

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Urdaileko minbizia

Kirurgia aurreko kimioterapiaren eragina urdaileko minbizian

Egilea:

Ane Urizar Ojanguren

Zuzendaria:

Aingeru Sarriugarte Lasarte

© 2019, Ane Urizar Ojanguren

LABURPENA

SARRERA

Urdaileko minbizia prebalentea ez ezik, hilkortasun tasa altuko neoplasia da. Kasu gehienetan diagnostikoa egin orduko, jada lokalki aurreratutzat sailkatu ohi da, hots, tratamendu kirurgiko eskusiboa ez da nahikoa izaten. MAGIC ikerketak ordea, aurrerapausoa suposatu zuen neoadjubantzia kimioterapikoa proposatuz lokalki aurreratuak diren tumoreengan.

MATERIAL ETA METODOAK

Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean, 2010-2014 urte bitartean, MAGIC eskema jarraituz trataturiko urdaileko minbizien ikerketa erretrospektiboa burutu da. Estadio lokalki aurreratuak izan dituztenak barnebilduz ($\geq T3$ edo $\geq N1$), eta estadio IV edota helburu paliatiboak izan dituztenak baztertuz. Hala, ikerketa deskribatzailea gauzatu da, bai eta ikerketa konparatzailea berauen eta tratamendu perioperatorioa jaso ez dutenen artekoa.

EMAITZAK

Helburu sendagarria izan duten 223 paziente operatu dira ikerketa denboraren barnean. Hauetatik 149 lokalki aurreratuak izan dira zeinetatik 16 pazientek tratamendu perioperatorioa jaso duten. Jarraituriko paziente batek, toxizitatea dela eta, ez zuen tratamendu perioperatorioa osorik bete; eta beste bi gaixok ez zuten kirurgia osteko adjuvantziarik jaso konplikazioen ondorioz. Batz bestea, 46 hilabeteko jarraipen epe batekin, lortutako biziraupen mediana 42 hilabeteetakoa izan da (%95 KI 5-80). Biziraupen portzentaiak %85,7; %56,5 eta %50 izanda 1,3 eta 5 urtera hurrenez-hurren. Neoadjuvantziak dituen onurak estatistikoki esanguratsuak direla ikusi da ($p=0,049$) ikerketa konparatiboan, bai eta beste tratamendu adjuvante mota bat jaso dutenekiko ere ($p<0,001$).

EZTABAIDA

Aleatorizatu gabeko eta “n” baxuko ikerketa erretrospektiboa dela aintzat hartuta, eta beraz zuhurtziaz aztertu beharreko emaitzak diren arren, MAGIC ikerketaz gain beste zenbait ikerketek adierazi duten era berean, honek ere, lokalki aurreraturiko tumoreen gain kimioterapia perioperatoriak duen eragin onuragarria babesten du.

ONDORIOAK

Neoadjubantziak onura suposatzen du lokalki aurreratuak diren urdaileko minbizietan.

HITZ GAKOAK

Lokalki aurreraturiko urdaileko minbizia; terapia neoadjubantea; terapia adjubantea; biziraupen orokorra; gaixotasunik gabeko biziraupena.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico no solo es uno de los tumores más prevalentes hoy día, sino que es uno de los más mortales. La mayor parte de ellos se diagnostican en estadio localmente avanzado por lo que el tratamiento exclusivamente quirúrgico no es suficiente. MAGIC, el estudio a partir del cual surge un nuevo manejo quimioterápico perioperatorio, ha ido implantándose como estándar de tratamiento hasta día de hoy en los tumores localmente avanzados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de los cánceres gástricos tratados con intención curativa en el Hospital Universitario de Cruces durante los años 2010-2014. Se han incluido todos los pacientes con tumores localmente avanzados ($\geq T3$ o $\geq N1$) y se han excluido a todos los pacientes con estadio IV o en los que la intención fuera paliativa. Se ha realizado un estudio descriptivo, así como un estudio comparativo con los casos de tumores localmente avanzados a los cuales no se realizó tratamiento con quimioterapia perioperatoria.

RESULTADOS

En el periodo de estudio han sido operados con intención curativa un total de 223 pacientes. De los cuales el 149 han sido localmente avanzados y de estos, 16 pacientes han recibido tratamiento perioperatorio. Un paciente no completó la quimioterapia preoperatoria por toxicidad y dos pacientes no recibieron tratamiento postoperatorio por complicaciones. Con una mediana de seguimiento de 46 meses la supervivencia mediana ha sido de 42 meses (IC 95% 5-80) y la supervivencia a 1, 3 y 5 años ha sido del 85,7%; 56,5% y 50%. Se ha visto que la neoadyuvancia tiene un claro beneficio en el estudio comparativo realizado ($p=0,049$), además de evidenciar diferencias entre los diversos tipos de tratamientos posibles ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

Aunque los resultados de este estudio deben ser tomados con cautela por el diseño no aleatorizado del mismo y su baja “n”, no es el primer estudio además del estudio original MAGIC que ha concluido que la quimioterapia perioperatoria añade un beneficio de supervivencia a la cirugía.

CONCLUSIONES

La Neoadyuvancia resulta positiva en los pacientes con tumores localmente avanzados.

PALABRAS CLAVE

Cancer gástrico localmente avanzado; terapia neoadyuvante; terapia adyuvante; supervivencia global; supervivencia libre de enfermedad.

INTRODUCTION

Gastric cancer is not only one of the most prevalent tumors today, but it is one of the deadliest. Most of them are diagnosed at a locally advanced stage, so that exclusively surgical treatment is not enough. MAGIC, the study from which emerges a new perioperative chemotherapy treatment, has been implanted as a standard of treatment until today in the locally advanced.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study of gastric cancers treated with curative intent was carried out at the University Hospital of Cruces during the years 2010-2014. All patients with locally advanced tumors ($\geq T3$ or $\geq N1$) have been included and all patients with stage IV have been excluded or in whom the intention was palliative. A descriptive study was carried out, as well as a comparative study with the cases of locally advanced tumors to which perioperative chemotherapy was not treated.

RESULTS

In the study period, a total of 223 patients were operated with curative intention. Of which 149 have been locally advanced and of these 16 patients have received perioperative treatment. One patient did not complete preoperative chemotherapy for toxicity and two patients did not receive postoperative treatment for complications of surgery. With a median follow-up of 46 months, median survival was 42 months (95% CI 5-80) and survival at 1, 3 and 5 years was 85,7%; 56,5% and 50%. It has been seen that neoadjuvant has a clear benefit in the comparative study performed ($p = 0,049$), in addition to evidencing differences between the different types of possible treatments ($p < 0,001$).

DISCUSSION

Although the results of this study should be taken with caution due to its non-randomized design and its low “n”, it is not the first study in addition to the original study MAGIC have concluded that perioperative chemotherapy adds a survival benefit to surgery.

CONCLUSIONS

The Neoadjuvance is positive in patients with locally advanced tumors.

KEYWORDS

Locally advanced gastric cancer; neoadjuvant therapy; adjuvant therapy; global survival; disease-free survival.

AURKIBIDEA

1	SARRERA.....	1
1.1	EPIDEMIOLOGIA	1
1.1.1	Sarrera	1
1.1.2	Intzidentzia eta prebalentzia.....	1
1.1.3	Banaketa geografikoa.....	3
1.2	ETIOLOGIA	3
1.3	PATOGENIA	4
1.3.1	Urdaileko minbizi intestinala	4
1.3.2	Urdaileko minbizi difusoa.....	6
1.3.3	Arrisku faktoreak	6
1.4	KLINIKA	8
1.5	DIAGNOSTIKOA.....	9
1.5.1	Diagnostiko goiztiarra.....	9
1.5.2	Diagnostiko berantiarra edo bigarren mailakoa	9
1.6	TRATAMENDUA	14
1.6.1	Kirurgia aurreko ebaluazioa.....	14
1.6.2	Tratamendu kirurgikoa.....	14
1.6.3	Terapia neoadjubante eta adjubantea	17
1.6.4	Pronostikoa.....	18
2	HIPOTESIA ETA HELBURUAK	21
3	MATERIALA ETA METODOLOGIA.....	22
3.1	PARTEHARTZAILEAK	22
3.2	TRATAMENDUA	23
3.3	EMAITZEN EBALUAZIOA	23
3.4	ANALISI MOTA	24

4	EMAITZAK.....	26
4.1	IKERKETA DESKRIBATZAILEA	26
4.1.1	Populazioaren ezaugarriak	26
4.1.2	Kirurgia aurreko balorazioa	26
4.1.3	Emitza kirurgikoak	27
4.1.4	Konplikazio kirurgikoak	27
4.1.5	Kirurgia osteko balorazioa	27
4.1.6	Kimioterapiak eragindako ondorioak.....	27
4.1.7	Epe luzera emaitzak: biziraupen orokorra eta gaixotasunik gabeko biziraupena.....	28
4.2	IKERKETA KONPARATZAILEA	32
5	EZTABAIDA.....	35
6	ONDORIOAK	36
7	BIBLIOGRAFIA	37
8	ANEXO A I.....	39

1 SARRERA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 Sarrera

Urdaileko minbizia Kristo aurreko 3000. urtetik aipatua izan da inskripzio zein manuskritoetan aintzinako Egipton. Lehendabiziko ikerketa zientifiko-estatistikoa ostera, intzidentzia eta hilkortasunari dagokionez, Veronan burutu zen 1760-1839 urte bitartean ¹.

