana y percentiles 25 y 75 según si la variable presentaba distribución normal o no. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y porcentajes. Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan – Meier para calcular la *supervivencia global*, la *supervivencia específica del cáncer* y el *tiempo de recurrencia* de nuestra serie. Posteriormente se realizaron análisis bivariantes de los factores de riesgo que se asociaban tanto a la recidiva como a la supervivencia global, mediante un análisis de regresión de Cox. Finalmente se realizaron los análisis multivariantes, también con regresión de Cox, con aquellas variables que habían sido significativas en el análisis

bivariante y/o aquellas de interés clínico, para obtener los mejores modelos explicativos del tiempo libre de enfermedad y de supervivencia global. Se estableció como estadísticamente significativos valores de  $P$  inferiores a 0.05. Los análisis se realizaron mediante el programa SPSS 18.0 (IBM Corp.).

## **5) Resultados:**

### **5.1 Características Clínico - Patológicas:**

En total fueron seleccionados para el estudio 282 pacientes, cuyas características clínicas y demográficas quedan recogidas en la *Tabla 1*. La mediana de edad de la serie fue de 72 años. De los antecedentes preoperatorios, cabe destacar que hasta 31 pacientes (11%) presentaban una desnutrición grave preoperatoria, medida por una pérdida de peso superior al 10% de su peso habitual. La mitad de la serie (52,5%) tenía algún antecedente cardíaco, siendo los más habituales la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía isquémica y la arritmia cardíaca, y no siendo excluyentes entre ellos.

Los pacientes fueron evaluados de forma habitual por el equipo de anesestesiólogos y clasificados según la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) (36). Tres cuartas partes de los pacientes fueron clasificados como ASA I y II.

A la mitad de los pacientes de la serie se les practicó una gastrectomía total y en el 20% de los casos se acompañó de la resección parcial o completa de algún órgano vecino por afectación del tumor. El 20% de los pacientes completaron el tratamiento con adyuvancia.

**Tabla 1. Características clínico- patológicas de los 282 pacientes con resección gástrica R0 incluidos el estudio**

|   |     |              |
|---|-----|--------------|
| <b>Sexo</b>                             |     |              |
| Varones                                 | 171 | 60,6%        |
| Mujeres                                 | 111 | 39,4%        |
| <b>Edad</b>                             |     | 72 (62 - 78) |
| <b>Comorbilidades médicas</b>           |     |              |
| Diabetes Mellitus                       | 52  | 8,4%         |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 44  | 15,6%        |
| Pérdida de peso                         |     |              |
| ≤ 10%                                   | 251 | 89%          |
| >10%                                    | 31  | 11%          |
| Cirrosis                                | 8   | 2,8%         |
| Antecedente cardíaco                    | 148 | 52,5%        |
| HTA                                     | 88  | 31,2%        |
| Arritmia                                | 23  | 8,2%         |
| Cardiopatía isquémica                   | 28  | 9,9%         |
| Otros                                   | 9   | 3,19%        |
| <b>Clasificación ASA</b>                |     |              |
| I                                       | 57  | 20,2%        |
| II                                      | 162 | 57,4%        |
| III                                     | 54  | 19,1%        |
| IV                                      | 4   | 1,4%         |
| <b>Terapéutica final</b>                |     |              |
| Gastrectomía                            |     |              |
| Total                                   | 151 | 53,5%        |
| Subtotal                                | 121 | 42,9%        |
| Esofagogastrectomía                     | 10  | 3,5%         |
| Linfadenectomía                         |     |              |
| D1                                      | 91  | 32,3%        |
| D2                                      | 191 | 67,7%        |
| <b>Esplenectomía</b>                    | 59  | 21%          |
| <b>Resección multivisceral</b>          | 56  | 19,9%        |
| <b>Tratamiento adyuvante</b>            | 160 | 56,7%        |

ASA: American Society of Anesthesiology. (36); HTA: hipertensión arterial.

## 5.2 Características histopatológicas de los tumores gástricos:

En la *Tabla 2* se muestran las características histopatológicas de las neoplasias de nuestra serie, localizadas mayoritariamente a nivel antropilórico (47,5%). El 82% eran moderadamente o pobremente diferenciados y más de la mitad de la serie era de tipo intestinal (56,7%). Se detectó la presencia de invasión linfática en el 28,4%, de invasión vascular en el 19,9% y de invasión perineural en el 23%. Se clasificaron las neoplasias según el estadio pTNM de la 7ª Edición siendo el grupo predominante los pT3 y pN0, y estrictamente la mitad de ellos con un grado A de Curabilidad.

**Tabla 2. Características histopatológicas 282 de los adenocarcinomas gástricos**

|                                     |     |       |
|-------------------------------------|-----|-------|
| <b>Localización de la neoplasia</b> |     |       |
| Antropilórica                       | 134 | 47,5% |
| No antropilórica                    | 118 | 41,8% |
| Unión esófago-gástrica              | 29  | 10,3% |
| <b>Clasificación de Lauren</b>      |     |       |
| Intestinal                          | 160 | 56,7% |
| Difuso                              | 101 | 35,8% |
| Mixto                               | 12  | 4,3%  |
| <b>Grado de diferenciación</b>      |     |       |
| 1. Bien diferenciado                | 17  | 6%    |
| 2. Moderadamente diferenciado       | 119 | 42%   |
| 3. Pobremente diferenciado          | 113 | 40,1% |
| 4. Indiferenciado                   | 27  | 9,6%  |
| <b>Invasión linfática</b>           | 80  | 28,4% |
| <b>Invasión vascular</b>            | 56  | 19,9% |
| <b>Invasión perineural</b>          | 65  | 23%   |
| <b>pT</b>                           |     |       |
| pT1a                                | 21  | 7,4%  |
| pT1b                                | 37  | 13,1% |

|   |     |       |
|---|-----|-------|
| pT2   | 32  | 11,3% |
| pT3   | 100 | 35,5% |
| pT4a  | 84  | 29,8% |
| pT4b  | 7   | 2,5%  |
| <b>pN</b>   |     |       |
| pN0   | 126 | 44,7% |
| pN1   | 49  | 17,4% |
| pN2   | 42  | 14,9% |
| pN3   | 64  | 22,7% |
| <b>Estadio pTNM</b>                                       |     |       |
| Ia  | 49  | 17,4% |
| Ib  | 22  | 7,8%  |
| IIa   | 50  | 17,7% |
| IIb   | 49  | 17,4% |
| IIIa  | 28  | 9,9%  |
| IIIb  | 43  | 15,2% |
| IIIc  | 40  | 14,2% |
| <b>Grado Curabilidad*</b>                                 |     |       |
| A. No enfermedad residual                                 | 141 | 50%   |
| B. No enfermedad residual. No cumple criterios anteriores | 141 | 50%   |

\*Según la *Japanese Gastric Cancer Association*; pTNM: pathological tumor node metastasis.

### 5.3 Complicaciones postoperatorias:

El detalle de las complicaciones se presentará siguiendo la metodología descrita en la sección de *Material y Métodos*. Conviene señalar que en las tablas se pormenorizan cada una de las complicaciones que han desarrollado cada uno de los pacientes, razón por la que el número de complicaciones totales (190) es mayor que el número de pacientes que se complicaron (176).

#### Complicaciones según Clavien-Dindo

Así, al utilizar la clasificación de Clavien – Dindo (21) como forma genérica de agrupar las complicaciones (*Tabla 3*) podemos observar que el 37,6% de nuestra serie no presentó ninguna complicación postoperatoria y el grupo de complicaciones más frecuentes fueron las de grado II, consideradas como menores.