1.1.2 Intzidentzia eta prebalentzia

Minbizia XXI. Mendeko epidemiatzat definitu daiteke zeren erikortasun arrazoi garrantzitsua da gaur egun eta gainera, aurreikusi izan da %70 batean haziko dela intzidentzian hurrengo hamarkadan, EUCAN (*European Cancer Observatory*), GLOBOCAN (*Estadísticas Globales de Cancer*) eta OMSEK (*Organización Mundial de la Salud*) ahalbidetutako ikerketen arabera. Hala, hilkortasunari dagokionez bigarren postuan kokatzen den gaitza da zirkulazio aparatuko eritasunen atzetik eta arnas-aparatukoekin batera, INEk (*Instituto Nacional de Estadística*) argitaratutako datuen arabera ².

Urdaileko minbiziari dagokionez, hilkortasun tasa altuko minbizia da, hirugarrena mundu mailan ³(**Figura 1**), intzidentea izatearekin batera ²(**Figura 2**). Laurogeigarren hamarkadan, minbizien heriotzen kausarik garrantzitsuena izan zen, birrikako minbiziari aurrea hartuz ¹.

Gaur egunean ez da hilkorra eta intzidentziak behera egin du. Horren eragile dira frogaturiko hainbat arrisku faktoreen elkarreragin eta dagozkien inplementaturiko tratamenduak ¹. Hots, nahiz eta milioi norbanako erasan urtero, minbizien %6,8 da eta hauek eragindako heriotzen %8,8 ⁴.

Figura 1. SEOM 2016. urtean minbiziek Espainiako populazio orokorrean eragindako heriotzak ².



Fuente: IRE, INEbase, últimos datos disponibles para 2016.

Figura 2. SEOM. 2017. urterako estimatutako minbizien intzidentzia Espainian. GLOBOCAN 2012tik desglosaturiko datuak, adina eta sexuaren arabera eta Espainiako populaziora estrapolatuak INEren eskutik ².



1.1.3 Banaketa geografikoa

Ikusi izan da urdaileko minbiziazen intzidentziak gora egiten duela iparraldean eta latitude altuko lurraldeetan. Hala nola, Asiako ekialdea bereziki, Europako ekialdea eta Hego Amerika intzidentzia altuko lurraldeak dira; Ipar Amerika eta Afrikarekin alderatuz ¹.

1.2 ETIOLOGIA

Urdail minbizitzat definitzeko, lotura esofagogastrikotik 2cm-ra gutxienez dagoen zelula anormalen multzoa nabarmendu behar da, zeina kontrolik gabe biderkatzen den, bai eta inbasio ahalmena duen ⁵. Berau, %90 kasuetan adenokartzinoma izan ohi da ⁴.

Klasikoki Lauren 1963 sailkapenari erreparatuz, bi urdail minbizi mota desberdintzen dira epidemiologia, etiologia, patogenia eta eboluzioari dagokionez. Izan ere, kalteak duen testuingurua desberdina izaten da sailkapenaren arabera ¹.

- Urdaileko minbizi intestinala: gizonezko eta helduetan ohikoagoa. Ingurune faktoreek eragina dute mota honen gain. Alde batetik, gorputz/antrokoa dago, eta bestetik lotura esofagogastrikoko/kardiasekoa. Azken honen intzidentziak areagotze azpimarragarria izan du azken urteotan, beste azpimotekin alderatuz. Hala, askok, beste entitate bat bezala definitzen dute (joera agresiboagoa du duen sailkapenerako).
- Urdaileko minbizi difusoa edo “eraztun itxurako zeluladuna”: gazteetan ematen da gehienbat, sexu desberdintasunik nabarmendu gabe. Pronostikoa okerragoa da.

1.3 PATOGENIA

1.3.1 Urdaileko minbizi intestinala

Zelula ongi desberdinduak dira, orokorrean esporadikoak. 1994. urtean IARC (*International Agency for Research on Cancer*) elkarteak *Helicobacter pylori* bakterioa definitu zuen adenokartzinoma gastrikoaren kausa primariotzat, bereziki intestinal motan (aldakortasun indibiduala ez da ahaztu behar: infektatuak dauden 10.000 norbanakoko, 3 dira minbizia garatuko dutenak) ⁶. Hala ere, ez da ahantzi behar lotura esofagogastrikoko/kardiaseko adenokartzinoma intestinaletan mikroorganismo honek faktore babesletzat jotkatzen duela ⁴.

Helicobacter pylori bakterioak sorturiko gastritis kronikoak garatzen du gaitza, infekzioak kaltea eragin eta 4 hamarkada edo gehiagotara.

Lehendabiziko fasean gastritis ez atrofikoa gailentzen da bereziki zona antralean. Honek linfuzitoen, makrofagoen zein zelula plasmatikoen infiltrazioa eragiten du, batzuetan folikulu linfoideoak sortuz. Laburbilduz, hantura eraginez.

Hantura horrek, guruinen galera edo gastritis atrofikoa ekarriko du hipoklorhidria ahalbidetuz. Harira, HClak aktibatzen dituen gastrina eta pepsina mailak murriztuko dira. Horren ondorioz eta babes modura, urdailak metaplasia intestinala pairatzen du, antro eta gorputzetik sakabanatuz. Bi metaplasia gradu desberdintzen dira:

- Enterozitoen parekoak diren zelulak, biloso eta eosinofilikoak.
- Mukosa kolonikoaren antza duten zelulak, zelula muki jariatzaileak bereziki.

Metaplasia horrek, aldaketa anomaloa suposatzen duenak, bidea errazten dio displasiari, lesio preneoplasiko bezala defini daitekeena nahiz eta lamina propioa errespetatu infiltraziorik gabe. Alde batetik, arrisku baxuko displasia daukagu (%0-23), eta bestetik, arrisku altukoa (%60-85).

Azken fasean, lamina propioa zeharkatu eta masiboki infiltratzen da kartzinoma inbasiboan bilakatuz ⁶. Dispepsia dutenen %50ak gastritis kronikoa pairatzen du, eta hauetatik %60ak metaplasia intestinala ⁴.

1.3.1.1 Aldaera histologikoak

Tubular, papilar eta muzinotsua desberdintzen dira gehienbat. Adenoeskamotsua ez da hain ohikoa.

Horrez gain, kasu batzuetan agregatu solidoak eratzen dira, tumore solido modura definitzen direnak ⁶.

1.3.1.2 Patogenesi molekularra

*Helicobacter pylori*ak daukan mekanismoa ez da guztiz ezaguna baina jakina da hantura zelulek indusitzen duten oxido nitriko sintasak eta espermin oxidasak eragiten duten estres oxidatiboarekin duela zerikusia. Oxido nitrikoa substantzia mutagenikoa da, zelula epitelialen DNAn kaltea gauzatzen duena.

Horrez gain, ikusi izan da Cag-A proteinaren espresioak ere nolabaiteko lotura duela, adhesio proteinekin, bereziki: E-kaderinaren lisia eta beta kateninaren metatze intrazelularra ahalbidetuz, inbasioan lagunduz.

*Helicobacter pylori*ak proteinetan ez ezik, geneetan ere dauka eragina. Vogelstein modeloan oinarrituz eta onkogenei dagokienez, K-ras eta C-met seinalizazio bideak mutetzen ditu. Azken hau Cag-A proteinak modulatu du.

Tumore gene supresoreen mutazioaren harira, ia %50-60ak du kaltea:

- TP53
- TP73

- APC (*Adenomatous polyposis coli*)
- TFF (*Trefoil Factor Family*)
- DCC (*Deleted in Colon Cancer*)
- FHTI (*Fragil Histidin Triad*)
- Ziklina kinasa inhibitzailea 1B

Mutazioak ohikoagoak dira guruinen istmoan, erreplikazio tasa altuagoa baita ⁶.

1.3.2 Urdaileko minbizi difusoa

Kasuen %5ean zelula desberdindugabeak izaten dira E-kaderina adhesio proteinan pairatzen duten kalteagatik, proteina hau transkribatzen duen CDH1 genean ematen den metilazioa dela eta. Erlazio genetikoa kasuen %64ean ikusi da.

Ebstein Barr birusaren hainbat genek erlazioa daukatela ikusi izan da %2-16 adenokartzinoma kasuetan (EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0, BARF1), bereziki lokalizazio proximalagoa duten difusoetan. Hala ere, erlazioa ez da hain nabaria ⁶.

1.3.3 Arrisku faktoreak

1.3.3.1 Inguruneko faktoreak

Epigenetikak gero eta garrantzia handiagoa dauka. Obesitate eta dietak ez ezik, hala nola konposatu nitrogenatuak; agente okupazionalak ere badute berariazko korrelazioa, bereziki organikoek. Hots, arestian aipaturiko agente infekziosoak.

Agente inorganiko edo okupazionalen kasuan, badaude ebidentziak non ikatz, kobrea, altzairu, burdin zein kautxuaren eta urdaileko minbiziaren artean erlazioa ikusi den.

Horrez gain, aipatu beharra dago alkoholaren eragin kaltegarria ez dela frogatua izan eta askok faktore babesletzat iradokitzen dutela.

Gainera, estatus sozioekonomikoari dagokionez, lokalizazio distala ugariagoa da estatus baxukoetan, proximalarekin alderatuz. Zein, ugariagoa den estatus altuko populazioaren artean ⁷. Urdail minbizien %70 kasu baino gehiago garaturiko lurraldeetan jasotzen dira ⁴.

1.3.3.2 Hostalariaren faktoreak

Herentzia genetikoa kasuen % 1-3an ematen da. Hiru gaitz nagusi desberdintzen dira. Alde batetik, bada herentziazko urdaileko minbizi difusoa. Herentzia autosomiko dominantez transmititzen dena %100 sakortasunarekin, CDH1 genearen mutazioa eragin eta E-kaderinen alterazioa eragiten duena. Bestetik, adenokartzinoma gastrikoa eta urdaileko poliposi proximala erlazionatzen dituen gaitza definitzen da 2012. urtetik, transmisio dominantea daukana baina sakortasun partzialarekin; eta azkenik urdaileko minbizi intestinal familiarra dago.

Hostalariaren patologia konkomitanteek ere arriskua suposatu dezakete: urdail polipoak, gastropatia hipertrofikoak (Ménétrier gaixotasuna), urdail ultzerak, immunoeskasiak edota anemia perniziosoak.

Faktore patologikoez gain, aldagai fisiologikoez ere zerikusia dute. Besteak beste, estrogenoek eragin babeslea dutela proposatu izan da, minbiziak emakumeetan daukan prebalentzia baxuagatik (gizonezkoengan erasana bikoitza da); eta osteria, A odol taldeak eragin kaltegarria, bereziki difuso motari dagokionean.

Ez da aiantzi behar Billroth II prozedurak epe luzera, 2-3 hamarkada, dakarren arriskua. Hala nola, jariapen biliopankreatikoaren mantenduriko kontaktuak urdail muinoi minbizia eragin dezake, dituen efektu kantzerigenoak direla eta ⁷.

1.4 KLINIKA

Neoplasia honen azaleratzea oso aldakorra izan daiteke norbanako batetik bestera ⁵ (Taula 1).

Taula 1. Urdail minbiziak eragindako sintomak (n=18,363) ⁵.

Sintomak	Portzentaiak
Pisu galera	%62
Min abdominala	%52
Goragalea	%34
Disfagia	%26
Melena	%20
Betetze goiztiarra	%18
Ultzera antzeko mina	%17

Adenokartzinoma intestinalen kasuan, inbasio lokala begetante eta zirkunskritoa da, metastasi hematogenoak emateko ahalmenarekin: gibela (%30-35), birika (%10-25), hezur ehuna (%1-4) eta giltzurrun gaineko guriak (%1-2).

Adenokartzinoma difusoari dagokionean ostera, lokalki hedakorra izan daiteke linitis plastikoa emanez. Hauen diagnostikoan %70ak barreiadura linfatikoa aurkezten dute.

Kalte peritoneala, bide zelomikoari esker ematen dena, diagnostikoen %5-20an positiboa da. Hain da ohikoa (berreritzeak %50 kasuetan deskribatu izan dira), barreiadura lokoerregionaltzat kontsideratzen dela. Are gehiago, gaur egunean hainbat teknika kirurgiko garatzen ari dira gaixotasun peritonealari dagokionean:

HIPEC (*Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy*), NIPS (*Neoadjuvant Intra Peritoneal and Systemic Chemotherapy*)⁴.

1.5 DIAGNOSTIKOA

1.5.1 Diagnostiko goiztiarra

Urdaileko minbiziak duen oztopoetariko bat diagnostiko goiztiarra da. Izan ere, ez dago *screening* programarik berau estadio sendagarrietan diagnostikatzeko. Hala ere, sintomen kontrol periodikoek %22 batean bermatzen dute diagnostiko goiztiarra. Kontutan hartzekoa da bereziki arrisku faktoreak pairatzen dituztenengan⁵.

1.5.1.1 Ikerketa kliniko eta endoskopikoa edo diagnostikoa

Edozein alarma zeinuren aurrean endoskopia adierazita dago, ziurtasun diagnostikoa %95ean bermatzen baitu. Horrela, 45 urte baino nagusiagoetan dispepsia pairatzekotan, bai eta 45 urte baino gazteagoetan dispepsia errefraktarioa edo alarma zeinuak antzematean, eskopia adierazita dago. Metodo diagnostikotzat kontsideratzen da, biopsia ahalbidetuz⁴. Borrmann sailkapena jarraituz makroskopikoki defini daiteke tumorea³.

1.5.2 Diagnostiko berantiarra edo bigarren mailakoa

Diagnostikoarekin batera, minbizi baten aurrean egonda jakinda, garrantzitsua da estadiatzea, hurrenez-hurren faktore pronostiko garrantzitsuena baita. Bi estadiatze sistema desberdintzen dira⁵.

- Klasifikazio japoniarra, lokalizazio anatomikoan oinarritzen dena, bereziki gongoil linfatikoetan (**Taula 2 eta Figura 3**).
- AJCC (*American Committee on Cancer*) eta UICC (*Union for International Cancer Control*) elkarteek sortutako TNM 2017 klasifikazioa. Ezagunena eta erabiliena (**Taula 3**).