***Tabla 3. Clasificación de las complicaciones utilizando la propuesta de Clavien- Dindo en los 282 pacientes incluidos***

|                   |     |       |
|-------------------|-----|-------|
| <b>Grado 0</b>    | 106 | 37,6% |
| <b>Grado I</b>    | 4   | 1,4%  |
| <b>Grado II</b>   | 124 | 44%   |
| <b>Grado IIIa</b> | 24  | 8,5%  |
| <b>Grado IIIb</b> | 14  | 5%    |
| <b>Grado IVa</b>  | 5   | 1,8%  |
| <b>Grado IVb</b>  | 5   | 1,8%  |

### Complicaciones infecciosas

En la categoría de complicaciones infecciosas (*Tabla 4*) destaca la presencia de la infección de la herida quirúrgica, de las que una buena parte son infecciones órgano-espacio. Tras las infecciones del foco quirúrgico, las complicaciones infecciosas más frecuentes son las que asientan el tracto respiratorio.

**Tabla 4. Complicaciones infecciosas (n=114) en los 282 pacientes incluidos.**

|                                   |    |       |
|-----------------------------------|----|-------|
| Neumonía                          | 23 | 8,2%  |
| Empiema                           | 1  | 0,4%  |
| Infección del foco quirúrgico     | 61 | 21,6% |
| superficial                       | 14 | 6%    |
| órgano-espacio                    | 47 | 18,4% |
| Sepsis por catéter venoso central | 15 | 5,3%  |
| Infección de orina                | 14 | 5%    |

De estas complicaciones infecciosas, y siguiendo los criterios SIRS, 65 (23%) adquirieron la categoría de “sépticas”. De ellas 17 (6%) se consideraron “sepsis grave” y 11 (3,9%) “shock séptico”.

### Complicaciones médicas

Las 74 complicaciones catalogadas como médicas, que significan un 26% del total de complicaciones, afectaron a 101 pacientes de la serie, y se detallan en la *Tabla 5*. Las complicaciones médicas más frecuentes fueron las respiratorias (15,6%).

***Tabla 5. Complicaciones médicas (n=101) en los 282 pacientes incluidos.***

|                                   |    |       |
|-----------------------------------|----|-------|
| Respiratorias                     | 44 | 15,6% |
| Cardíacas                         | 9  | 3,19% |
| Sepsis por catéter venoso central | 15 | 5,3%  |
| Infección del tracto urinario     | 14 | 5%    |
| Trombosis venosa profunda         | 3  | 1,06% |
| Insuficiencia renal               | 3  | 1,06% |
| Gastroparesia                     | 3  | 1,06% |
| Otras                             | 10 | 3,54% |

### Complicaciones respiratorias

Por su número, en el grupo de las complicaciones respiratorias, destacan el desarrollo de neumonías y de derrames pleurales (8,2 y 6,4%) respectivamente (*Tabla 6*). Es de hacer notar que 24 de estas complicaciones han sido recogidas también en el capítulo de *complicaciones infecciosas*.

***Tabla 6. Complicaciones respiratorias (n=52) en los 282 pacientes incluidos***

|  |    |      |
|--|----|------|
| Neumonía                                     | 23 | 8,2% |
| Empiema                                      | 1  | 0,4% |
| Síndrome del Distrés Respiratorio del Adulto | 4  | 1,4% |
| Atelectasia                                  | 6  | 2,1% |
| Derrame pleural                              | 18 | 6,4% |

### Complicaciones quirúrgicas

En el capítulo de las complicaciones quirúrgicas (*Tabla 7*) destaca la presencia de abscesos postoperatorios, una buena parte de los cuales son consecuencias de dehiscencias anastomóticas (13 casos) o fallos del muñón duodenal (10 casos). De estos pacientes, 7 precisaron tratamiento quirúrgico para solucionar su complicación, mientras que el resto fue tratado de forma conservadora. El total de reintervenciones quirúrgicas de nuestra serie fue del 7% (20 casos).

***Tabla 7. Complicaciones quirúrgicas (n=57) en los 282 pacientes incluidos***

|                            |    |      |
|----------------------------|----|------|
| Absceso intraabdominal     | 27 | 9,6% |
| Dehiscencia anastomótica   | 13 | 4,6% |
| Fístula del muñón duodenal | 10 | 3,5% |
| Oclusión intestinal        | 3  | 1,1% |
| Evisceración               | 4  | 1,4% |

### Necesidades transfusionales

En 124 pacientes (44%) fue necesario transfundir al menos un concentrado de hematíes en el período perioperatorio (*Tabla 8*) y siete de ellos se transfundieron solo de forma preoperatoria. En estos pacientes la mediana de unidades transfundidas fue de 3. Un 20% de los pacientes superaron este límite.

***Tabla 8. Necesidades transfusionales en los 282 pacientes incluidos***

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0   | 158 | 56% |
| 1-3 | 68  | 24% |
| >3  | 56  | 20% |

## **5.4 Seguimiento y recidiva**

La mediana de seguimiento de nuestra serie fue de 61,8 meses. Durante el seguimiento fallecieron un total de 160 pacientes (56,7%), 93 de los cuales (32,9%) fueron por recidiva de la enfermedad confirmada por técnica de imagen. Sesenta y un pacientes (21,6%) murieron por una causa diferente al cáncer gástrico sin evidencia de recidiva en el momento de su defunción. Se consultó con el Servicio de Epidemiología de Catalunya para realizar el seguimiento del resto de los pacientes: 7 de ellos (2,5%) se comprobó que fallecieron pero se desconoce la causa puesto que no existía seguimiento de su enfermedad oncológica; en 2 pacientes (0,7%) se desconoce actualmente su estatus vital, por haber trasladado su residencia fuera de España y no ser posible su localización. En el momento del análisis 120 pacientes (42,6%) todavía viven, y sin recidiva de la enfermedad oncológica. Un solo paciente de los 94 que presentaron recidiva, desconocemos su estatus actual por haber sido perdido de seguimiento.

### Supervivencia global

La mediana de supervivencia global de toda la serie fue de 84,8 meses. A los 2 años la supervivencia global estimada de la población fue del 73,3%, a los 5 años del 55,4% y a los 10 años el 46,6% (Figura 2).

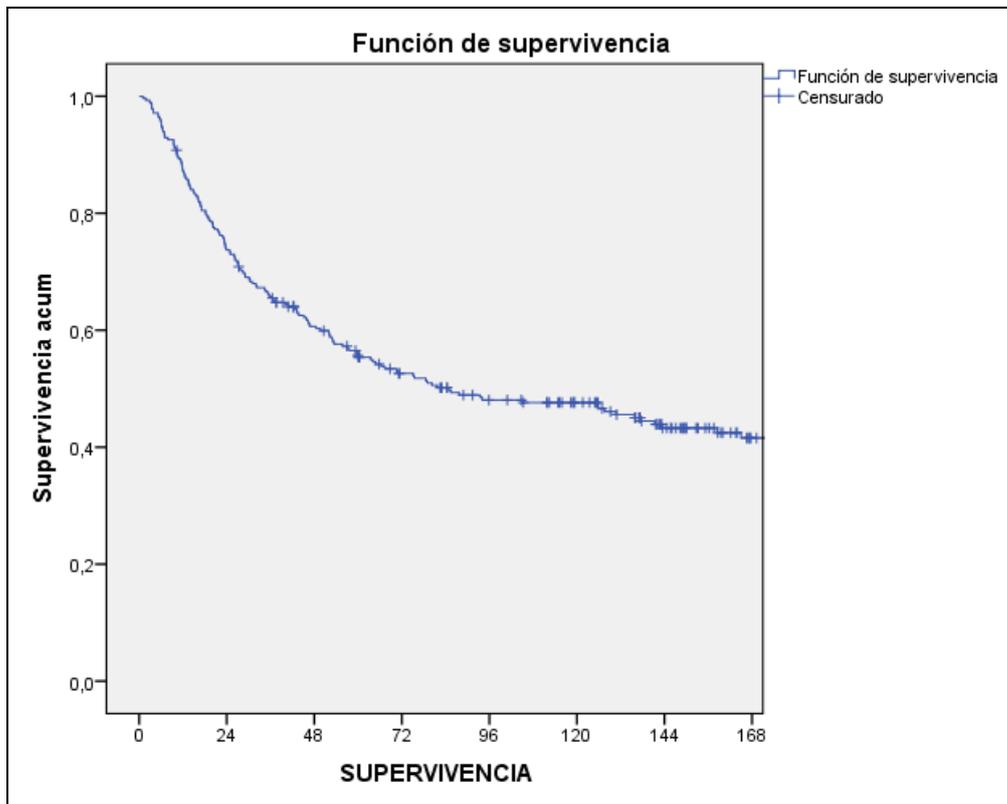


Figura 2. Estimación de la probabilidad de la supervivencia global mediante curvas de Kaplan-Meier

### Supervivencia específica del cáncer gástrico

La media de la supervivencia específica del cáncer gástrico fue de 210 meses; a los 2 años la supervivencia específica del cáncer gástrico fue del 79%, a los 5 años del 66,3% y a los 10 años del 62,6% (Figura 3).