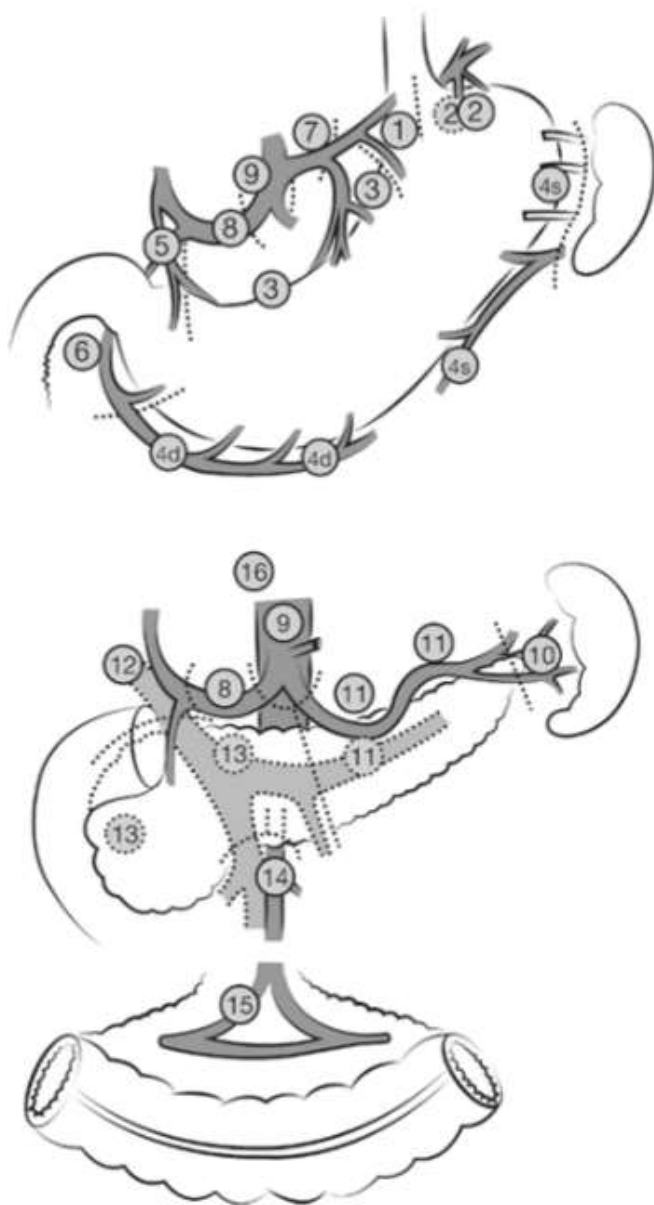
Taula 2. Sailkapen japoniarra 2. edizioa ingelesez (1998). Tumore primarioari dagokion N3 menpeko gongoil taldeak ⁸.

Tumorearen lokalizazioa	N1	N2	N3
Antroa +/- duodenoa	3, 4d, 5, 6	1, 7, 8a, 9, 11p, 12a, 14v	4sb, 8p, 12b, 12p, 13, 16a2, 16b1
Antroa +/- gorputza	1, 3, 4sb, 5, 6	7, 8a, 9, 11p, 12a	2, 4sa, 8p, 10, 11d, 12p, 13, 14v, 16a2, 16b1
Gorputza +/- fundusa +/- kardiassa	1-6	7, 8a, 9-11, 12a	8p, 12b, 12p, 14v, 16a2, 16b1, 19, 20
Fundusa +/- kardiassa	1-3, 4sa, 4sb	4d, 7, 8a, 9-11	5, 6, 8p, 12, 16a2, 16b, 19, 20
Linitis plastikoa	1-6	7, 8a, 9-11, 12a, 14v	8p, 12b, 12p, 16b2, 19, 20

Taula 3. TNM estadiatzea 7. edizioa 2009 (AJCC/UICC) ⁸.

	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3a (7-15)	N3b (>16)
T1 Mukosa/submukosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB
T2 Muskularis propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA
T3 Subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T4a Serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC
T4b Inguruko organoak	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC

Figura 3. Neoplasia gastrikoari dagozkion gongoil taldeak 4.



Nivel 1:

1. Cardiales derechos
2. Cardiales izquierdos
3. Curvatura menor
4. Curvatura mayor
5. Suprapilóricos
6. Infrapilóricos

Nivel 2:

7. Arteria coronaria (gástrica izquierda)
8. Arteria hepática común
9. Tronco celiaco
10. Hilio esplénico
11. Arteria esplénica

Nivel 3 y 4 (M):

12. Hilio hepático
13. Retroduodenales
14. Raíz del mesenterio
15. Arteria cólica media
16. Paraórticos

Bi metodoen sinplifikazio eta estandarizazioa biltzea da helburua, nahiz eta gaur egunean ez diren %100 estrapolableak ⁸.

1.5.2.1 Bario estudioa

Barioak ultzera infiltranteak eta urdaileko minbizi goiztiarrak ezagutu ditzake. Kontrara, %50 inguruko faltsu negatiboak ematen ditu, sentsibilitatea %14 baino gutxiagoa duelako. Honek atzerapausua suposatzen du. Hori dela eta, endoskopia teknika erabiliagoa da.

Barioa adierazita dagoen kasu bakarra, urdaileko minbizi difusoak eragin dezakeen linitis plastikoan da, irudi endoskopikoak sarritan ez duelako patologikotzat antzematen ⁵.

1.5.2.2 Eskaner abdominopelbikoa

Prozedura ez inbasibo erabiliena da neoplasien arloan, izan ere tumoreak daukan inbasioaren gaineko informazioa ematen digu. Hala ere, 5mm baino gutxiagoko masak ez ditu detektatzen, %20-30eko faltsu negatiboak emanez. Gainera, ez da hain espezifikoa tumore primarioari dagokionez.

Gongoil linfatikoen kaltea definitzeko badaude mugak baita. Hots, 0,8cm baino gutxiagoko masak ez dira azaleratzen. Are gehiago, faltsu positiboak detektatu ohi dira, infiltraziorik gabeko hantura gongoilak alegia.

Sentsibilitate eta espezifizitatea, %65 eta %97 dira hurrenez-hurren ⁵.

1.5.2.3 Ekoendoskopia edo ultrasonografia endoskopikoa (EUS)

Nahiz eta inbasiboa izan (konplikazioak %0,3) tumore primarioa deskribatzeko erabiltzen den teknika da, ez ordea gongoilen kaltea detektatzeko. Beraz, inbasio metastasikorik ez duten pazienteen susmoan burutzen den lehendabiziko teknika da.

Sentsibilitate eta espezifizitatea %83 eta %67, hurrenez-hurren ⁵.

1.5.2.4 PET (*Positron Emission Tomography*)

Erabilgarria da gaiztoak diren tumoreetan (pazienteen %10ean metastasi ezkutuak azaleratu izan ditu), baina ez dauka inolako indarrik tratamendua ezartzerako orduan, faltsu positibo asko ematen baititu. Gainera, difuso motatakoak ez dira ¹⁸F-fluorodeoxiglukosa (18-FDG) kaptatzeko gai.

Sentsibilitatea %50eko da ⁵.

1.5.2.5 Torax erradiografia

Erabilgarritasuna murrizta da. Hala ere, kirurgia aurrean nahitaezko prozedura da ⁵.

1.5.2.6 Serologia

Serologiak daukan sentsibilitate bai espezifikotasuna ez da nahikoa diagnostiko teknikatzat hartzeko. Egia da ordea, markatzaile serologiko batzuk areagotzen direla minbizi mota honetan. Besteak beste, antigeno kartzinobenbrionarioa (CEA), CA 125 glikoproteina antigenoa, CA 19-9 (karbohidrato antigenoa 19-9) eta 72-4 minbizi antigenoa (CA 72-4). Alfa fetoproteina ere areagotzen dela ikusi izan da kasu batzuetan. Azken hauek pronostiko okerragoa daukate.

Screening metodo bezala definitu izan da ere pepsinogeno II/pepsinogeno I ratioa, areagotu eta gutxitzen baitira hurrenez-hurren. Baina ez dago demostratua sentsibilitate eta espezifitate nahikoa dutenik diagnostikorako ⁵.

1.5.2.7 Laparoskopioa

Teknikarik inbasiboena da, baina sentsible eta espezifikoa, zuzenean ikus daitekelako kaltea baldin eta badago. Faltsu negatiboak eman ditzake %20-30ean.

Erabilgarria da metastasiak edota peritoneoko kartzinomatosisia susmatzen den norbanakoetan, laparotomia ekiditearen helburuarekin. Biopsia ahalbidetzen du ⁵.

1.5.2.8 Teknika gehigarriak

Aszitisa egotekotan, likidoaren analisi zitologiko eta biokimikoa adierazita dago. Zitologia positiboak peritoneoaren porrota adierazten du ⁵.

1.6 TRATAMENDUA

1.6.1 Kirurgia aurreko ebaluazioa

Estadiatze klinikoan, garrantzitsua izango da tumorearen erreskabilitatea. Esklusio kriterio zehatzak dira: urruneko metastasiak bai eta inbasio baskularra. Besteak beste, aorta, arteria hepaticoa, enbor zeliakoa edota arteria espleniko proximala. Erasan distala ez da ezaugarri baztertzaila bezala kontsideratzen. Gongoil linfatikoak esklusio kriterio dira bi egoeratan:

- Arearen buruan bulky masa lokalizatzen bada. Izan ere, Whipple prozedura beharrezkoa izango da metastasi ezkutuen arriskuarekin.
- Gongoil linfatikoak badaude arearekiko eretroperitonealki zein azpitik, aorto-kaban, mediastinoan edo porta hepaticean. Gune kirurgikotik at daudela kontsideratzen da.

Horrez gain, linitis plastikoa ezaugarri baztertzailatzat hartzen dute askok. Izan ere, pazienteen erdiak metastasiak aurkezten dituzte, peritoneo barrunbekoak bereziki, diagnostikoa egiterakoan; bai eta erasan nodala.

Kontrara, inbasio lokoerregionala daukaten pazienteak sendagarriak kontsideratzen dira hasiera batean. Submukosaren inbasioa eta inbasio nodala duten pazienteak ordea, balorazioa multidiziplinarra ezinbestekoa dute ⁹.

Aintzat hartu behar da ere pazientearen operabilitatea komorbilitateei erreparatuz ⁴.

1.6.2 Tratamendu kirurgikoa

Tratamendu kirurgikoaz gain, bada erresezio endoskopikoa mukosako lesioetara mugatua dena (REM edo *Resección endoscópica mucosa*, DSE edo *Dissección submucosa endoscópica*) eta Asiako ekialdean erabilia dena diagnostiko goiztiarren tasa altuak direla eta. Hala ere, gastrektomia urdail minbiziaren oinarri da lokalki aurreratuetan.

Gastrektomia totala urdaileko minbizi proximaletan egin ohi da, goiko herenean, bai eta lotura esofagogastrikoko tumoreetan. Linitis plastikoak, berauk duen joeragatik gastrektomia totala suposatzen du.

Gastrektomia partziala edo subtotala ostera, distaletan edo beheko bi hereneko lesioetan gauzatzen da, 6-8cmko marginak utziz distaletan eta 3-5cm intestinaletan, hurrenez-hurren. Gastrektomia subtotala indikaturik dagoen kasuetan, gastrektomia totala burutzeak ez dauka onura estatistikoki esanguratsurik berrerritze lokalei dagokienez. Gainera, estatistikoki frogatu da konplikazioak urriagoak direla epe luzean.

Anastomosirako tekniken artean Billroth I (gastroduodenostomia), Billroth II (alboko gastrojejunostomia) eta Y de Roux motako gastrojejunostomia teknikak daude. Azken hau da erabiliena gaur egun, konplikazio gutxien dituen teknika izanik, emaitza onenak edukiz epe luzera ⁴.

1.6.2.1 Linfadenektomia

Urdaila ez ezik, gongoil linfatiko patologikoen erresekzioa ere gauzatu behar da. **(Taula 4 eta 5).**

- D1 linfadenektomia. Gongoil perigastrikoen diseekzioari deritzo.
- D2 edo hedatutako linfadenektomia. Exeresia gongoil hepatiko, ezkerreko gastriko, enbor zeliako, arteria espleniko eta hilio esplenikora zabaltzen da.
- D3 edo superhedatutako linfadenektomia. Porta hepatis eta gongoil periaortikoak barnebiltzen ditu D2 linfadenektomiari gehituz.

Taula 4. 2010. urteko japoniar sailkapena. Linfadenektomia D1, D2 gastrektomia motaren arabera ⁸.

Gastrektomia mota	D1	D1+	D2
Distala	1, 3, 5, 4sb, 4d, 6, 7	(D1) + 8a, 9	(D1) + 8a, 9, 11p, 12a
Totala	1-7	(D1) + 8a, 9, 11p	(D1) + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a,

Taula 5. 2010. urteko japoniar sailkapenak tratamenduan dituen gomendioak (3. Edizioa) ⁸.

	N0	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3 (>7)
T1a	ESD (desberdindua, <2cm)	D1 + 8a, 9 (<2 cm), D2 (>2,1 cm)	D2	D2
T1b	D1 (desberdindua, <1,5 cm) D1 + 8a, 9	D1 + 8a, 9 (<2 cm), D2 (>2,1 cm)	D2	D2
T2	D2	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea
T3	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea
T4a	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea	D2 + KT adjuvantea
T4b	D2 + KT adjuvantea + erresekable konbinatua	D2 + KT adjuvantea + erresekable konbinatua	D2 + KT adjuvantea + erresekable konbinatua	D2 + KT adjuvantea + erresekable konbinatua

Harira, D3 linfadenektomia ez da burutzen. Hots, 2015. Urtean Cochranek egindako JCOG entseguaren inguruko analisiaren arabera, D3 linfadenektomiak ez dauka biziraupenean onura esanguratsurik. Gainera, zazpi aldiz areagotzen du heriotza. Bestalde, D2 linfadenektomiak D1 prozedurarekin alderatuz, ez dauka ezberdintasun estatistikoki esanguratsurik biziraupen orokor eta gaixotasunik gabeko biziraupenean. Bai ordea, biziraupen gaixotasun espezifikoki dagokionean. Hala ere, hilkortasun tasak nabarmen altuagoak dira ⁹.

Prozedura oro laparoskopiaz burutzeko aukera dago. Nahiz eta epe laburrean klinikoki onurak erakutsi morbiditateak %10ean jaitsiz ⁴, epe luzean ez dago ebidentziazko daturik ⁹.

1.6.3 Terapia neoadjubante eta adjubantea

Nahiz eta kirurgia bere onean tratamendurik eta garrantzitsuena izan, bereziki pazienteek inbasio nodala dutenean hankamotz geratzen den tratamendua da.

Adjubantzia kimioerradioterapikoa aukeretako bat da, Mc Donald eskemak dioenaren arabera (AEB). Are gehiago, badira Mc Donald eskema, kimioterapia tratamendu intentsiboago batekin konparatu dituztenak. Tratamendu adjubante kimioterapiko soilari dagokionean, erradioterapiarik gabe, aipatzekoa da Asian emaitza esanguratsuagoak lortu direla mendebaldearekin konparatuz. Bada ARTIST ikerketa, zeinak kimioerradioterapia postoperatorioa kimioterapia soilarekin konparatzen duena. Emaitzen arabera erradioterapiak ez dauka esangura nabarmenik adjubantzian ⁴.

Hala ere, erresekabilitate (R0) eta kirurgiako konplikazioak gutxitzeko eta erresekabilitate tasak hobetzeko mikrometastasiaren tratamendu goiztiarrari dagokionean, neoadjubantzia kimioterapiko eta ondorengo kimioterapia burutzen ari da gaur egunean, MAGIC eskema terapeutikoa jarraituz (Europa) ¹⁰. Besteak beste, tumore erresekableak dituztenengan helburu sendagarriekin. Hala ere, kimioterapiaren erabilera ez dago guztiz bermatua, paziente askorengan ez delako tratamendua burutzea lortzen. Gauzak horrela, gaur egunean burutzen ari diren ikerketa askok, FLOT ¹¹ edo FNCLCC/FFCD besteak beste (MRC OE05 lotura esofagogastrikoan ¹²), tratamenduaren betearaztearen areagotzearekin batera, biziraupenean dituzten onurak azaleratzen dihardute, kimioterapikoen eskema berriak konbinatuz. Are gehiago, immunoterapiaren erabilera ikertu izan da, ST03 ikerketan besteak beste ¹³. Erradioterapiak neoadjubantzia kimioterapikoan dituen onurak ere ikertu dira: TOPGEAR estudioa erradioterapia perioperatorioari dagokionean eta CRITCS estudioa erradioterapia postoperatorioa erabiliz. TOPGEAR estudioan oinarrituz, CROSS eta POET ikerketak daude, emaitza estatistikoki esanguratsurik gabe ⁴ (**Taula 6 eta 7**).

1.6.4 Pronostikoa

Estadiatze, histologia, kirurgia, adina eta sexuaren baitan dago. Dena den, terapia neoadjubantea eta D2 linfadenektomia jasan dutenengan batz-batzeko biziraupena 7,6 urtetakoa dela kalkulatu izan da.

Metastasien maneia eta duen zeresana indibidualizatua izan ohi da. Hauek ohikoak dira diagnostikoan, %40 lokoerregionalak eta %60 urrunekoak izanik, gibel eta peritoneoan bereziki ⁹.

Errekurrentziak lokoerregionalak izanen dira lehendabiziko 3 urteetan, gune anastomotikoetan batik bat ⁴.

Taula 6. III. Fasean dauden ikerketa nagusiak ⁴.