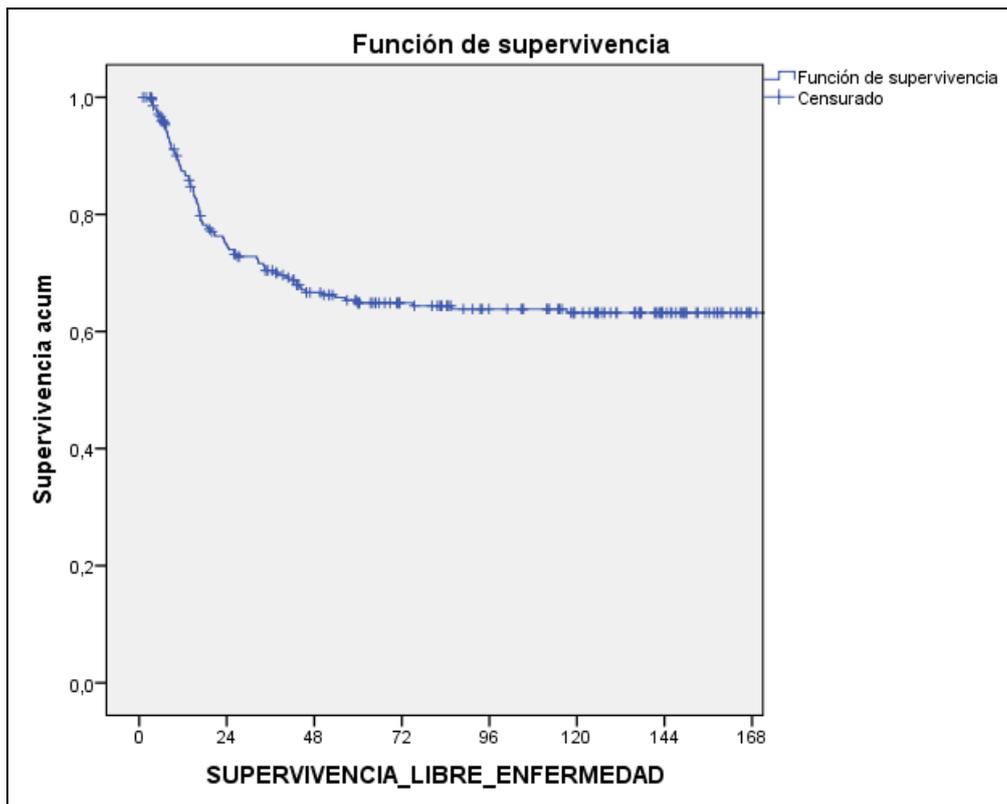


Figura 3. Estimación de la probabilidad de la supervivencia específica del cáncer gástrico

### **Posibilidad de recurrencia**

De acuerdo con los criterios establecidos, se detectó la existencia de recidiva del cáncer gástrico en 94 pacientes (33,3%) de la serie. De ellos, la recidiva locorregional fue la más frecuente (67%) y de entre estos, la recidiva peritoneal constituye el 10,3% (Tabla 9).

**Tabla 9. Recidiva y localización de la misma en los 282 pacientes incluidos**

|                                    |     |       |
|------------------------------------|-----|-------|
| <b>Recidiva</b>                    |     |       |
| <b>Si</b>                          | 94  | 33%   |
| <b>No</b>                          | 188 | 66,7% |
| <b>Localización de la recidiva</b> |     |       |
| <b>Locorregional</b>               | 63  | 22,4% |
| <b>Sistémica</b>                   | 15  | 5,3%  |
| <b>Mixta</b>                       | 16  | 5,7%  |
| <b>Recidiva Peritoneal</b>         |     |       |
| <b>Si</b>                          | 29  | 10,3% |
| <b>No</b>                          | 253 | 89,7% |

La mediana del tiempo hasta la aparición de la recurrencia fue de 15,6 meses. La probabilidad de estar libre de recurrencia a los 2 años es del 74,3%, a los 5 años es del 65% y a los 10 años es del 63%, apreciando una diferencia mínima a partir de los 5 años de la cirugía.

## 5.5 Análisis de factores de riesgo de recidiva del cáncer gástrico

En la *Tabla 10* se describen los resultados obtenidos en el análisis bivalente utilizando todas las variables descritas. Las variables independientes que se asociaron con la recidiva del cáncer gástrico fueron la localización de la neoplasia, la intervención quirúrgica, la clasificación de Lauren, la presencia de linfangiosis, de invasión vascular, de invasión perineural, la profundidad de la infiltración tumoral, la afectación ganglionar (pN), el estadio tumoral y el grado de curabilidad.

**Tabla 10. Resultados del análisis bivalente de los factores asociados a la recidiva del cáncer gástrico**

| Variable  | Hazard Ratio (HR) | Valor P      | 95% CI       |
|---|-------------------|--------------|--------------|
| Sexo (hombre vs mujer)                            | 0,730             | 0,160        | 0,480-1,128  |
| Pérdida de peso (>10% vs ≤10%)                    | 1,577             | 1,128        | 0,877-2,833  |
| <b>ASA</b>  |                   |              |              |
| (II vs I)   | 0,851             | 0,533        | 0,513-1,413  |
| (III o IV vs I)                                   | 1,027             | 0,933        | 0,552-1,911  |
| <b>Localización endoscópica</b>                   |                   |              |              |
| (UEG vs antropilórico)                            | 2,219             | <b>0,010</b> | 1,214- 4,053 |
| (no antropilórico vs antropilórico)               | 1,465             | 0,91         | 0,941-2,28   |
| Adyuvancia (si vs no)                             | 1,501             | <b>0,050</b> | 1,001-2,251  |
| Transfusión (si vs no)                            | 1,235             | 0,307        | 0,824-1,852  |
| Intervención quirúrgica (no subtotal vs subtotal) | 1,638             | <b>0,022</b> | 1,072-2,502  |
| Esplenectomía (si vs no)                          | 0,947             | 0,828        | 0,578-1,552  |
| Resección multivisceral (si vs no)                | 0,950             | 0,841        | 0,574-1,572  |
| Linfadenectomía (D2 vs D1)                        | 1,103             | 0,654        | 0,718-1,696  |
| Lauren (difuso vs no difuso)                      | 1,628             | <b>0,020</b> | 1,081-2,452  |
| <b>Grado histológico</b>                          |                   |              |              |
| (Moderadamente vs bien diferenciado)              | 1,779             | 0,337        | 0,549-5,764  |
| (Poco vs bien diferenciado)                       | 2,324             | 0,158        | 0,721-7,495  |
| (Indiferenciado vs bien diferenciado)             | 2,104             | 0,259        | 0,579-7,648  |