Ikerketa	Estrategia	Gune geografikoa	Erregistro zenbakia	Aldagai estandarra	Aldagai esperimentalak	N
CRITICS II	Perioperatorioa	Holanda	NCT00407186	ECC perioperatorioa	ECC-KIR-RT CC	788
TOPGEAR	Neoadjubantzia	Europa	NCT01924819	ECF perioperatorioa	ECF-RT 5FU-KIR-ECF	752
ARTIST II	Adjubantzia	Hego korea	NTC01761461	KIR-S1	-SOX -SOX-RT S1	1000

KIR: kirurgia; KT: kimioterapia; RT: erradioterapia; 5FU: 5-fluorourazilo CC: zisplatino, kapezitabina; ECC: epirrubizina, zisplatino, kapezitabina; ECF: epirrubizina, zisplatino, 5-fluorourazilo; SOX: S1, oxaliplatino; CDDP: zisplatino; XELOX: oxaliplatino, kapezitabina; Bev: bebazumab; CF: zisplatino, 5-fluorourazilo; FLOT: dozetaxel, oxaliplatino, leukoborin, 5-fluorourazilo; FOLFIRI: irinotekan, leukoborin, fluorourazilo; DP: dozetaxel, zisplatino; LV: leukoborin.

Taula 7. Adenokartzinoma gastrikoaren inguruko ikerketa nagusiak 4. Osotua ¹³.

Ikerketa	Estrategia	Gune geografikoa	Urtea	Aldagaiak	Kirurgia	Eskema	Pazienteak	Biziraupen orokorra	P
INT 0116 (SWOG)	Adjubantzia	AEB	2001	KIR-KTRT vs. KIR	%10 D2	5FU-RT	281	%50 3 urtera	0,005
							275	%41 3 urtera	
ACTS-GC	Adjubantzia	Japonia	2007	KIR-KT vs. KIR	D2	S1 aho-bidezkoa	529	%72 5 urtera	Esanguratsua
							530	%61 5 urtera	
ITACA-S	Adjubantzia	Italia	2005-2009	KIR-KT vs. KIR-KT	-	FOLFIRI- DP 5FU / LV	562	%51 5 urtera	0,87
							538	%51 5 urtera	
CALGB 80101	Adjubantzia	AEB	2011	KIR-KTRT vs. KIR-KTRT	-	ECF / 5FU-RT 5FU-RT	266	%52 3 urtera	0,8
							280	%50 3 urtera	
CLASSIC	Adjubantzia	Hego korea	2012	KIR-KT vs. KIR	D2	XELOX	520	%83 3 urtera	0,049
							515	%78 3 urtera	
ARTIST	Adjubantzia	Hego korea	2012	KIR-KTRT vs. KIR-KT	D2	CDDP-kapezitabina	203	%74 3 urtera*	0,08
							228	%78 3 urtera*	

Ikerketa	Estrategia	Gune geografikoa	Urtea	Aldagaiak	Kirurgia	Eskema	Pazienteak	Biziraupen orokorra	P
MAGIC	Perioperatorioa	Erresuma batua	2006	KT-KIR-KT vs. KIR	%43 D2	ECF	250 253	%36 5 urtera %25 5 urtera	<0,001
ACCORD07/FFCD	Perioperatorioa	Frantzia	2011	KT-KIR-KT vs. KIR	D2 gomendatua	CDDP-5FU	113 111	%38 5 urtera %24 5 urtera	0,003
MRC OEO-5	Perioperatorioa	Erresuma Batua	2005-2011	KT-KIR vs. KT-KIR	-	ECF CF	446 451	%39 3 urtera %42 3 urtera	0,3
CRITICS	Perioperatorioa	Holanda	2007-2015	KT-KIR-KT vs. KT-KIR-KTRT	-	ECC ECC-RT	393 395	%41 5 urtera %41 5 urtera	0,99
FLOT4	Perioperatorioa	Alemania	2016	KT-KIR-KT vs. KT-KIR-KT	-	ECF FLOT	360 356	%48 3 urtera %57 3 urtera	0,012
ST03	Perioperatorioa	Erresuma Batua	2017	KT-KIR-KT vs. KTInmunoT-KIR-KTInmunoT	-	ECF ECF-Bev	533 530	%50 3 urtera %48 3 urtera	0,36

KIR: kirurgia; KT: kimioterapia; RT: erradioterapia; 5FU: 5-fluorourazilo CC: zisplatino, kapezitabina; ECC: epirrubizina, zisplatino, kapezitabina; ECF: epirrubizina, zisplatino, 5-fluorourazilo; SOX: S1, oxaliplatino; CDDP: zisplatino; XELOX: oxaliplatino, kapezitabina; Bev: bebazimumab; CF: zisplatino, 5-fluorourazilo; FLOT: dozetaxel, oxaliplatino, leukoborin, 5-fluorourazilo; FOLFIRI: irinotekan, leukoborin, fluorourazilo; DP: dozetaxel, zisplatino; LV: leukoborin; (*): gaixotasunik gabeko biziraupen orokorra.

2 HIPOTESIA ETA HELBURUAK

Jakina da minbiziaren garapenean diagnostiko goiztiarrak ondorengo maneian eragina duela. Hots, urdail minbiziaren diagnostikoan mendebaldean diagnostikatutako gaixoengan inbasio lokoerregionala egon ohi da %88 kasuetan, ekialdeko %22 kasuekin konparatuz. Izan ere, Asian diagnostiko goiztiarra burutzeko joera dago. Horrek, pazientearen pronostikoa erabat aldatzen du estadio aurreratuetan kirurgia eskas geratuz tratamendu sendagarria burutzerako orduan.

Halaber, 2006.urtean argitaraturiko MAGIC eskema terapeutikoak (AEB), lokalki aurreraturiko urdaileko minbizietan, biziraupenean aurrerapausua suposatu izan du ($p < 0,001$). Honek, ECF eskema kimioterapikoa (epirrubizina, zisplatino eta fluorouraziloa) planteatzen du perioperatorio zein postoperatorioan, 3 ziklotan, 5 urtetarako biziraupena %15ean areagotuz ¹⁰.

Harira, ikerketa honen helburua berau frogatzea da. Horrela, Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean MAGIC eskema jarraituz trataturiko lehendabiziko urdaileko minbizien biziraupenean lortutako emaitzak ikertu eta konparatu egin dira.

3 MATERIALA ETA METODOLOGIA

3.1 PARTEHARTZAILEAK

Pazienteen datu klinikoak baimen etikoarekin maneiatu dira, nazioarteko EURECCA (*European Registry of Cancer Care*) urdail eta hestegorriko minbiziaren tratamendua jasan duten gaixoen erregistroaren gain. Gaixoen baimen informatuak artxibaturik daude (**Anexo I**).

Ikerketan, 2010 eta 2014 urte bitartean Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean izan diren 223 urdaileko minbizi aztertu dira. Ikertu diren kasuetatik, 149 lokalki aurreratuak izan dira eta beraz, helburu sendagarriekin tratatuak. Hauetatik 16 pazientek tratamendu perioperatorioa jaso dute (MAGIC). Gainontzekoek, bestelako eskema terapeutikoak jarraitu dituzte kimioterapia edota kimioerradioterapia (Mc Donald) adjuvantean oinarrituak.

Inklusio irizpideak jarraituz, lokalki aurreratutzat jo izan den kasuetako bat, kirurgia aurreko garapen tumoralagatik, eskematik at geratu da (**Figura 4**).

Ikerketa erretrospektibo, deskriptiboa edo behaketazkoa burutu da lokalki aurreratutako urdail minbiziengan, hurrengo inklusio irizpideak kontutan hartuz: 70 urte baino gutxiagoko norbanakoak izatea estadio lokalki aurreratuarekin, T3 edo estadio aurreratuagoak edota N+. Diagnostiko klinikoa endoskopia bidez burutu da. Estadiatze aurre kirurgikoari dagokionez, pazienteen T klinikoa ekoendoskopia bidez sailkatua izan da eta N klinikoa ostera, TAC abdomino-pelbikoa erabilia. Are gehiago, pazienteek ¹⁸FDG-PET froga jaso dute bigarren mailako diagnostiko bezala. Irudi erradiologikoak espezialistaren baloraziopean daude. Estadio IV edota helburu paliatiboak izan dituztenak deuseztatuak izan dira. Zitologia peritoneala ere baloratu da.

Are gehiago, *Helicobacter pylori*aren despistajea aintzat hartu da gastritis kronikoaren aurrekari bezala.

Markatzaile tumoralak (CA19, 9 eta CEA) eta immunologikoak (HER2) aztertuak izan dira, datu gehigarri bezala.

Gauzak horrela, ikerketa deskribatzailea gauzatu da neoadjubantzia kasuetan, bai eta ikerketa konparatiboa berauen eta tratamendu perioperatorioa jaso ez dutenen artekoa, jasotako kasu eta kontrolen datu basea oinarritzat hartuz.

3.2 TRATAMENDUA

Tratamendu kimioterapikoa EOX eskeman oinarritu da: epirrubizina 50 mg/m² bena barnetik 1.egunean, oxaliplatino 130 mg/m² bena barnetik 1.egunean (2 orduko infusioak) eta aho bidezko kapezitabina 625 mg/m² 12 orduro 21 egunetan errepikatuz. 3 ziklo dagozkie pazienteei kirurgia aurretik zein ostean, 6 asteetako tartearekin. Aipatzekoa da, MAGIC oinarritzko eskemak ECF (epirrubizina, zisplatino, fluorourazilo) terapia kimioterapikoa deskribatzen duela tratamendutzat, aitzitik, EOX zein ECX (epirrubizina, zisplatino, kapezitabina) konbinazio kimioterapikoak baliokidetzat jotzen dira ¹⁰.

Kirurgiak erradikala behar du izan tratamenduak sendagarria izateko. Hots, gastrektomia erradikala burutu da D2 linfadenektomia jarraituz posiblea izan den kasuetan, Y de Roux anastomosi berreraikitzearekin orokorrean.

HER-2 positiboa izan den kasuetan immunoterapia indikatua dago. Ez da konparaketarik burutu.

3.3 EMAITZEN EBALUAZIOA

Pazienteen komorbilitateak aztertu izan dira, besteak beste hurrengo kriterioak sailkatuz: sexua, ASA sailkapena (*American Society of Anesthesiologists*), ohitura toxikoak eta aurrekari familiar zein pertsonalak.

Tumorearen aldaera histologikoaren sailkapenerako Lauren sailkapena ez ezik, OMS sailkapena ere jarraitu izan da 2 kategoriatan sailkatua: zelula ongi diferentziatuak, papilarrak barnebilduz; erdi diferentziaturiko adenokartzinoma tubularrak, gaizki diferentziaturiko adenokartzinoma tubularrak, “eraztun itxurako zeluladun” minbizia eta adenokartzinoma muzinotsua. Linitis plastikoa diagnostikaturiko kasuak aipatzen dira.

Estadiatzea AJCC eta UICC elkarteek sortutako TNM 2017 klasifikazioan oinarritu da, estadiatze klinikoa zein patologikoa kontutan hartuz.

Pazienteak jasotako tratamenduaren ondoriozko konplikazioak ere bildu dira, bai mediko zein kirurgikoak, Clavien Dindo sailkapena aintzat hartuta.

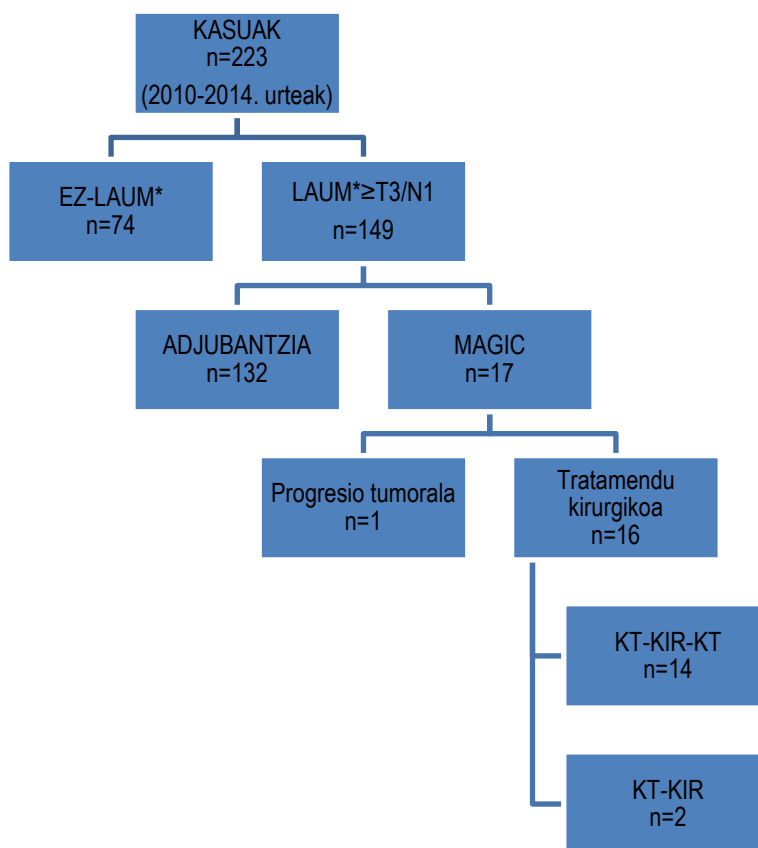
Epe luzerako emaitzei dagokienean, biziraupen orokorra eta gaixotasunik gabeko biziraupena aztertu dira. Biziraupen orokorra, tratamendu perioperatorioa jasotako lehendabiziko egunetik eta heriotza egunerarte definitzen den denbora tartea da; gaixotasunik gabeko biziraupena ostera, tratamenduaren lehendabiziko egunetik berrerritze egunerarte.

Gaixotasunaren erregresioaren balorazioa TAC torako-abdomino-pelbikoz burutu da.

3.4 ANALISI MOTA

Aldagai kategorikoak frekuentzia eta portzentaien bitartez adierazi dira eta aldagai jarraituak bataz-besteko eta desbiderapen estandarren bitartez. Biziraupenak Kaplan-Meier metodoaren bitartez aztertu dira eta hauengan aldagai ezberdinek duten eragina Log Rank testaren bidez. Horretarako, SPSS vs 23.0 programa estatistikoa erabili da.

Figura 4. Partehartzaileen aukeraketa metodoa.



*LAUM: Lokalki aurreraturiko urdail minbizia; KT: kimioterapia; KIR: Kirurgia.

4 EMAITZAK

Helburu sendagarriekin 223 paziente operatu dira ikerketa denbora tartean, 149 lokalki aurreratuak izanda, %66,8. Inklusio irizpideak jarraituz, 149 norbanakoetatik 16 pazienteek jaso dute MAGIC eskema terapeutikoa, %10,7ak alegia; aztertu izan direnen %68,8 gizonezkoak izanda eta %31,3 emakumezkoak. Batz-beste adina $61,6 \pm 7$ urte izan da.

Ikertutako paziente biren diagnostiko klinikoa metastasikoa izan da (EIV), bietan kartzinomatosi peritonealaren kontestuan. Bietako batek, nahiz eta tratamendu preoperatoria jaso, progresio tumoral delat eta ez du ebakuntzarik jaso. Bestea ordea, tratamendu preoperatorioarekiko erantzun egokiagatik, lokalki aurreratutzat jo da helburu sendagarriekin tratatuz.

4.1 IKERKETA DESKRIBATZAILEA

4.1.1 Populazioaren ezaugarriak

Komorbilitatei dagokienez, gaixotasun arinak izan dira aurrekarietan nabari (ASA II %62,5), bihotz-birikako gaixotasunak gutxiengo batzuk izanda, %18,8 eta %6,3 hurrenez-hurren. Hala eta guztiz ere, ohitura toxikoen kontsumoa prebalentzia izan da, tabakoa izanda alkoholaren aurrean kontsumituena, %87,5eko prebalentzia %50 aurrean.

Ikertutako kasu guztiak esporadikoak izan dira, dispepsia izanik azalerrate sintomarik eta errepikatuena (%81,3). %25 norbanakoetan minbiziaren aurrekari familiarak antzeman dira.

*Helicobacter pylori*aren presentzia %12,5 kasuetan baieztatu da, eta gastritis kronikoa %43,8 norbanakoetan, bere garrantzia edukiz neoplasia gastrikoaren garapenean.

4.1.2 Kirurgia aurreko balorazioa

Aztertutako pazienteetan, tumore primarioa adenokartzinoma izan da %75 norbanakoetan, gorputzeko lokalizazioa gailenduta (%56,3). Ikertutakoen artean, 3 pazienteek difuso motako sailkapena izan dute, norbanako batengan linitis plastikoa diagnostikatuz.