|   |        |              |              |
|---|--------|--------------|--------------|
| <b>Linfangiosis (si vs no)</b>                      | 2,814  | <b>0,005</b> | 1,870-4,233  |
| <b>Invasión vascular (si vs no)</b>                 | 1,988  | <b>0,003</b> | 1,270-3,113  |
| <b>Invasión perineural (si vs no)</b>               | 2,520  | <b>0,005</b> | 1,648-3,853  |
| <b>pT</b>   |        |              |              |
| <b>(T2 vs T1)</b>                                   | 2,449  | <b>0,241</b> | 0,548-10,942 |
| <b>(T3 vs T1)</b>                                   | 6,111  | <b>0,003</b> | 1,858-20,104 |
| <b>(T4 vs T1)</b>                                   | 22,526 | <b>0,005</b> | 7,044-72,036 |
| <b>pN</b>   |        |              |              |
| <b>(N1 vs N0)</b>                                   | 2,546  | <b>0,014</b> | 1,211-5,353  |
| <b>(N2 vs N0)</b>                                   | 6,201  | <b>0,005</b> | 3,170-12,131 |
| <b>(N3 vs N0)</b>                                   | 11,382 | <b>0,005</b> | 6,302-20,559 |
| <b>Estadio pTNM</b>                                 |        |              |              |
| <b>(Estadio II vs I)</b>                            | 5,461  | <b>0,006</b> | 1,629-18,310 |
| <b>(Estadio III vs I)</b>                           | 27,076 | <b>0,005</b> | 8,505-86,196 |
| <b>Grado Curabilidad (grado B vs A)</b>             | 12,244 | <b>0,005</b> | 6,507-23,038 |
| <b>Clavien</b>                                      |        |              |              |
| <b>(≥III vs 0)</b>                                  | 1,040  | 0,863        | 0,664-1,632  |
| <b>(I-II vs 0)</b>                                  | 1,189  | 0,560        | 0,664-2,128  |
| <b>Sepsis (si vs no)</b>                            | 1,238  | 0,373        | 0,774-1,982  |
| <b>Infección órgano-espacio (si vs no)</b>          | 1,002  | 0,994        | 0,577-1,741  |
| <b>Complicaciones respiratorias (si vs no)</b>      | 1,311  | 0,323        | 0,766-2,246  |
| <b>Neumonía (si vs no)</b>                          | 1,141  | 0,737        | 0,528-2,464  |
| <b>Complicaciones infecciosas (si vs no)</b>        | 0,906  | 0,655        | 0,587-1,398  |
| <b>Complicaciones intestinales (si vs no)</b>       | 1,100  | 0,717        | 0,658-1,838  |
| <b>Dehiscencia de sutura (si vs no)</b>             | 0,665  | 0,374        | 0,270-1,636  |
| <b>Absceso intrabdominal (si vs no)</b>             | 1,363  | 0,334        | 0,727-2,557  |
| <b>Sepsis por catéter venoso central (si vs no)</b> | 1,458  | 0,371        | 0,638-3,335  |
| <b>Complicaciones médicas (si vs no)</b>            | 1,001  | 0,997        | 0,625-1,602  |
| <b>Complicaciones quirúrgicas (si vs no)</b>        | 0,854  | 0,548        | 0,511-1,428  |

Las variables con resultado estadísticamente significativo en el análisis bivariante, y aquellas con interés clínico, fueron introducidas en el modelo multivariante, permaneciendo como factores independientes para el desarrollo de la recurrencia de la enfermedad: la adyuvancia, la pT, la pN y el grado de curabilidad (*Tabla 11*).

***Tabla 11. Resultados del análisis multivariante de los factores asociados a la recidiva del cáncer gástrico***

| <b>Variable</b>                      | <b>HR</b> | <b>Valor P</b> | <b>95% IC</b> |
|--------------------------------------|-----------|----------------|---------------|
| <b>pT</b>                            |           |                |               |
| (T2 vs T1)                           | 1,108     | 0,896          | 0,236-5,216   |
| (T3 vs T1)                           | 2,349     | 0,185          | 0,665-8,296   |
| (T4 vs T1)                           | 3,994     | <b>0,039</b>   | 1,074-14,853  |
| <b>pN</b>                            |           |                |               |
| (N1 vs N0)                           | 2,133     | 0,052          | 0,993-4,581   |
| (N2 vs N0)                           | 4,306     | <b>0,005</b>   | 2,156-8,600   |
| (N3 vs N0)                           | 4,559     | <b>0,005</b>   | 2,390-8,699   |
| <b>Grado de Curabilidad (B vs A)</b> | 4,275     | <b>0,005</b>   | 1,949-9,379   |
| <b>Adyuvancia (si vs no)</b>         | 0,566     | <b>0,010</b>   | 0,368-0,871   |

HR: Hazard ratio

Las curvas de Kaplan –Meier para cada una de estas variables aparecen en las Figuras 4, 5, 6 y 7.

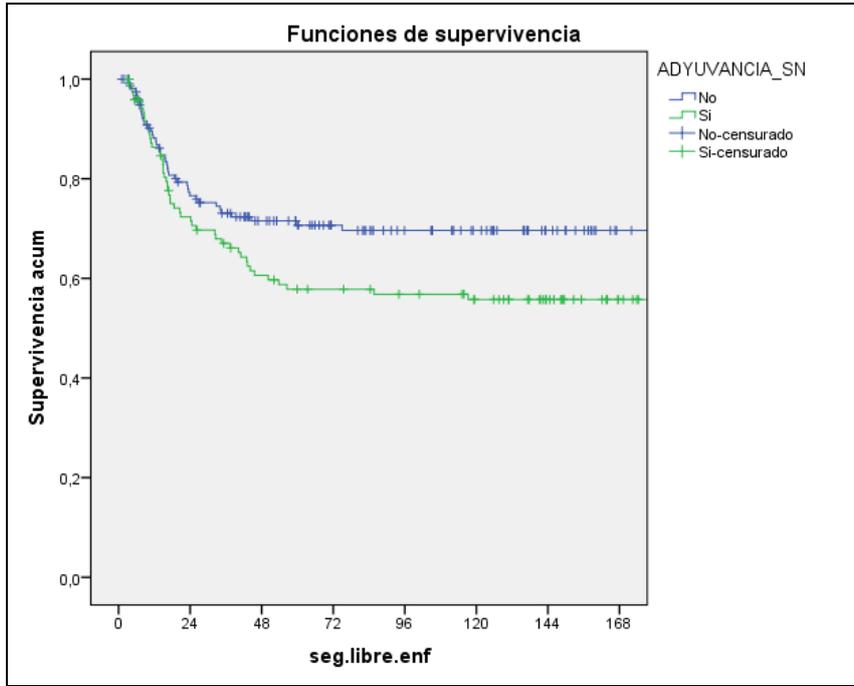


Figura 4. Estimación de la probabilidad de recidiva del cáncer gástrico en relación con la adyuvancia

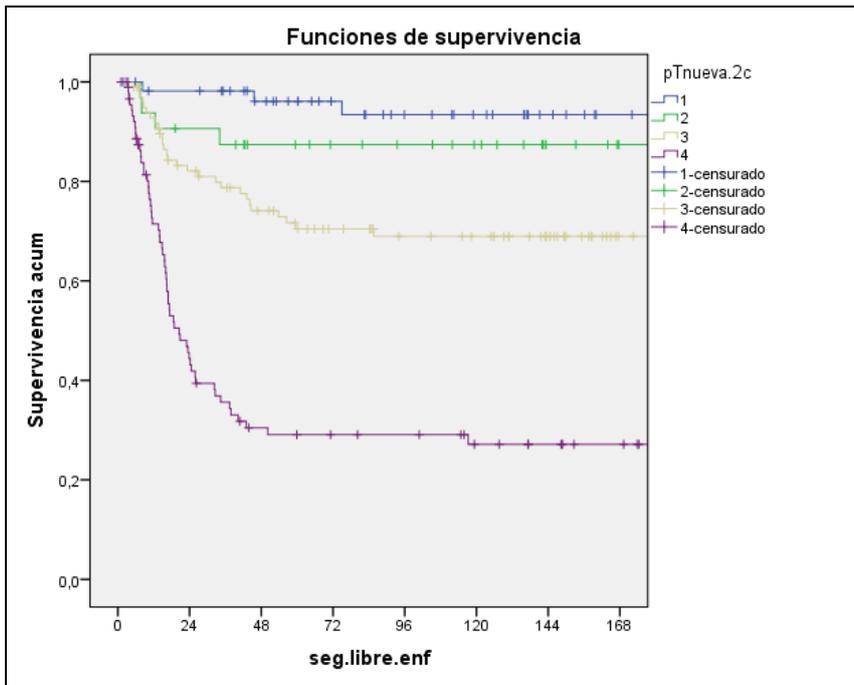


Figura 5. Estimación de la probabilidad de recidiva del cáncer gástrico y la profundidad de la infiltración tumoral

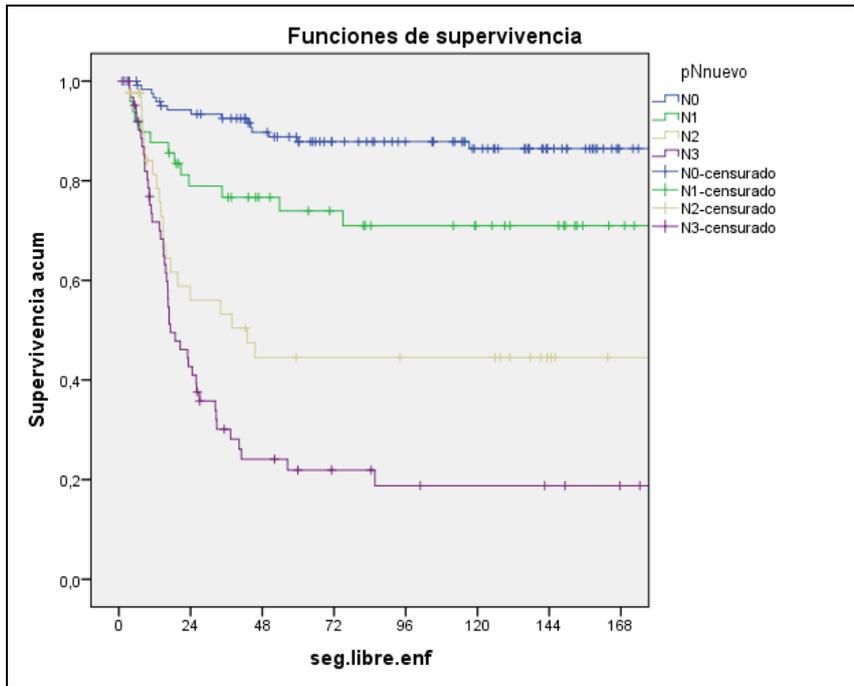


Figura 6. Estimación de la probabilidad de la recidiva de cáncer gástrico y el número de ganglios afectados

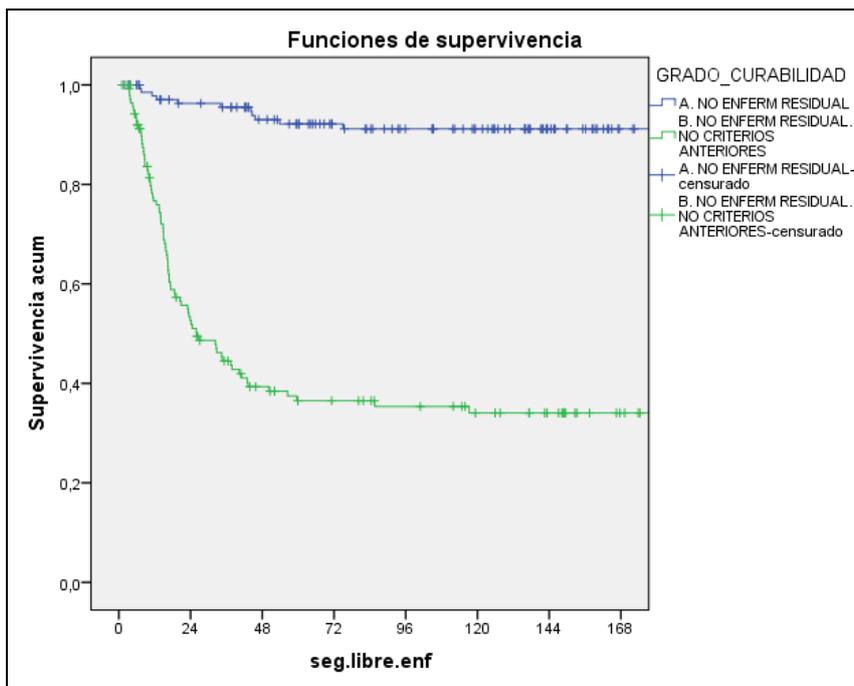


Figura 7. Estimación de la probabilidad de recidiva del cáncer gástrico y el grado de curabilidad

## **5.6 Análisis de factores pronósticos de supervivencia**

Se realizaron análisis bivariantes de los factores de riesgo que se asociaban a la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico, mediante un análisis de regresión de Cox (*Tabla 12*). Se han incluido en la tabla todas las variables introducidas en el análisis.

Las variables independientes en la asociación a la supervivencia global fueron: la clasificación de Lauren, la presencia de linfangiosis, de invasión vascular, de invasión perineural, profundidad de la infiltración tumoral (pT), número de ganglios afectados (pN), estadio tumoral, grado de curabilidad, y la transfusión de concentrados de hematíes.

Los tumores clasificados como difusos (HR 1,455), con grado de curabilidad B (HR 3,903) presencia de invasión vascular (HR 1,484), perineural (HR 1,988) y linfática (HR 1,742) tuvieron una relación significativa negativa para la supervivencia global. Del mismo modo que en el análisis realizado para hallar los factores de riesgo relacionados con la recidiva, se describe una relación significativa con el grado de infiltración tumoral, la afectación ganglionar y el estadio tumoral. A diferencia de los anteriores análisis, existe una asociación significativa con la variable transfusión de concentrados de hematíes (HR 1,374).

**Tabla 12. Resultados del análisis bivalente de los factores asociados a la supervivencia global del cáncer gástrico**

| Variable  | Hazard Ratio (HR) | Valor P      | 95% CI      |
|---|-------------------|--------------|-------------|
| Pérdida de Peso (>10% vs ≤10%)                    | 1,513             | 0,084        | 0,946-2,422 |
| <b>Localización endoscópica</b>                   |                   |              |             |
| (UEG vs antropilórico)                            | 1,492             | 0,108        | 0,916-2,430 |
| (no antropilórico vs antropilórico)               | 1,120             | 0,508        | 0,801-1,566 |
| Adyuvancia (si vs no)                             | 0,955             | 0,773        | 0,697-1,308 |
| Transfusión (si vs no)                            | 1,374             | <b>0,048</b> | 1,002-1,884 |
| Intervención quirúrgica (no subtotal vs subtotal) | 0,817             | 0,210        | 0,595-1,121 |
| Esplenectomía (si vs no)                          | 1,032             | 0,868        | 0,710-1,502 |
| Resección multivisceral (si vs no)                | 1,010             | 0,959        | 0,689-1,482 |
| Linfadenectomía (D2 vs D1)                        | 0,873             | 0,424        | 0,627-1,217 |
| Lauren (difuso vs no difuso)                      | 1,455             | <b>0,021</b> | 1,059-1,999 |
| Linfangiosis (si vs no)                           | 1,742             | <b>0,001</b> | 1,245-2,439 |
| Invasión vascular (si vs no)                      | 1,484             | <b>0,041</b> | 1,016-2,169 |
| Invasión perineural (si vs no)                    | 1,988             | <b>0,005</b> | 1,393-2,837 |
| <b>pT</b>   |                   |              |             |
| (T2 vs T1)  | 1,181             | 0,641        | 0,587-2,374 |
| (T3 vs T1)  | 1,718             | <b>0,039</b> | 1,027-2,874 |
| (T4 vs T1)  | 4,460             | <b>0,005</b> | 2,703-7,358 |
| <b>pN</b>   |                   |              |             |
| (N1 vs N0)  | 1,647             | <b>0,043</b> | 1,015-2,673 |
| (N2 vs N0)  | 3,106             | <b>0,005</b> | 1,970-4,898 |
| (N3 vs N0)  | 5,181             | <b>0,005</b> | 3,463-7,750 |
| <b>Estadio pTNM</b>                               |                   |              |             |
| (Estadio II vs I)                                 | 1,614             | <b>0,060</b> | 0,980-2,659 |
| (Estadio III vs I)                                | 4,899             | <b>0,005</b> | 3,076-7,802 |
| Grado curabilidad (grado B vs A)                  | 3,903             | <b>0,005</b> | 2,760-5,520 |
| <b>Clavien</b>                                    |                   |              |             |
| (≥III vs 0)                                       | 1,144             | 0,449        | 0,808-1,620 |
| (I-II vs 0)                                       | 1,253             | 0,332        | 0,794-1,977 |
| (I-II vs 0)                                       | 1,206             | 0,314        | 0,837-1,738 |
| Sepsis (si vs no)                                 | 0,919             | 0,702        | 0,595-1,419 |

|   |       |       |             |
|---|-------|-------|-------------|
| <b>Infección órgano-espacio (si vs no)</b>          | 1,160 | 0,484 | 0,765-1,760 |
| <b>Complicaciones respiratorias (si vs no)</b>      | 1,332 | 0,293 | 0,781-2,270 |
| <b>Neumonía (si vs no)</b>                          | 1,084 | 0,623 | 0,785-1,499 |
| <b>Complicaciones infecciosas (si vs no)</b>        | 0,840 | 0,424 | 0,548-1,288 |
| <b>Complicaciones intestinales (si vs no)</b>       | 0,791 | 0,473 | 0,417-1,501 |
| <b>Dehiscencia de sutura (si vs no)</b>             | 0,869 | 0,628 | 0,493-1,533 |
| <b>Absceso intrabdominal (si vs no)</b>             | 1,543 | 0,185 | 0,812-2,930 |
| <b>Sepsis por catéter venoso central (si vs no)</b> | 1,191 | 0,321 | 0,843-1,686 |
| <b>Complicaciones médicas (si vs no)</b>            | 0,852 | 0,424 | 0,575-1,262 |
| <b>Complicaciones quirúrgicas (si vs no)</b>        |       |       |             |

Las variables con resultado estadísticamente significativo en el análisis bivariante, y aquellas con interés clínico, fueron introducidas en el modelo multivariante, permaneciendo como factores independientes asociados a la supervivencia global del cáncer gástrico: la adyuvancia, la pT, la pN y el grado de curabilidad (*Tabla 13*).

***Tabla 13. Resultados del análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia global del cáncer gástrico***

| <b>Variable</b>                      | <b>HR</b> | <b>Valor P</b> | <b>95% IC</b> |
|--------------------------------------|-----------|----------------|---------------|
| <b>pT</b>                            |           |                |               |
| (T2 vs T1)                           | 0,856     | 0,684          | 0,406-1,808   |
| (T3 vs T1)                           | 1,253     | 0,451          | 0,696-2,255   |
| (T4 vs T1)                           | 2,018     | <b>0,048</b>   | 1,007-4,044   |
| <b>pN</b>                            |           |                |               |
| (N1 vs N0)                           | 1,852     | <b>0,020</b>   | 1,104-3,106   |
| (N2 vs N0)                           | 3,113     | <b>0,005</b>   | 1,895-5,114   |
| (N3 vs N0)                           | 4,048     | <b>0,005</b>   | 2,456-6,671   |
| <b>Grado de curabilidad (B vs A)</b> | 1,924     | <b>0,011</b>   | 1,159-3,193   |
| <b>Adyuvancia (si vs no)</b>         | 0,415     | <b>0,005</b>   | 0,291-0,591   |

Las curvas de Kaplan –Meier para cada una de estas variables aparecen en las figuras 8, 9, 10 y 11.

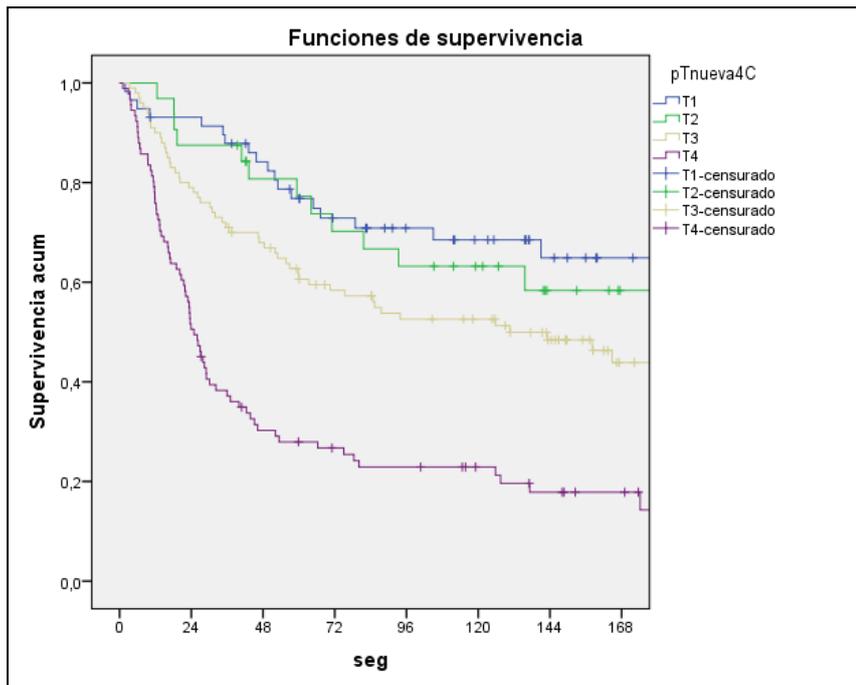


Figura 8. Estimación de la probabilidad de supervivencia global en función de la profundidad de la infiltración tumoral

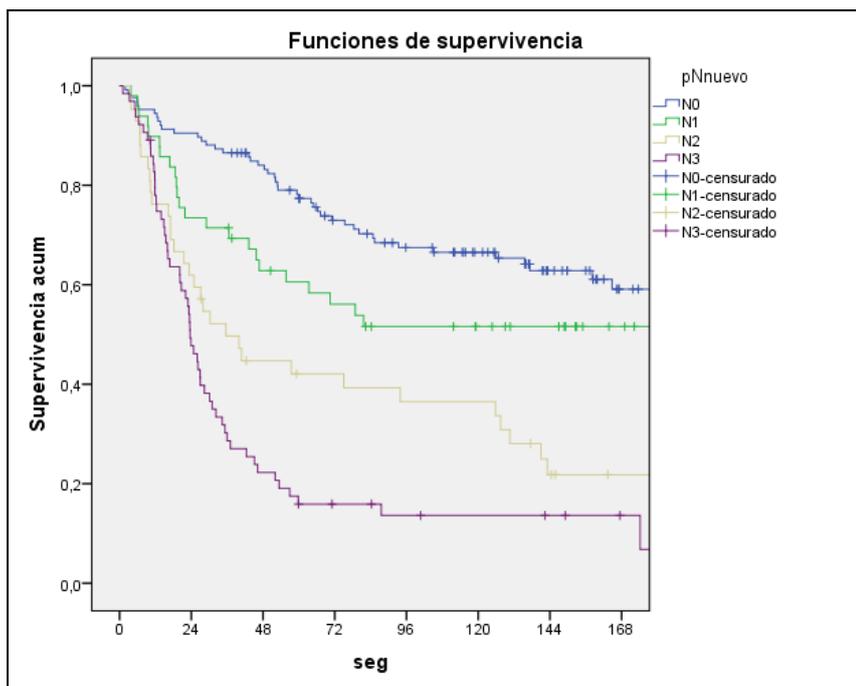


Figura 9. Estimación de la probabilidad de supervivencia global según la afectación ganglionar

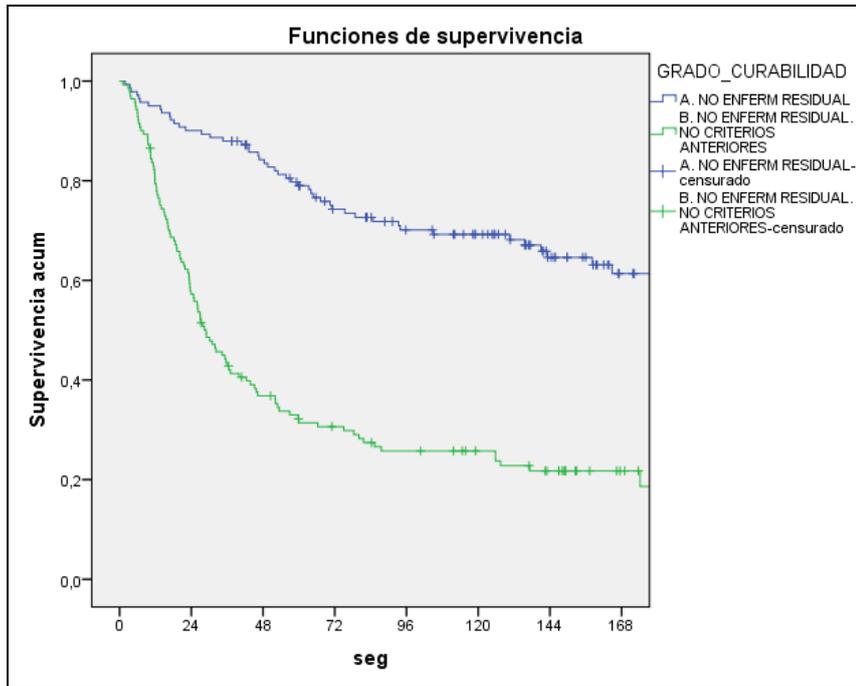


Figura 10. Estimación de la probabilidad de supervivencia global en relación al grado de curabilidad

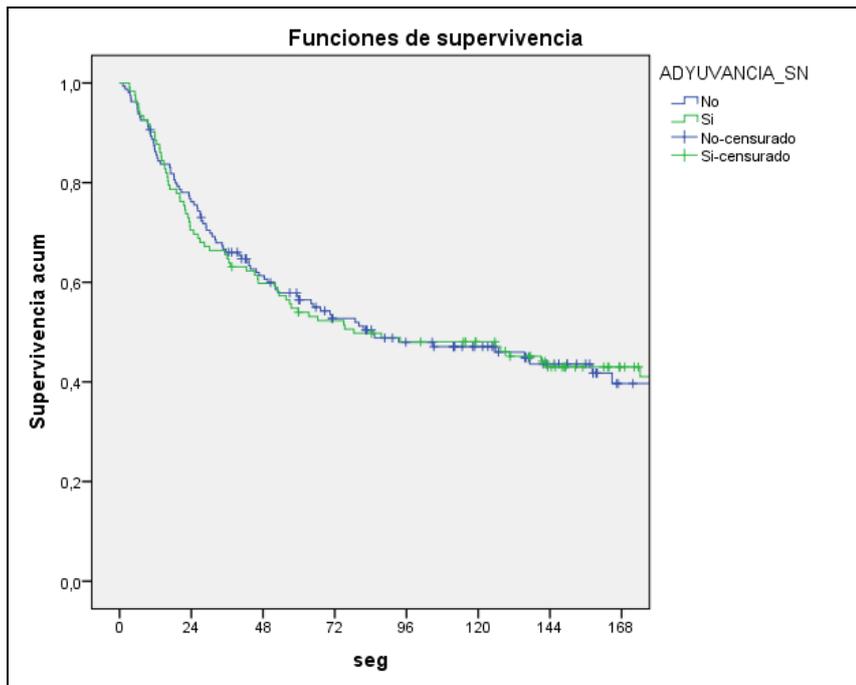


Figura 11. Estimación de la probabilidad de supervivencia global en relación a la adyuvancia

## 6) Discusión

El presente estudio demuestra que las complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer gástrico después de una resección curativa (R0), no se asocian con un mayor riesgo de recidiva ni con una menor supervivencia. Por lo tanto, no se acepta la hipótesis planteada inicialmente.

Existen pocos estudios al respecto en el cáncer gástrico. Un trabajo recientemente publicado por parte del grupo de *Tokunaga et al.* (7), determina que las infecciones intraabdominales afectan de forma negativa a la supervivencia global y a la recurrencia del cáncer gástrico. Se trata de un estudio retrospectivo de una amplia serie de pacientes (765 pacientes), con un seguimiento y recurrencia parecido al nuestro (63 meses con una recurrencia del 26%) pero con ciertas diferencias entre los grupos. Primero, hay que destacar que excluyen a todos los pacientes que han recibido neoadyuvancia o también adyuvancia, a diferencia de nosotros. Además, el 60% de los adenocarcinomas descritos son precoces, mientras que en nuestra serie el 57% son un estadio avanzado. También hay que destacar que las infecciones relacionadas con el páncreas fueron las complicaciones más frecuentes de su serie, correspondiendo al grado IIIa de la clasificación de *Clavien – Dindo*. Una justificación para este hallazgo, puede ser el elevado número de casos con linfadenectomía D2 y esplenectomía realizados en el grupo con complicaciones postoperatorias (la mitad de casos), procedimientos que incrementan la incidencia de complicaciones infecciosas abdominales, tal y como también demuestran *Sierzaga et al* en su trabajo sobre el impacto de la dehiscencia en la supervivencia del cáncer gástrico (6). En Japón, la esplenectomía forma parte del tratamiento estándar del cáncer gástrico del tercio superior, a diferencia de los países europeos donde las guías clínicas recomiendan la gastrectomía y la linfadenectomía D2 modificada (37). Por otro lado, es importante destacar la ausencia de definición de las complicaciones en el trabajo del grupo japonés, hecho que complica la posterior comparación de resultados. Podemos determinar entonces que ambas series describen poblaciones diferentes, y a pesar que nuestra serie incluye pacientes que recibieron adyuvancia, con estadios más avanzados y con más infecciones intraabdominales, no

hemos encontrado relación significativa entre las complicaciones postoperatorias y la recidiva o la supervivencia.

Respecto al estudio anteriormente mencionado de *Sierzaga et al.*(6), cabe destacar que como diferencia principal, incluye pacientes con resección no curativa (38,4%), y además no analiza el impacto que otras complicaciones postoperatorias, además de la dehiscencia de sutura, puedan tener en la supervivencia del cáncer gástrico.(6)

En la literatura existen datos muy dispares respecto a la influencia de las complicaciones en la supervivencia y en la recurrencia de otros cánceres diferentes del gástrico. Entre las publicaciones del cáncer esofágico y de la unión esofagogástrica existen también resultados contradictorios. Mientras el grupo de *Rizk et al.* (13) determinan que existe un impacto negativo de las complicaciones quirúrgicas en la supervivencia del cáncer esofágico, *Ancona et al.* (12) por el contrario no encuentran relación alguna, y *Lagarde* (35) describe que las complicaciones se asocian con la muerte por la recurrencia del cáncer esofágico. *Lerut* (22) analiza los resultados contradictorios de estos tres grupos de estudio y establece que una de sus limitaciones es el haber determinado el impacto de las complicaciones en la supervivencia global y no en la supervivencia específica del cáncer o del tiempo de recurrencia. Como conclusión, establece la relación significativa entre las complicaciones postoperatorias tras la esofagectomía y la recurrencia del cáncer, pero debido a que su seguimiento no es suficientemente extenso, no describe la muerte por recidiva de la serie, hecho establecido como limitación del estudio por parte de otros autores. Además, *Lerut* no analiza de forma pormenorizada las complicaciones sépticas.

Para determinar el valor pronóstico de las complicaciones, es importante investigar de forma detallada su incidencia y gravedad, recogiendo de forma minuciosa la información según las definiciones establecidas en la literatura. El porcentaje de complicaciones de nuestra serie es elevado respecto a otras series (62,4%), siendo la complicación más frecuente el absceso intrabdominal (9,6%) y en segundo lugar la neumonía y la dehiscencia de sutura (8,2%), coincidiendo con otras publicaciones (18). En nuestro estudio, inicialmente se definieron cada una de las complicaciones según la literatura existente al respecto, evidenciando también una ausencia de definiciones estandarizadas, por lo que se ha optado por las más comúnmente aceptadas.

Posteriormente, se recogieron de la base de datos de ambos centros hospitalarios (Hospital del Mar y Hospital Clínic de Barcelona) todas las complicaciones según las definiciones establecidas. La clasificación de las complicaciones también es un tema ampliamente discutido en la literatura, ya que debe ser una clasificación estandarizada para así poder comparar las complicaciones con las de otras series. La clasificación modificada de *Clavien-Dindo* (21) es una herramienta útil ya que permite de forma objetiva clasificar las complicaciones según su gravedad y terapéutica a seguir. Según esta clasificación, nuestras complicaciones principalmente son de tipo II (Clavien II 44%), categoría que incluye la transfusión de concentrados de hematíes que en nuestra serie no es un número despreciable (44% de la serie) y además se incluyeron incluso los siete pacientes que solo recibieron transfusión de forma preoperatoria. En la literatura, existen pocos trabajos que incluyan la transfusión de concentrados de hematíes como complicación, hecho que comporta cifras menores de complicaciones. Podemos justificar el elevado número de complicaciones de nuestra serie por la recogida minuciosa y estricta de los datos, ya que se trata sobre todo de *complicaciones menores*, y el hecho de haber incluido la transfusión de hematíes en esta categoría.

Respecto a los resultados obtenidos sobre la supervivencia específica del cáncer, existen pocas diferencias entre las cifras de supervivencia a partir de los 5 años libres de enfermedad, por lo que se puede generalizar que después de 72 meses de una resección curativa por neoplasia gástrica, la mortalidad específica por el cáncer disminuye exponencialmente. Las variables independientes que se asociaron con la recidiva del cáncer gástrico en nuestro estudio han sido previamente descritas en la literatura (6), (38), (39). Los tumores localizados en la unión esofagogástrica y que se les practicó una gastrectomía total, son adenocarcinomas más agresivos y por lo tanto, recidivan con mayor frecuencia. La presencia de linfangiosis, de invasión vascular y perineural, y el subtipo difuso en la clasificación de Lauren son características ya descritas como factores de mal pronóstico (2), (39). La profundidad de la infiltración tumoral y la afectación ganglionar son dos de los factores pronósticos mayormente aceptados en relación con la supervivencia del cáncer gástrico resecable (6), (7), (38). El grado de curabilidad establecido según los criterios de la JGCA también permite establecer un riesgo para la recidiva.

En el análisis de los factores independientes asociados a la supervivencia global, se repiten las mismas variables halladas para la recidiva de la enfermedad, y además en el análisis bivariante también se describe la transfusión de concentrados de hematíes como factor independiente. En la literatura ya se ha descrito con anterioridad esta relación, en especial entre los grupos de estudio del cáncer colorrectal (40), estableciendo el desarrollo de recurrencia local pero no de enfermedad a distancia, aunque también existen grupos con resultados que no describen esta relación (41). Asimismo, también se describe la transfusión como factor independiente en la recidiva del hepatocarcinoma (42).

Podemos concluir que existe una clara falta de estudios bien diseñados que describan las complicaciones postoperatorias en la resección esofagogástrica, dificultando así la comparación entre los resultados existentes en la literatura, y potenciando su discrepancia.

## **7) Conclusiones**

Este estudio demuestra que las complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer gástrico después de una resección curativa (R0) no se asocian con un mayor riesgo de recidivas ni con una menor supervivencia global.

Los factores independientes asociados a la supervivencia global y a la recidiva del cáncer gástrico en pacientes con resección curativa son: la profundidad de la infiltración tumoral, la afectación ganglionar, el grado de curabilidad y la adyuvancia.

Se precisan más estudios con una recogida exhaustiva de las complicaciones en el cáncer gástrico con resección curativa, con definiciones y clasificaciones estandarizadas, para así poder comparar los datos y obtener conclusiones adaptables para las diferentes poblaciones.

## 8) Bibliografía

1. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N, Aster J.C. Patología Humana Robbins. 9 ed. Elsevier 2013; 570-571.
2. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban RH. WHO classification of tumours of the digestive system. 4 ed. 2010. p. 48–54.
3. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420:860–7.
4. Hii MW, Smithers BM, Gotley DC, Thomas JM, Thomson I, Martin I, et al. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *The British journal of surgery*. 2013;100:95–104.
5. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer *The New England Journal of Medicine*. 2008;453–62.
6. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *The British journal of surgery*. 2010;97(7):1035–42.
7. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(5):1575–83.
8. Murthy BL, Thomson CS, Dodwell D, Shenoy H, Mikeljevic JS, Forman D, et al. Postoperative wound complications and systemic recurrence in breast cancer. *British journal of cancer*. 2007 ;97(9):1211–7.
9. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP a, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Annals of surgery*. 2010;251(1):91–100.
10. Nespoli A, Gianotti L, Bovo G, Brivio F, Nespoli L, Totis M. Impact of postoperative infections on survival in colon cancer patients. *Surgical infections* [Internet]. 2006 Jan;7 Suppl 2:S41–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895503>
11. Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *European Journal of Cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27(1):3–7.

12. Ancona E, Cagol M, Epifani M, Cavallin F, Zaninotto G, Castoro C, et al. Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(5):661–9.
13. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;198(1):42–50.
14. Martin RCG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of Complication Reporting in the Surgical Literature. *Annals of Surgery* 2002;235(6):803–13.
15. Blencowe NS, Strong S, Mcnair AGK, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, et al. Reporting of Short-Term Clinical Outcomes After Esophagectomy A Systematic Review. *Annals of surgery* 2012;255(4).
16. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health technology assessment*. 2001;5(22):1–194.
17. Peel ALG, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection : a discussion paper. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1991;73:385–8.
18. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open , laparoscopic and robotic gastrectomy. *British Journal of Surgery* 2012; 99:1681–7.
19. Seely AJE, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2010;90(3):936–42
20. Clavien P a, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery* 2009;250(2):187–96.
21. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery* . 2004;240(2):205–13.
22. Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Annals of Surgery* 2009;250(5):798–807.
23. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery* 2004;240(2):255–259.

24. Bogden AE, Moreau J, Eden PA. Proliferative response of human and animal tumours to surgical wounding of normal tissues : onset , duration and inhibition. *British Journal of Cancer*. 1997;75:1021–7.
25. Pera M, Nelson H, Rajkumar S.V, Young-Fadok T.M, Burgart L. Influence of Postoperative Acute-Phase Response on Angiogenesis and Tumor Growth : Open vs . Laparoscopic-Assisted Surgery in Mice. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2003;783–90.
26. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, et al. What is operative mortality? Defining death in a surgical registry database: a report of the STS Congenital Database Taskforce and the Joint EACTS-STS Congenital Database Committee. *The Annals of thoracic surgery* 2006;81(5):1937–41.
27. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Annals of surgery* 2009;250(6):878–87.
28. Santiago JMR, Sasako M, Osorio J. [TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer. *Cirugía española* 2011;89(5):275–81.
29. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition . Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 1998; 1:10–24.
30. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1999;20(4): 247-278.
31. Bruce J, Krukowski ZH, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery* 2001; 88: 1157–68.
32. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481–3.
33. Liñares J, Sitges-Serra a, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *Journal of clinical microbiology* 1985;21(3):357–60.
34. S MJ, Smalley MD BJ. Chemoradiotherapy plus surgery for gastric adenocarcinoma chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(10):725–30.

35. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Annals of surgery* 2008;247(1):71–6.
36. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(3):185–7.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2010
38. Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng FK. Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut*. 1996 ;38(4):525–7.
39. Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K-I, Isobe Y, Honda I, Katai H, et al. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Associatio*. 2006 ;9(2):51–66.
40. Busch O.R.C, Wim C.J., Richard L., Marquet Ph.D JJ. Blood transfusions and local tumor recurrence in colorectal cancer: evidence of a noncausal relationship. *Annals of surgery* 1997 Jan;225(1):127–8.
41. Harlaar JJ, Gosselink MP, Hop WCJ, Lange JF, Busch ORC, Jeekel H. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer: long-term results of a randomized controlled trial. *Annals of surgery* 2012 Nov;256(5):681–6;
42. Hanazaki K, Matsushita A NK. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:580–6.