HER2 pazienteen %12,5 izan da positiboa.

4.1.3 Emaidza kirurgikoak

Gastrektomia totala pazienteen % 60 batean gauzatu da D2 linfadenektomia gehigarriarekin pazienteen erdian (gainontzekoetan D1+). Anastomosi berreraikitzailea Y de Roux motatakoa izan da paziente oroengana.

Programaturiko kirurgiak izan dira denak, %26,7 laparoskopiaz burutuz. Hauetatik hiruk konbertzio laparoskopikoa jasan dute.

4.1.4 Konplikazio kirurgikoak

Konplikazio medikoak %33,3 pazienteengan eman dira, birika-bihotz alterazioak izanik portzentai altu batean (%20).

Konplikazio kirurgikoak ostera, prebalenteagoak izan dira, %60: 4 deshidentzia kirurgiko, 5 zauri infektatu, sakoneko infekzio larri bat eta estenosi bat, besteak beste. Hauetatik, norbanako batek konplikazioen maneiu kirurgikoa behar izan du (Clavien Dindo IIIb). Are gehiago, lau pazientek, bigarrenengo ebakuntza kirurgikoa behar izan dute, eta beste batek ZIUn (Zaintza Intentsiboko Unitatea) ingresoa jasan du (Clavien Dindo IV) erasan organikoarekin. Ez da alabaina ospitale barneko exitusik agertu (Clavien Dindo V).

4.1.5 Kirurgia osteko balorazioa

Pieza kirurgikoaren diagnostiko anatomopatologikoari dagokionean, Lauren sailkapena jarraituz %66,7 adenokartzinoma intestinal modura sailkatu dira, gehiengoa tubular motatakoa izanik (%33,3) OMS arabera. Adenokartzinoma difusoa ostera, 5 norbanakorengana diagnostikatu da.

Bi pazienteengan ertz anastomotikoak positiboak izan dira.

4.1.6 Kimioterapiak eragindako ondorioak

Neoadjuntziari dagokionez, erregresio totala hiru pazienteetan lortu da eta pazienteen erdian bederen (%56,25) erregresio partziala. Aipatzekoa da, paziente batek, toxizitatea dela eta, ez duela tratamendu perioperatorioa osorik bete eta beste bi gaixok konplikazioen ondorioz (%12,5), ez dutela tratamendua betearazi.

Adjubantziari dagokionean, kimioterapia ez ezik (%93,8), kimioerradioterapia ere gauzatu izan da norbanako batean. Are gehiago, paziente guztiek ez dute eskema kimioterapiko berdina jarraitu.

Pazienteen erdiak berreritzea pairatu dute.

Gauzak horrela, ikerturiko pazienteen %43,8 bizirik diraute gaur egunean gaixotasunik gabe (**Taula 8**).

4.1.7 Epe luzera emaitzak: biziraupen orokorra eta gaixotasunik gabeko biziraupena

Aipatutakoa kontutan hartuta, 46 hilabeteetako jarraipen epe batekin, lortutako biziraupen mediana 42 hilabetekoa izan da (%95 KI 5-80). Are gehiago, %85,7; %56,5 eta %50 biziraupen portzentaiekin 1, 3 eta 5 urtera hurrenez-hurren (**Figura 5**). Intestinal motatako tumoreen batz besteko biziraupena 64 hilabetekoa izan da (%95 KI 32-96), difusoez izandako 27 hilabeteekin konparatuz (%95 KI 23-63) (ez esanguratsua) (**Figura 6**).

Gaixotasunik gabeko biziraupenari dagokionez gainera, %81,8; %56,3 eta %50 biziraupen portzentaia lortu dira hurrenez-hurren 1, 2 eta 3 urtera (**Figura 7**).

Taula 8. Ikertutako pazienteen ezaugarriak.

Pazienteak	Adina	Sexua	ASA	cTNM	KIR mota	pTNM	KT	Konplikazioak	Clavien Dindo	Exitus	BO
1	53	E	I	>T3/N1	Total	T4bN3bM0	XELOX	-	-	Neoplasia	20
2	60	G	III	>T3/N1	Subtotal	T3N1M0	EOX	-	-	Neoplasia	22
3	65	G	II	>T3/N1	Total	T4aN1M0	EOX	MED + KIR	IIIa	Neoplasia	13
4	73	E	III	>T3/N1	Subtotal	T3N1M0	EOX	MED	II	Neoplasia	29
5	60	G	II	>T3/N1	Total	T3N1M0	CAPOX	KIR	IIIa	-	50
6	65	G	II	>T3/N1	Total	T3N3bM0	EOX	MED + KIR	II	Letalis	64
7	60	G	II	>T3/N1	Total	T3N1M0	EOX	MED + KIR	IIIb	-	64
8	61	G	II	>T3/N1	Total	T3N3M0	EOX	KIR	IIIa	Neoplasia	42
9	55	G	II	>T3/N1	Subtotal	T3N1M0	EOX	KIR	II	-	87
10	64	G	III	>T3/N1	Total	T3N0M0	CDDP-P	-	IIIa	-	69
11	73	G	II	>T3/N1	Total	T2N0M0	EOX	KIR	IVa	-	65
12	55	E	III	>T3/N1	Esofagektomia	T3N1M0	-	KIR	IIIa	-	63
13	68	E	II	>T3/N1	Total	T4aN3M0	EOX	-	-	Neoplasia	27
14	66	G	III	M1	Subtotal	T3N3M0	CDDP-5FU	MED + KIR	II	Neoplasia	10
15	51	E	II	>T3/N1	Subtotal	T3N0M0	EOX	-	-	-	56
16	53	G	II	M1	EZ	T3N1M1	-	-	-	Neoplasia	6

KIR: kirurgia; KT: kimioterapia; BO: biziraupen orokorra (hilabeteetan); MED: medikoak; E: emakumezkoa; G: gizonezkoa; XELOX: oxaliplatino, kapezitabina; EOX: epirrubizina, zisplatino, fluorourazilo; CAPOX: kapazitabina, oxaliplatino; CDDP: zisplatino; 5FU: 5-fluorourazilo; P: paklitaxel.

global y precisa del diagnóstico, tratamiento y evolución de las personas tratadas y así elaborar planes racionales de mejora.

Su participación en el **Registro EURECCA**, consiste tan solo en la cesión de los datos de su historia clínica relacionados con su patología oncológica. Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

La información en el registro estará codificada, de manera que no se incluya información que pueda identificarle. Tanto el Centro como el Promotor son responsables del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir la normativa legal sobre la confidencialidad de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) y el nuevo.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (HIP)

Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de datos (RGPD).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud.

Se le informa de que sus datos personales serán tratados por Osakidetza - Servicio Vasco de Salud. Se le solicita también su consentimiento para la realización de este proyecto de investigación conforme a las exigencias del Reglamento Europeo 2016/679 de Protección de Datos y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal. Se le informa de que tiene derecho de acceso, rectificación, supresión de sus datos, y la limitación u oposición a su tratamiento. Además, podrá ampliar información en materia de protección de datos en la siguiente dirección web: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/protecciondatos>. Con base en las explicaciones previas se solicita su consentimiento para el tratamiento de sus datos personales para los fines anteriormente indicados. No obstante, si tiene cualquier duda al respecto podrá trasladarla al investigador principal del estudio.

Recordarle que puede presentar quejas, si así lo cree necesario, frente a la autoridad de protección de datos pertinente, que en Euskadi es la Agencia Vasca de Protección de Datos. Encontrará los datos de contacto de la Agencia en <http://www.avpd.euskadi.eus>

Ante cualquier duda o aclaración, puede ponerse en contacto con el Investigador responsable del estudio, el Dr/a. AINGERU SARRIUGARTE LASARTE a través del teléfono: 946002209 en horario de lunes a viernes de 8:00-15:00

CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI)

Yo, (nombre y apellidos del participante):

.....

He leído la Hoja de Información al Paciente (HIP) que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

.....

Comprendo que:

Mi participación es voluntaria.

Que no supone ningún beneficio directo.

Que la información obtenida de este estudio es confidencial.

Puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado (CI).

Presto libremente mi conformidad para participar en el Registro EURECCA a fecha:

_____ de _____ del 20 ____ .

Firma del **participante**:

Firma del **investigador**: