

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Kirurgiaren konplikazioen eragina urdaileko minbiziaren pronostikoan

Biziraupen globalaren aldagai anitzeko analisia ikerketa erretrospektibo  
unizentrikoan

Egilea /Autor:

Leire Zallo Gómez

Zuzendaria / Director/a:

Aingeru Sarriugarte Lasarte

© 2021, Leire Zallo Gómez

Leioa, 2021eko apirilaren 20a / Leioa, 20 de abril de 2021

## LABURPENA

**Helburua:** Ikerketa hau gastrektomia osteko konplikazioek biziraupen globalean duten eragina aztertzeko helburuarekin egin da.

**Metodoak:** Ikerketa erretrospektibo honetan 200 paziente sartu dira, zeintzuei Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean (EEGurutzeta ESI) 2010eko urtarriletik 2014ko abendura bitartean urdaileko minbiziaren diagnostikoa izanik, asmo sendagarriko gastrektomia burutu zitzaien. Konplikazioen larritasuna sailkatzeko Clavien Dindo sailkapena erabili da, eta horren arabera konplikazioen analisi deskriptibo bat egin da. Biziraupenean zein aldagaik eragiten duten ikusteko, aldagai-anitzeko azterketa egin da.

**Emaitzak:** Ebakuntza osteko konplikazioen tasa % 47.5koa izan zen, konplikazio arinen (CV II) eta moderatu-larrien (CV III eta IV) intzidentzia tasak % 24.5 eta % 22.5 izanik, hurrenez hurren. Ebakuntza osteko lehen 120 egunetako konplikazioen ondoriozko hilkortasun tasa % 3.4koa izan zen, 120 egunen ostekoa % 0.5koa izan zen bitartean. Biziraupen globalaren aldagai anitzeko analisisian ikusi da konplikazioek hilkortasunaren gain inpaktua sortu zutela, baina batez ere, konplikazio horiek CV II edo II baino handiagoak zirenean (HR 1.61 [1.09; 2.42],  $p=0.018$ ) eta konplikazio medikoak zirenean (HR 1.89 [1.20; 2.96],  $p=0.006$ ).

**Ondorioak:** Urdaileko minbizia tratatzeko gastrektomiak morbiditate tasa altua du eta ebakuntza osteko konplikazioek modu zuzenean eragiten dute hilkortasunean.

**Hitz klabeak:** Clavien-Dindo sailkapena; konplikazioak; gastrektomia; urdail minbizia; biziraupena.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el impacto de las complicaciones postoperatorias de la gastrectomía en la supervivencia global.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye a 200 pacientes con cáncer gástrico, los cuales fueron sometidos a gastrectomía curativa en el Hospital Universitario de Cruces desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014. La gravedad de las complicaciones se ha calificado de acuerdo con la clasificación de Clavien Dindo. Se ha realizado un análisis descriptivo de las complicaciones postoperatorias, y un análisis multivariante para estudiar qué variables causan impacto en la supervivencia.

**Resultados:** La tasa de las complicaciones postoperatorias fue de 47.5 %, con una incidencia de complicaciones menores (CV II) y complicaciones mayores (CV III y IV) de 24.5 % y 22.5 %, respectivamente. La mortalidad en los 4 primeros meses fue de 3.4 %, mientras que posteriormente fue de 0.5 %. En el análisis multivariante de la supervivencia global se observó que las complicaciones influyeron en la mortalidad, pero sobre todo cuando fueron complicaciones CV II o mayores de II (HR 1.61 [1.09; 2.42],  $p=0.018$ ) y complicaciones médicas (HR 1.89 [1.20; 2.96],  $p=0.006$ ).

**Conclusiones:** La gastrectomía tiene una tasa de morbilidad elevada, y las complicaciones postoperatorias influyen directamente en la supervivencia global por cáncer.

**Palabras clave:** Clasificación Clavien-Dindo; complicaciones; gastrectomía; cáncer gástrico; supervivencia.

## ABSTRACT

**Background:** Evaluation of the impact of complications after gastrectomy on overall survival.

**Methods:** Retrospective study which includes 200 patients with gastric cancer undergoing curative gastrectomy at the University Hospital of Cruces from January 2010 to December 2014. The severity of complications has been graded in accordance with the Clavien-Dindo classification and a descriptive analysis of complications has been made based on it. A multivariate analysis has been done to identify which variables have an impact on overall survival.

**Results:** Postoperative complication rate was 47.5 %, with an incidence of minor complications (CV II) and major complications (CV III-V) of 24.5 % and 22.5 %, respectively. Mortality in the first 4 months was 3.4 %, while after that period was 0.5 %. Multivariate analysis of overall survival found that postoperative complications influenced mortality, but especially when complications were CV II or higher (HR 1.61 [1.09; 2.42], p=0.018) and medical complications (HR 1.89 [1.20; 2.96], p=0.006).

**Conclusions:** Gastrectomy has a high morbidity rate, and postoperative complications directly influence cancer related overall survival.

**Keywords:** Clavien–Dindo classification; complications; gastrectomy; gastric cancer; survival.

## AURKIBIDEA

1.	SARRERA .....	1
1.1.	EPIDEMIOLOGIA .....	1
1.2.	ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK.....	1
1.2.1.	Faktore babesleak.....	2
1.3.	SAILKAPEN ANATOMIKOA.....	3
1.4.	SAILKAPEN ANATOMOPATOLOGIKOA .....	3
1.5.	KLINIKA.....	4
1.6.	DIAGNOSTIKOA .....	5
1.6.1.	Historia klinikoa eta azterketa fisikoa.....	5
1.6.2.	Odol analisisa .....	5
1.6.3.	Endoskopia (gastroskopia).....	5
1.6.4.	Irudi bidezko frogak.....	6
1.6.5.	Anatomia patologikoa .....	6
1.7.	DISEMINAZIOA .....	6
1.7.1.	Hedapen lokala.....	6
1.7.2.	Infiltrazio linfatikoa eta diseminazio peritoneala.....	6
1.7.3.	Odol bideko diseminazioa.....	7
1.8.	ESTADIAKETA.....	7
1.9.	TRATAMENDUA.....	8
1.9.1.	Mukosaren erauzketa endoskopikoa .....	8
1.9.2.	Kirurgia .....	8
1.9.3.	Erradioterapia.....	9
1.9.4.	Kimioterapia, antigorputz monoklonalak eta immunoterapia.....	9
1.9.5.	Tratamendu paliatibo sintomatikoa.....	10
1.9.6.	Tratamendua estadioaren arabera.....	10
1.10.	KONPLIKAZIOAK.....	11
2.	HIPOTESIA ETA HELBURUAK.....	13
3.	MATERIAL ETA METODOAK .....	14
3.1.	LAGINA .....	14

3.2.	KONPLIKAZIOEN SAILKAPENA .....	15
3.3.	ANALISI ESTADISTIKOA.....	16
3.4.	JARRAIPENA .....	17
3.5.	ETIKA.....	17
4.	EMAITZAK.....	18
4.1.	EZAUGARRI KLINIKOPATOLOGIKOEN ANALISIA.....	18
4.1.1.	Laginaren analisi deskriptiboa .....	18
4.1.2.	Konplikazio mota eta larritasun mailaren analisisa .....	18
4.2.	EZAUGARRI DEMOGRAFIKO ETA KLINIKO PATOLOGIKOEN ERAGINA KONPLIKAZIOEN SORRERAN .....	21
4.3.	HILKORTASUNEAN ERAGITEN DUTEN FAKTOREEN ANALISIA .....	23
4.3.1.	Konplikazioen eragina hilkortasunean.....	23
4.3.2.	Beste faktoreen eragina hilkortasunean .....	24
5.	EZTABAIDA.....	29
6.	ONDORIOAK .....	33
7.	BIBLIOGRAFIA .....	34
8.	ERANSKINAK.....	38
8.1.	BATZORDE ETIKOAREN ONESPENA.....	38

## **1. SARRERA**

### **1.1. EPIDEMIOLOGIA**

Mundu mailan, urdaileko minbizia seigarren neoplasia arruntena da (1.03 milioi kasu berri diagnostikatzen dira urtero) eta hirugarren neoplasia hilkorrena (1 milioi kasutatik 780.000 heriotza eraginez) (1). Azken hamarkadetan, gure inguruan bai intzidentziak bai hilkortasunak beheranzko joera hartu dute, eta honen arrazoi izan daiteke arrisku faktoreak zeintzuk diren identifikatu eta horien murrizketa lortu izana (2). Hala ere, prebalentzia global eta hilkortasun altua direla eta, minbizi gastrikoak osasun arazo larria izaten jarraitzen du.

### **1.2. ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK**

Urdaileko minbiziaren intzidentzia tasak oso desberdinak dira genero eta herrialdearen arabera; izan ere, gizonezkoengan tasak bi aldiz altuagoak dira emakumezkoen tasekin alderatuz. Hala ere, azken urteetan kartzinoma difusoaren intzidentzia berdindu egin da bi generoetan. Herrialdeen intzidentzia tasei dagokienez, intzidentzia altuena Asian, Ekialdeko European eta Hego Amerikan ematen dira, Ipar Amerikan eta Afrikan tasa baxuenak ematen diren bitartean. Orokorrean adin aurreratuetan agertzen da, 7. hamarkada inguruan hain zuzen ere (3).

Eritasun multifaktoriala den legez, bere etiologia hainbat ingurumen faktorek eta faktore genetikok baldintzatzen dute. Arrisku faktore hauetako batzuk moldaezinak dira (adina eta generoa, adibidez), beste batzuk aldagarriak diren bitartean (tabakismoa eta H.Pylori infekzioa, beste batzuen artean). Kardiasean sortzen diren tumoreen (tumore proximalen) arrisku faktoreak, kardiasean sortzen ez diren tumoreen (tumore distalen) arrisku faktoreetatik bereiz ditzakegu. Amankomunean dituzten arrisku faktoreen artean ditugu adin aurreratua, gizonezkoa izatea, tabakismoa, erradiazioa eta aurrekari familiarrik izatea. Tumore proximalen arrisku faktore dira (tumore distalen arrisku faktore izan gabe) obesitatea eta urdail-hestegorriko errefluxua. Ostera, tumore distalen arrisku faktore esklusibo gisa ditugu fruta eta barazki kontsumo gutxiko dietak, janari gazituak, janari ketuak eta H.pylori

infekzioa. Era berean, aurretiko gastrektomia partziala, gastritis kroniko atrofikoa, metaplasia intestinala eta polipo adenomatosoak edota hauekin erlazionatutako sindromeen (poliposi adenomatoso familiarra, Lynch II sindromea) aurrekariak adenokartzinoma gastrikoa garatzeko probabilitatea handitzen dute.

Alde genetikoari dagokionez (4), minbizi gastriko difusoa pairatzeko predisposizio genetikoa (AG) duten familietan lerro germinalak aztertu eta E-cadherin / CDH1 mutazioak identifikatu dira. Ikerketa horien emaitzek adierazten dutenaren arabera, mutazioaren eramaile diren pertsonetan urdail minbizi izateko arrisku metatua 80 urterekin % 70ekoa da gizonen kasuan eta % 56koa emakumeen kasuan; eta mutazioaren eramaile diren emakumeek, bularreko minbizi lobularra garatzeko % 42ko arriskua dute 80 urtetara. Hala eta guztiz ere, urdaileko minbizi difusoen sindrome hereditarioaren (HDGC) irizpide klinikoak betetzen dituzten pertsona gehienek ez dute CDH1 mutazio germinalik. Gainera, CDH1 mutazioaren eramaile guztiek ez dituzte antzeko emaitza klinikoak diagnostiko-adina edo minbizi motari dagokionez, eta E-cadherina (CDH1) genea HDGCren % 40ko kasuetan soilik antzematen da, gainontzeko % 60aren diagnostiko genetikoa zein den ez dakigularik. Azken horien azalpena izan daiteke HDGCaz gain, urdaileko minbizi izateko arriskua duten beste sindrome genetiko ugari daudela, beste gene batzuekin erlazionatuta egon daitezkeenak (CTNNA1, DOT1L, FBXO24, PRSS1, MAP3K6, MSR1 eta INSR). Bestalde, analisi proteomiko eta genomikoen garapenarekin batera ikusi da HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2) minbizi gastriko aurreratuen % 20en patogenesisian inplikaturik egon daitekeela. Hori dela eta, ikerketa berriak sortu ziren molekula honi zuzendutako farmako berriek, (Trastuzumab, beste batzuen artean) paziente hauen biziraupena eta gaixotasun gabeko epea handitu dezaketen aztertzeko, emaitza oso positiboak lortuz (5).

### **1.2.1. Faktore babesleak**

Beste alde batetik, aspirina eta estatinen kontsumoak faktore babesle bezala jokatu du bai tumore proximal zein distaletan. Gainera, azken hamarkadan argitaratutako metaanalisi batek ariketa fisikoak % 21eko murrizketa erakutsi du urdaileko minbizi sortzeko arriskuan (6).



### 1.3. SAILKAPEN ANATOMIKOA

Kokapenaren arabera, urdaileko minbizia bi multzo nagusitan sailkatzen da:

-Proximala: Lotura esofagogastrikoan edo/eta kardiasean kokatzen denean.

-Distala: Fundusean, gorputzean edo/eta antroan kokatzen denean.

Hala ere, hestegorri eta urdaila batzen diren muga kokatuz gero, eta tumore handia izanez gero, zaila izan daiteke tumorea talde batean edo bestean sailkatzea. Kasu horietan, lotura esofagogastrikoan eta urdaileko lehen 5 cm-etan sortzen diren tumoreak neoplasia esofagikotzat hartzen dira, agresibitate eta portaera antzekotasunengatik (7, 8).

Kokapenaren ehunekoei dagokienez, % 25a kardiasean kokatzen da, % 20 inguru kurbatura txikian, % 3-5a kurbatura handian eta % 50a antroan.

Azken bi hamarkadetan, minbizi distalen beherakada eta proximalen igoera esanguratsua gertatu da, zein uste den Barrett-en esofagoaren igoerarekin lotuta egon daitekeela.

### 1.4. SAILKAPEN ANATOMOPATOLOGIKOA

Urdaileko minbizi guztien % 90a baino gehiago adenokartzinomak dira. Beste % 10aren barruan sartzen dira linfoma, kartzinoide erako tumorea, eta estroma tumoreak (9).

Adenokartzinomaren Lauren sailkapenaren arabera, bi talde histologiko bereizten dira (9, 10):

-Intestinala: Heste guruinen antzekoak diren egitura tubularrez osatuta dago eta bere agerpen sekuentzia honako hau da: Mukosa normala → Gastritis kroniko atrofikoa → Atrofia gastrikoa → Metaplasia intestinala → Displasia → Urdail minbizia. Azpimota hau adin berantiaragoetan agertzen da, lesio pre-neoplasikoekin, ingurumen faktore eta elikadura ohiturekin estuki erlazionatuta dago, eta mundu mailan intzidentzia murrizketa izaten ari duen arren, oraindik urdaileko minbizi tasa altuak dituzten herrialdeetan (Asiako ekialdea) mota maizena da. Zenbait ikerketetan

histologiaren eta kokapenaren arteko nolabaiteko erlazioa ikusi da, gehienetan adenokartzinoma intestinala urdail distalean kokatzen delarik (11).

-Difusoa: Intestinal motakoarekin alderatuz, ez du guruin egiturarik ez adhesio zelularrik eta urdaileko hormak infiltratzen dituzten zigilu-eraztun erako mukiz betetako zelulez osatuta dago. Intzidentzia antzekoa du mundu guztian, adin goiztiarragoan agertzen da, pronostiko okerragoarekin erlazionatzen da eta gehienetan urdail proximalean kokatzen da (11). Ingurumen eta elikadura faktoreekin lotura gutxiago du; ostera, estuki lotuta dago eragile genetikoekin, E-kadherinaren kodifikazioaz arduratzen den CDH1 genearen mutazioekin, hain zuzen ere. Afektazio difusoa urdaileko hormaren zurruntasuna eta loditzea eragin ditzake, linitis plastiko gisa ezagutzen duguna sortuz.

-Mistoa: Bi taldeetako batean sailkatu ezin denean.

## **1.5. KLINIKA**

Urdaileko minbiziaren klinika oso inespezifikoa da, eta sarritan, sintomak agertzen direnean gaixotasuna oso aurreratua dagoenaren seinale izaten da. Hori dela eta, diagnostikoa berantiarra izaten da gehienetan (III edo IV. estadioetan). Honek ondorioztat, kirurgia osteko 5 urtetarako biziraupena eta pronostikoaren okertzea dakartza (12).

Hala ere, sintomak agertzen diren kasuetan, hasierako diagnostikoan ohikoenak pisu galera eta sabeleko min iraunkorra izaten dira (13), izan ere, minbizi gastrikoa duten pazienteen % 25ak ultzera gastrikoak ditu diagnostikoaren momentuan (14). Kasu hauetan pisu galera katabolismoaren handipenagatik baino, kaloria nahikoak ez jateagatik izaten da, zeina anorexia, goragale, sabeleko min, asetasun goiztiarra edo/eta disfagiari lotuta egon daitekeen. Sabeleko mina epigastrikoa izaten da, eta gaixotasunaren hasierako estadioetan lausoa eta arina da, gaixotasunak aurrera egin ahala, konstantea eta larria bihurtzen den bitartean (12,15). Disfagia orokorrean tumore proximalekin lotuta egoten da eta goragaleak, ostera, tumore distalekin, sortzen duten oztopo eta konpresioagatik, hurrenez hurren. Anemia normozitikoaren agerpena (beste kausa guztien faltan) ere gaixotasunaren seinale izan daiteke, odoljario ezkutuak sor daitezkeelako urdaileko minbiziaren presentzian.

Sindrome paraneoplasikoak ere ager daitezke, oso ezohikoak izaten diren arren: tronboflebitis migratoria, acantosis nigricans, (besape eta iztaietan) eta Leser-Trelaten zeinua (keratosi seborreiko eta azkura).

## **1.6. DIAGNOSTIKOA**

Minbizi gastrikoaren diagnostikora heltzeko hainbat froga egiten dira, orden bat jarraituz (16):

### **1.6.1. Historia klinikoa eta azterketa fisikoa**

Lehenik eta behin, aurrekari mediko pertsonal eta familiarren bilketa, sintomen deskribapena eta azterketa fisikoa egiten dira, zeintzuek urdail minbiziaren susmoa piztu dezaketen. Hala ere, aurretik aipatu bezala, sintomak oso inespezifikoak izaten direnez, lehenengo pausu hau ez da nahikoa izaten diagnostikora heltzeko, eta froga gehiagoren beharra egoten da.

### **1.6.2. Odol analisia**

Hemogramak anemia (normozitikoa) dagoen ala ez hautemateko aukera ematen du, egotekotan hemorragia ezkutuen susmoa pizten duelarik. Baina, honek ere ez du diagnostikoa ematen.

### **1.6.3. Endoskopia (gastroskopia)**

Gaur egun aukerako teknika da, horma gastrikoaren itxura ikusteko eta horren arabera biopsiak hartzeko aukera ematen duelako eta beraz, diagnostiko ziurrera heltzeko. Hala ere, kontuan izan behar da, batzuetan neoplasiaren seinale bakarra distentsibilitate falta izan daitekeela difuso erako kartzinoma infiltrantean.

Diagnostikoa emateaz gain, tumorearen sakabanaketa aztertzeko ere balio du. Teknika endoskopikoa ekografiarekin konbinatzen denean OTA baino baliagarriagoa da T eta N baloratzeko. Gainera, PAAF egiteko ahalmena ere ematen duenez, adenopatia metastasikoen konfirmazio zitologikoa ere egin daiteke.

#### **1.6.4. Irudi bidezko frogak**

Froga erradiologiko nagusia OTA da, tumore primarioari buruzko informazioa emateaz gain, urruneko metastasiak dauden edo ez ikusteko balio duelako. Batzuetan, biopsia gidatuak egiteko ere erabiltzen da. Baina, OTA-n azterketa osagarria eskatzen duen aurkikuntzarik agertuz gero erresonantzia magnetiko nuklearra egiten da. Hestegorri-urdail-duodeno (EGD) azterketak barrio kontrastea administratu ondoren zenbait erradiografia egitean datza. Honek hestegorriaren, urdailaren eta duodenoaren barrualdea "marrazten" du eta lesioak modu argi batean hautemateko aukera ematen du, tamaina nahikoa izanez gero. Osagarri bezala PET froga egin daiteke, tumorearen aktibitate metabolikoa neurtzeko. Hala ere, urdaileko tumore guztiak ez dira metabolikoki aktiboak.

#### **1.6.5. Anatomia patologikoa**

Biopsiaren edo ale kirurgikoaren azterketa histologikoak minbizi gastrikoaren diagnostikoa baieztatzeko balio du, haren ezaugarriak aztertu eta profil molekularra zehazteko (HER2 eta mikrosatelite ezegonkortasuna (IMS)).

### **1.7. DISEMINAZIOA**

Minbizi gastrikoak hazteko eta hedatzeko hainbat eredu ditu, bat baino gehiago aldi berean eman daitekeelarik.

#### **1.7.1. Hedapen lokala**

Minbizia urdaileko geruza desberdinak inbadituz hazten da eta horma osoan zehar barneratzen denean linitis plastikoa sortzen da (11). Hurbiltasunaren bitartez ondoko organoak ere infiltra ditzake, hestegorria, gibela, barea eta heste meharra kasu.

#### **1.7.2. Infiltrazio linfatikoa eta diseminazio peritoneala**

Urdaileko adenokartzinoma gainazal peritonealetik barreiatu daiteke bertan kokatzen diren organoetanara, obarioan Krukenberg tumorea, saku peritonealean Blumer ezkutua edo adenopatia periumbilikalak (Maria Jose ahizparen nodulua) sortuz. Horrez gain, kartzinomatosi peritoneala ere sor daiteke, aszitis nabaria agertuz.

Tumoreak gongoil intrabdominal eta supraklabikularretara drainatuz gero Virchowen gongoila (ezkerraldeko adenopatia supraklabikularra) deritzona garatu dezake (17).

Hala eta guztiz ere, urdaileko minbiziaren drainatze linfatikoaren ibilbidea aurreikustea oso zaila da, anatomikoki duen konplexutasunagatik. Horregatik, linfadenektomia mota erabakitzeko sailkapen bat proposatu du Urdail Minbiziaren Asoziazio Japoniarrak (JGCA), 33 gongoil talde 4 mailetan sailkatuz: I. gongoil perigastrikoak, II. urdaileko enbor arterial nagusietako gongoilak eta III eta IV. odol-hodi handien inguruko gongoilak (18).

### 1.7.3. Odol bideko diseminazioa

Odol bidez hedatzekotan, gibela da organo diana ohikoena, bigarren organo diana ohikoena metastasiak sortzeko birrikak dira, eta hirugarrena hezurak.

## 1.8. ESTADIAKETA

Gaur egun, urdaileko minbiziaren estadiaketa egiteko metodo erabiliena UICC/AJCC-ren TNM sailkapena da (**1.taula**) (19):

1.Taula. AJCC-ren TNM estadiaketa sistemaren 8. edizioa eta estadio pronostikoen esleipena.

	M0					M1 (urruneko metastasiak)
	N0 (Ez nodulu metastasirik)	N1 (1-2 nodulu)	N2 (3-6 nodulu)	N3a (7-15 nodulu)	N3b (≥16 nodulu)	
T1a (lamina propioa edo muscularis mukosa)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T1b (submukosa)						
T2 (muskularra)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4a (serosa, peritoneo biszerala)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b (aldameneko egiturak)	IIIA	IIIB		IIIC		

## 1.9. TRATAMENDUA

Urdaileko minbizia duten gaixoen kudeaketan funtsezkoa da diziplina anitzeko (zirujauak, onkologo medikoak, erradioterapiako onkologoak...) arreta, eta beraz, guztien arteko erabakia izango da gaixo bakoitzarentzako tratamendu egokiena planteatzea. Diziplina Anitzeko Batzordeak zehaztuko du tumorea erauzgarria edo erauzezina den eta horren arabera, zein tratamendu jasotzeko indikazioa duen paziente bakoitzak.

Minbizi gastrikoaren tratamendu mota nagusiak mukosaren erauzketa endoskopikoa, kirurgia, kimioterapia/antigorputz monoklonalak eta erradioterapia dira. Hala ere, neoplasia askoren antzera, gaixotasunaren azken faseetan tratamendu paliatiboa ere planteatu daiteke, hau da, tratamendu sintomatikoa emanez eta konplikazioen prebentzioa zainduz.

### 1.9.1. Mukosaren erauzketa endoskopikoa

Tumorea gastroskopiaren bidez erauztean datza eta hasierako faseetako tumoreen tratamendu indikazioa da, txikiak (<2 zm), mukosara mugatuta eta ultzerarik gabekoena hain zuzen ere. Horrez gain, beste teknika endoskopiko batzuk garatzen ari dira, hala nola, erauzketa endoskopiko submukosala, kasu jakin batzuetan tumore handiagoak kentzea ahalbidetzen duena (16).

### 1.9.2. Kirurgia

Minbizi gastrikoaren tratamendu kirurgikoak bi asmo edo helburu izan ditzake: Alde batetik asmo sendagarria zeinetan ebakuntza minbizi guztia kentzen saiatzeko egiten den eta beste alde batetik, asmo aringarria zeinetan kirurgia tumoreak sortutako sintomak hobetzeko egiten den (adibidez, buxadura pilorikoa). Azken hau hedapen zabala dela eta gaixotasun osoa kendu ezin denean egiten da.

Tumore primarioa erauzteko teknika kirurgiko estandarra gastrektomia da, baina urdaileko tumorearen hedapen eta kokapenaren arabera, gastrektomia osoa edo subtotala izango da: Tumore proximaletan gastrektomia osoa egiten da, esofagoektomiarekin batera muga esofagogastrikoaren afektazioa egonez gero, eta tumore distaletan oster, gastrektomia subtotala burutzen da. Bestalde, behin

gastrektomia eginda, esofago-jejunostomia edo Roux-en Y gastrojejunostomia tekniken bitartez egiten da berregituratze digestiboa. Asmo sendagarria duen ebakuntzan, urdaila erabat edo partzialki erauzteaz gain, inguruko linfa kateetako gongoilak kentzen (linfadenektomia) dira. Hauen erauzketa mailaren arabera, D1 (15 gongoil linfatiko gutxienez) edo D2 gisa sailkatuko dugu linfadenektomia; izan ere, gaur egun D0 ez baita onartzen.

Batzuetan, horrez gain, pankrea (pankreatektomia), barea (esplenektomia), gibelaren zati bat (hepatektomia) edo beste egitura batzuk ere kendu behar dira tumorea erabat kentzeko (16).

### **1.9.3. Erradioterapia**

Erradioterapia kirurgiaren osagarri gisa edo gaixotasunak eragindako sintomak arintzeko ematen da. Hala eta guztiz ere, urdaileko minbizia duten gaixo guztiek ez dute erradioterapia jaso behar. Tratamendu osagarri gisa, ebakuntza egin ondoren eman ohi da kimioterapiarekin batera, bere eraginkortasuna areagotzeko (kimiorradioterapia). Gutxiagotan gertatzen den arren, ebakuntza aurreko tratamendu bezala (neoadjubante) ere administratu daiteke, bata edo bestea ematearen indikazioa paziente bakoitzean indibidualizatuz. Tratamendu aringarri edo paliatibo gisa, erradioterapia eraginkorra da mina eta beste sintoma batzuk kontrolatzeko eta arintzeko. Egoera horretan, normalean bakarrik ematen da, kimioterapiarik gabe (16).

### **1.9.4. Kimioterapia, antigorputz monoklonalak eta immunoterapia**

Kimioterapia urdaileko minbizian maiz erabiltzen den tratamendu sistemikoa da, zelula neoplasikoen funtzioa aldatzen eta horien suntsipena eragiten duten farmakoak ematean datzana. Erauzgarriak diren faseetan eman daiteke kirurgiaren terapia osagarri gisa (ebakuntza aurreko, ebakuntza osteko edo ebakuntza perioperatiboan) eta baita erauzgarriak ez diren edo gaixotasun metastasiko aurreratua dutenetan biziraupena luzatzeko, gaixotasunak eragindako sintomak kontrolatzeko edota bizi kalitatea hobetzeko eman daiteke.

Minbizi gastrikoaren kimioterapia eragile aktiboak platinak (cisplatina eta oxaliplatina), fluoropirimidinak (5Fluorouracil eta capecitabina), taxanoak

(paclitaxel eta docetaxel), epirubicina eta irinotecan dira. S-1 Japonian eskuragarri dagoen ahozko fluoropirimidina da.

Bestalde, antidiaria terapiak daude, helburu zelularren aurka zuzendutako jarduerak hain zuzen ere. Hau da, minbizi prozesuetan parte hartzen duten zelularen zati bat (hartzailea) edo substantzia zehatz baten (hazkunde faktorea) aurka jokatzen dute. Hauen artean, zain bidetik ematen diren antigorputz monoklonalak eta aho bidetik ematen diren tirosina kinasa inhibitzaileak daude. Gaur egun, minbizi gastriko metastasikoan bi antigorputz monoklonal onartzen dira: Lehen lerroko tratamendu gisa trastuzumab dago, eta kimioterapiaren eraginkortasuna handitzen du tumorea HER2 positiboa denean. Bigarren lerroan oster, ramucirumab dago, zeina odol hodi mailan jarduten duen eta HER2 positibo ez diren tumoreengan onurak erakutsi dituen bakarrik edo paclitaxelarekin batera administratuz.

Laburbilduz, lehen lerroko kimioterapia platino eta fluoropirimidina baten konbinazioan oinarritzen da, trastuzumab gehituz tumorea HER2 positiboa bada. Bigarren lerroko tratamendua paclitaxel eta/edo ramucirumab izan ohi da, edo irinotecan, gaixo bakoitzaren egoeraren arabera. Hirugarren lerroan immunoterapia kokatzen da (16).

#### **1.9.5. Tratamendu paliatibo sintomatikoa**

Anemia, gorakoak, beherakoak edota defentsen jaitsiera tratatzeko beharra egoten da maiz. Horrez gain, nutrizio egokia bermatzea ere garrantzitsua izango da, baita minaren kontrol egokia egitea, eta agertzen diren konplikazioen tratamendu espezifikoa ematea (16).

#### **1.9.6. Tratamendua estadioaren arabera**

Oro har, termino orokorretan hitz eginda, 0 eta Ia estadioetan mukosaren erauzketa endoskopikoa egin daiteke. Ib-III estadioetan, oster, erauzketa kirurgikoa egiten da gastrektomia osoa edo subtotalarekin eta linfadenektomiarekin, maila lokal/lokorregionalean duen neurri eta gongoilen infiltrazioaren arabera. Gainera, bitarteko estadio horietan, ebakuntza aurreko, osteko edo bitarteko kimioterapia ematen da, errezidiben arriskua murrizteko eta pazientearen biziraupena % 10-15ean



handitzeko asmoz. IV. estadioko tumoreetan, hau da, urruneko metastasiak egonez gero, ostera, kimioterapia da funtsezko tratamendua, beharrezkoa izatekotan beste estrategia terapeutiko batzuk (immunoterapia esaterako) lotuz (20).

### **1.10. KONPLIKAZIOAK**

Minbizi gastrikoa erazteko teknika kirurgiko eta anesthesiologikoetan, ebakuntza ondorengo zainketan eta erradiologia interbentzionistan aurrerapen nabarmenak egon diren arren, gastrektomiak ebakuntza osteko konplikazio larriak izateko arriskua izaten jarraitzen du. Konplikazio hauek bi talde nagusitan bana ditzakegu, hala nola, konplikazio medikoak eta konplikazio kirurgikoak. Konplikazio medikoen artean kokatzen dira arnas bideko eta bihotzeko konplikazioak, eta konplikazio infekziosoak, beste batzuen artean. Arnas bideko konplikazioen adibide dira atelektasia, neumonia, eta birika abzesua. Sistema kardiobaskularreko konplikazio postkirurgiko esanguratsuena birikako tronbo-enbolismoa da, zeinetarako heparina bidezko tratamendu prebentiboa jartzen zaien pazienteei ebakuntza ostean. Beste aldetik, konplikazio kirurgikoen barne sartzen dira ihes anastomotikoak, zauriaren infekzioa, abszesu intrabdominala, hemorragia, isurketa edo fuga duodenala, ebentrazioa eta buxada, esaterako. Deshizentzia anastomotikoa, jarraitasunaren galera partzial edo oso bezala definitzen da anastomosi batean, sutura lerroan edo bertatik oso gertu gertatzen dena. Erikortasun eta hilkortasun handia eragin dezakeen konplikazio bat da, kasu askotan peritonitisa sortzera hel daitekeelarik, beraz, kasu gehienetan tratamendua berrinterbentzioa izaten da, anastomosisia ondo ixteko. Beste konplikazio larrienetako bat buxada da, zeina ebakuntzaren ondoriozko ileo paralitikoagatik edo bridan edo atxikimenduen sorreragatik gerta daitekeen, eta larrialdi kirurgikoa izan daiteke. Duodenoko isurketa normalean ebakuntza osteko 3.egunetik 7.egunera bitartean agertzen den konplikazioa da, eta hainbat arrazoirengatik gerta daiteke: Ebakuntzan duodenoa tentsio handiarekin itxi edo kontrara, anastomosisia tentsio gutxirekin itxi izanagatik gerta daiteke. Batzuetan duodenoaren baskularizazio ezagatik ere gerta daiteke, odola jaso gabe duodenoa bideraezina bihurtzen delako. Diagnostikoa susmo klinikoa gehi kontrastearen isurketa edo honen duodenorako sarrera eza ikustean egiten da. Batzuetan fistula bideragarri bat sortzen den arren, gehienetan berrinterbentzioa behar izaten duen

konplikazioa izaten da. Konplikazio kirurgiko infekziosoei dagokienez, zauriaren infekzioa ebakuntza osteko 3. eta 10. egunen bitartean agertzen da normalean, zeinu kliniko ohikoenak sukarra eta zauriko eritema eta edema izanik eta tratamendu antibiotiko enpirikoaren bitartez osatu ohi da egun batzuen buruan. Abzesu intrabdominala, ostera, konplikazio infekzioso larriagoa da, zeina espontaneoki drainatu ahal duen zulo naturalak bide moduan harturik, baina, horrela ez izatekotan drainatze aktiboa burutu beharko zaio gaixoari (21-25).

Konplikazio guzti horiek sendatze prozesuak atzeratu edo eragotzi ditzakete, eta kimioterapia laguntzailearen hasiera edota bizi kalitatea arriskuan jar dezakete (21, 22). Horregatik, konplikazio batzuk erabakigarriak izan daitezke gaixotasunaren epe labur eta luzeko emaitza eta pronostikorako (23, 24). Duela gutxi argitaratutako ikerketa baten arabera, minbizi gastrikoa erauzi ondoren, Ekialdeko Asian % 17.4 eta % 24.5 bitartean kokatzen dira erikortasun tasak eta % 13.6 eta % 46 artean Mendebaldeko herrialdeetan (22). Jada, koloneko minbiziagatik ebakuntza osteko konplikazioak hilkortasunean duten eragina frogatu den bitartean, oraindik gastrektomia osteko konplikazioek pazientearen biziraupenean eta pronostikoan duten inpaktua frogatzeke dago.

Balorazio objektiboa egiteko garrantzitsua da konplikazioen larritasuna sailkatzen duen sistema unibertsal bat izatea, eta gaur egun ebakuntza osteko konplikazioen larritasuna sailkatzeko sailkapen erabiliena eta unibertsalena **Clavien-Dindo** da (26). Sailkapen honetan konplikaziotzat hartzen da “ebakuntza osteko bilakaera arruntetik desbideratzen den egoera oro”. 5 maila desberdin bereizten dira, arinetik larrienera, non I. mailan tratamendu farmakologiko, endoskopiko, kirurgiko eta erradiologia interbentzionistarik behar ez duten konplikazioak kokatzen dira, hau da, konplikazio oso arinen maila da I.maila. Hala ere, goragale, sukar eta minaren aurkako tratamendu farmakologikoak bai onartzen dira, baita soluzio fisiologikoak eta fisioterapia ere. II. mailan, ostera, tratamendu farmakologikoa (I. mailan onartzen direnez aparte), transfusioak edo nutrizio parenteral osoa beharrezkoa duten konplikazioak sailkatzen dira. III. maila jada interbentzio kirurgikoa, endoskopikoa edo erradiologikoa behar duten konplikazioen maila da, IIIa anestesia orokorra behar ez duten eta IIIb anestesia orokorra beharrezkoa dutenena hain zuzen ere. III. mailatik aurrera konplikazioak larritasun maila moderatua duela kontsideratzen da.

IV. mailari dagokionez, talde honetan konplikazio larriak kokatzen dira, bizitza arriskuan jartzen duten eta zainketa intentsiboak behar dituzten konplikazioak barnebiltzen baititu, IVa disfuntzio organiko bakarra eta IVb disfuntzio multiorganikoa izanik. Azkenik, V. maila pazientearen heriotza eragin duten konplikazioei dagokie (24).

Beraz, ikusten dugunez, interesgarria izan daiteke ebakuntza osteko konplikazio larriak izateko arrisku handiagoa duten gaixoen identifikazioa egitea, ebakuntza egin aurretik erabakiak hartzeko. Horretarako, funtsezkoa da ebakuntza aurretik arrisku faktoreetan oinarritutako konplikazioen arrisku mailaren iragarpena egiteko tresnak diseinatzea. Idealena tresna horiek neurketa simple, azkar eta objektiboetan oinarrituta egotea eta paziente eta ospitale guztietan aplikagarriak izatea lirateke (26).

## **2. HIPOTESIA ETA HELBURUAK**

Urdaileko minbizia tratatzeko metodo estandarra gastrektomia den arren, oraindik kirurgia osteko konplikazioen tasak altua izaten jarraitzen du, eta hauek modu zuzenean eragin dezakete pazientearen gaixotasunaren pronostikoan eta beraien biziraupenean.

Hipotesi nagusia:

1. Gastrektomia osteko konplikazioek urdaileko minbiziagatiko hilkortasunean inpaktu zuzena dute.

Hipotesi sekundarioak:

1. Konplikazioen larritasunak hilkortasunean eragin zuzena du.
2. Konplikazio motek hilkortasunean eragina dute.

Beraz, ikerketa honen helburuak honako hauek dira:

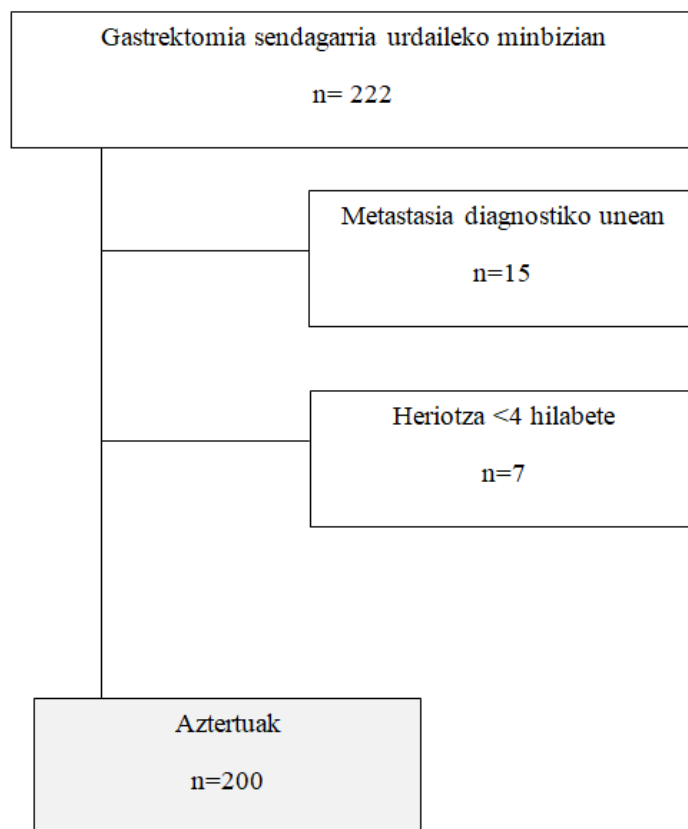
- ✓ **Primarioa:** Urdaileko minbizi erauzgarria duten pazienteen ebakuntza osteko konplikazioek hilkortasunean duten eragina ikertzea.
- ✓ **Sekundarioak:**
  1. Sortzen diren konplikazioen larritasun mailak gaixoaren pronostikoan duen garrantzia baloratzea.

2. Konplikazio mota desberdinen intzidentzia kalkulatzea, ohikoenak zeintzuk diren jakiteko.
3. Konplikazio mota desberdinek larritasun mailarekin eta hilkortasunarekin duten erlazioa ikertzea.

### 3. MATERIAL ETA METODOAK

#### 3.1. LAGINA

Ikerketa erretrospektibo bat da, zeinetan Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean (EEGurutzeta ESI) 2010eko urtarriletik 2014ko abendura bitartean urdaileko minbiziaren diagnostikoa zuten eta asmo sendagarriko kirurgia egin zitzaaien paziente guztien erregistro medikoak aztertu diren. Hasierako hautaketa honetan 222 paziente zeuden, baina diagnostikatzean jada metastasiak zituzten pazienteak (15) eta lau hilabete pasatu aurretik hil ziren pazienteak (7) alboratu ditugu, azkenean 200 pazienterekin geldituz.



Ikerketa burutzeko pazienteen ezaugarriak eta historia klinikoak hartu dira Osakidetzako plataforma elektronikoa den Osabide sistematik: jaioteguna, generoa, diagnostiko, ingresu, kirurgia eta alta datak, tumorearen sailkapen anatomopatologikoa, HER2 faktorearen presentzia, tumorearen lokalizazioa, burututako teknika kirurgikoa, konplikazio mediko-kirurgikoak, Clavien Dindo maila, bigarren interbentzio baten beharra, ospitale barneko heriotza, Lauren sailkapenaren araberako mota histologikoa, OMS-en araberako mota histologikoa, linitis plastikoaren presentzia, TNM, zitologia, linfadenektomia (paliatiboa, D1, D2), gongoil positiboen zenbaketa, erauzketa zabaldua, tumore erauzketaren ertzak, desberdintzapen maila, terapia neoadjubantearen eta adjubantearen beharra, errezidibak eta heriotza.

### 3.2. KONPLIKAZIOEN SAILKAPENA

Pazienteek ebakuntza ostean jasandako konplikazioak modu desberdinetan sailkatu dira. Alde batetik konplikazio medikoak edo kirurgikoak diren bereizi dugu. Konplikazio medikoen artean 5 talde bildu dira: arnas bideko konplikazioak, bihotzeko konplikazioak, konplikazio infektziosoak, pankreatitisa eta gainontzekoak. Ostera, konplikazio kirurgikoetan konplikazio zehatzagoak aztertu ditugu, hala nola, ihes anastomotikoak, duodenoko isurketa, buxada, zauriaren infekzioa eta hemorragia.

Beste alde batetik, Clavien Dindo sailkapenaren araberako azterketa egin da, non konplikazioak larritasun mailaren arabera sailkatzen diren I-V bitarteko 7 estadio desberdinduz (**2.taula**): I (tratamendurik behar izan ez zuten konplikazioak), II (tratamendu farmakologikoa behar izan zutenak), IIIa (anestesia orokor gabeko tratamendu kirurgiko, endoskopiko edo erradiologia interbentzionista behar izan zutenak), IIIb (anestesia orokorreko tratamendu kirurgiko, endoskopiko edo erradiologia interbentzionista behar izan zutenak), IVa (organo bakarreko erasana eraginez pazientearen bizitza mehatxuan jarri zuten konplikazioak), IVb (organo bat baino gehiagoren erasana eragin zutenak) eta V (heriotza eragin zutenak).

## 2.Taula. Konplikazio kirurgikoetarako Clavien eta Dindo sailkapena.

Gradua	Definizioa
I Gradua	Postoperatorio normalaren edozein desbideratzea, berrinterbentziorik behar ez badu. Tratamendu farmakologikoa eta soluzio elektrolitiko, antiemetikoa, antipiretiko, analgesiko eta neurri fisioterapikoen erabilera. Pazientearen ohe ondoan tratatutako azaleko infekzioa barne hartzen du.
II Gradua	Aurrekoen bestelako tratamendu farmakologikoa beharrezkoa da, odol edo hemoderibatuen transfusioen erabilera eta nutrizio parenterala barne.
III Gradua	Interbentzio kirurgikoa, endoskopikoa edo erradiologikoa beharrezkoa da.
	A Anestesia orokorra gabe.
	B Anestesia orokorrarekin.
IV Gradua	Pazientearen bizitza mehatxatzen duten eta zainketa intermedioetan edo intentsiboetan tratamendua behar duten konplikazioak.
	A Organo bakarreko disfuntzioa (dialisia barne).
	B Organo anitzeko disfuntzioa.
V Gradua	Pazientearen heriotza.

Konplikazioek biziraupenean duten eragina neurtzeko asmoarekin pazienteak bi taldetan sailkatu dira: Alde batetik, konplikaziorik eduki ez, edota ondo neurtu ezineko CD=1 ziren konplikazio arinak pairatu zituzten pazienteak konplikaziorik gabeko taldean sartu ditugu eta beste alde batetik, CD=>2 zirenak konplikaziodun taldean.

### 3.3. ANALISI ESTADISTIKOA

Aztertutako aldagaiak hurrengoak dira (**4.taula**): adina (<65 urte edo >65 urte), sexua (emakumeak vs. gizonak), tumorearen lokalizazioa gastroskopiaren arabera (goiko herena, gorputza eta antroa), tumorearen histologia Lauren sailkapenaren arabera (adenokartzinoma intestinala, kartzinoma difusoa eta indeterminatua), tumorearen diferentziazio maila (ondo diferentziatuak, neurritz diferentziatuak eta pobreak diferentziatuak edo indiferentziatuak), TNM sailkapenaren T eta N estadioak, NR modifikatua edo herenetan banatuta, NR logaritmikoa eta azkenik, linfadenektomiaren etekina (>15 gongoil edo <15 gongoil erauzita). Aldagai kategorikoak maiztasun-taula eta proportzioen bidez aurkezten dira.

Lehenik eta behin, laginaren analisi deskriptibo bat burutu da. Kaplan-Meier metodoa erabili da biziraupen-kurbak kalkulatzeko eta irudiztatzeko; ondoren, log-rank proba erabili da biziraupenari dagokionez taldeen arteko desberdintasun estatistikoak ebaluatzeko. Biziraupenean zein aldagaik eragiten duten ikusteko,

lehendabizi aldagai-bakarreko azterketa egin da, eta esanguratsuak direla frogatu duten horiek aldagai-anitzeko analisi batean sartu dira gerora, Cox-en arrisku proportzionaleko eredua erabiliz, biziraupena iragartzeko faktore independenteak zeintzuk diren zehazteko. Aldeak Hazard Ratio-aren (HR) bidez adierazi dira, konfiantza tarteak (KI) % 95ean eta esangura estatistikoaren maila  $p < 0.05$ ean finkatuz. Analisi guztiak R estatistika-programaren bidez egin dira (R 3.6.1 bertsioa: A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

### **3.4. JARRAIPENA**

Ikerketan parte hartutako pazienteen jarraipena egiteko historia klinikoetako datuak ere Osakidetza plataforman elektronikoki, hau da, Osabidetan eskuratu dira. Kirurgiak 2010eko urtarriletik 2014ko abendura bitartean izan zirenez, beste 5 urte itxaron behar izan dira (2020ra arte) 5 urterako biziraupenaren balorazioa egin ahal izateko, paziente bakoitzaren historia klinikoa banan-banan aztertuz kirurgiaren datatik 5 urtetara bizirik jarraitzen duen jakiteko edo hilda egotekotan, heriotza noiz eman zen eta zein arrazoiengatik gertatu zen jakiteko. Oostera, gaixotasun gabeko biziraupen denbora kirurgiaren datatik tumorearen berragerpenaren diagnostiko datara arte pasatu den denbora bezala definitzen da.

### **3.5. ETIKA**

Lana burutzeko datuak Gurutzeta Ospitale Unibertsitarioko Kirurgia Orokorra eta Aparatu Digestiboa zerbitzuak duen datu-basetik atera dira, zeinak EEGurutzeta ESI IKBE-ren onospena duen. Gainera, konfidentziasuna ziurtatzeko pazienteen datuak kodifikazio jakin batez jarri dira eta ikerketaren ezaugarriak eta informazioa modu anonimoan bildu eta tratatu dira. Beraz, arrazoi honengatik eta pazienteek bere momentuan informazioa irakaskuntzarako eta ikerketarako erabiltzeko baimena eman izanagatik, ez da Baimen Informatu espezifiko bat sortu behar izan ikerketa hau egiteko. Ikerketa Munduko Medikun Elkartearen Helsinkiko Adierazpenaren estandar etikoen arabera egin da.

## 4. EMAITZAK

### 4.1. EZAUGARRI KLINIKOPATOLOGIKOEN ANALISIA

#### 4.1.1. Laginaren analisi deskriptiboa

Ikerlan honetan, guztira, 222 pazienterekin hasi ginen, zeintzuetatik 15 paziente diagnostikoaren unean metastasia izateagatik kendu ditugun eta 7 paziente lehen 120 egunetan hil zirelako kendu ditugun, azkenean 200 pazienterekin geldituz. Hala ere, 7 paziente hauek konplikazioen deskribapenaren azterketan bai sartu ditugu, konplikazio motek hilkortasun goiztiarrarekin duten erlazioa aztertzeko.

Behin betiko lagineko 200 gaixo horien ezaugarri demografiko eta kliniko patologikoak **4.taulan** agertzen dira deskribatuta. 135 gaixo gizonak (% 67.5) ziren eta 65 paziente emakumeak (% 32.5). Horietatik 76k (% 38) 65 urte edo gutxiago zituzten eta 124 paziente (% 62) 65 urtetik gorakoak ziren diagnostikoaren unean. Ezaugarri histopatologikoekin jarraituz, tumoreak batez ere pobreaki diferentziatuak edo indiferentziatuak ziren (108 paziente, % 54), ondo edo moderatuki diferentziatuak % 46a (92 paziente) ziren bitartean. Tumore primarioaren gongoil diseminazioari dagokionez, laurden bat baino gehiago N0 ziren diagnostiko unean (56 kasu, % 28.4), N1 % 18.8a (37 kasu), N2 % 26.9a (53 kasu) eta N3 % 25.9a (51 kasu). Horietatik D1 erako linfadenektomia egin zitzaion gehiengoari (113 kasutan, % 57.7), D2 erakoa 72 pazienteri (% 36.7) egin zitzaien bitartean eta helburu paliatiboarekin 11 pazienteri (% 5.6) soilik egin zitzaien bitartean. TNM sailkapenean oinarrituz, pazienteen estadiaketaren banaketa honako hau izan zen diagnostiko unean: I estadia % 21 (41 kasu), II. estadia % 27.2 (53 kasu) eta III. estadia % 51.8 (101 kasu). Ia gaixo erdiek (72 kasutan, % 45.6) kirurgia jaso ondoren ez zuten tratamendu adjubanterik behar izan, baina behar izan zutenen artean gehienek (63 kasu, % 39.9) QT-RT jaso zuten, gutxi batzuek (23 kasu, % 14.6) QT soilik jaso zutelarik.

#### 4.1.2. Konplikazio mota eta larritasun mailaren analisisia

Lehenengo analisi hau egiteko 222 pazienteren lagin osotik soilik diagnostikoaren unean metastasiren bat zuten pazienteak (15) kendu ditugu, lehen 120 egunetan hil



zirenak (7) mantenduz, hilkortasun goiztiarrean zein konplikazio motek eragin zuten aztertzeko. Hortaz, 207 pazienterekin (222-15=207) gelditu gara konplikazio motak larritasun mailarekin aztertzeko (**3.taula**): orokorrean, konplikazioen bat % 49.3 (102/207) kasutan gertatu zen, konplikazio eza (0 maila) edo konplikazio oso arinak (I maila) % 50.7 (105/207) kasutan gertatu ziren bitartean. Konplikazio arin (II maila) eta moderatu-larrien (III eta IV mailak) intzidentzia tasak % 23.7 (49/207) eta % 21.7 (45/207) izan ziren, hurrenez hurren. Konplikazio ohikoenak deshizentzia anastomotikoa (18/207, % 8.7) eta duodenoko fuga (16/207, % 7.7) izan ziren, bien baturak abdomen barneko infekzio sakona aldagaia sortzen duelarik (% 16.4). Hauei jarraituz, arnas bideko konplikazioak (15/207, % 7.2), hemorragia abdominala (12/207,% 5.8), konplikazio infekziosoak (12/207, % 5.8) eta zauriaren infekzioak (11/207, % 5.3) ditugu. Beraz, konplikazio medikoak % 20.3 (42/207), konplikazio kirurgikoak % 20.8 (43/207) eta biak % 14ko (29/207) kasuetan eman ziren. Hilkortasunari dagokionez, ebakuntza osteko konplikazioen ondorioz 8 paziente hil ziren (% 3.9), horietako 4 deshizentzia anastomotikoagatik, 2 hemorragia intrabdominalagatik, 1 arnas bideko konplikazioen ondorioz eta beste 1 pankreatitisisak eraginda. Horietatik, paziente bakarra izan ezik, gainontzeko guztiak ebakuntza osteko 120. eguna bete aurretik hil ziren, beraz, lehen 4 hilabeteetako hilkortasun tasa % 3.4koa (7/207) izan zen.

**3.taula. Ebakuntza osteko konplikazio motak eta larritasun mailak.**

Konplikazio mota	Ez	Bai						Guztira
		0/I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	
Deshizentzia anastomotikoa		7	1	3	2	1	4	18 (% 8.7)
Duodenoko fuga	1	5	3	4	2	1		16 (% 7.7)
Kolekzioa		2	1	2				5 (% 2.4)
Hemorragia	1	1	2	5	1		2	12 (% 5.8)
Zauriaren infekzioa	1	7	1	2				11 (% 5.3)

Buxadura	1		5	2		1		9 (% 4.3)
Pankreatitisa			1				1	2 (% 1)
Infekziosoak	2	6	4					12 (% 5.8)
Kardiologikoak	2	3						5 (% 2.4)
Arnas bidekoak	1	12			1		1	15 (% 7.2)
Beste batzuk	3	6						9 (% 4.3)
Ez	93							93 (% 44.9)
Guztira	105	49	18	18	6	3	8	207
%	50.7	23.7	8.7	8.7	2.9	1.5	3.9	

Gainera, beste analisi bat egiteko, alde batetik konplikazio oso arinak (CV I), ondo erregistratu ezinak, eta konplikaziorik izan ez zuten pazienteak (105) baztertu ditugu, izan ere, Clavien Dindo I-eko konplikazioak tratamendurik behar izan ez zuten konplikazioak direnez, zaila baita pazientearengan horiek sortutako eragina baloratzea. Modu honetan, 102 pazienterekin geldituko ginateke ( $207-105=102$ ). Baina, beste alde batetik, konplikazioek biziraupen globalean duten eragina neurtzeko, ikerketa osoan zehar egin dugun bezala, lehen 4 hilabeteetan konplikazioen ondorioz hil ziren pazienteak (7) oraingoan bai kendu ditugu ( $102-7=95$ ). Hortaz, guztira 95 pazienterekin gelditu gara Clavien Dindo =>II diren konplikazio motak aztertzeko.

Datuak laburbilduz, ebakuntza osteko konplikazioen bat 95 (% 47.5) kasutan gertatu zen, eta 120 egun pasa ondorengo konplikazioek eragindako hilkortasun tasa (V mailako konplikazio tasa) % 0.5ekoa ( $1/200$ ) izan zen. Konplikazio arin (II maila) eta moderatu-larrien (III eta IV mailak) intzidentzia tasak % 24.5 ( $49/200$ ) eta % 22.5 ( $45/200$ ) izan ziren, hurrenez hurren. Konplikazio ohikoenak duodenoko fuga ( $15/200$ , % 7.5) eta deshizentzia anastomotikoa ( $15/200$ , % 7.5) izan ziren, hau da,

bien baturak sortzen duen sabel barneko infekzio sakona (30/200, % 15); arnas bideko (13/200, % 6.5) konplikazioek, konplikazio infekziosoek (10/200, % 5), zauriaren infekzioak (10/200, % 5) eta hemorragia abdominalak (9/200, % 4.5) jarraituz. Heriotza kausatzera heldu gabe larritasun handiena suposatu zuten konplikazioak (CD IVb) fuga duodenala, deshizentzia anastomotikoa eta buxadura izan ziren, eta 120 egun pasa ondoren, kirurgi osteko konplikazioen ondorioz hil zen paziente bakarra deshizentzia anastomotikoak eraginda izan zen.

#### 4.2. EZAUGARRI DEMOGRAFIKO ETA KLINIKO PATOLOGIKOEN ERAGINA KONPLIKAZIOEN SORRERAN

Esan bezala, Clavien Dindo II edo II baino handiagoak diren konplikazioak 95 pazientetan gertatu ziren (% 47.5), konplikazio oso arina (Clavien Dindo I) edo konplikaziorik izan ez zutenak % 52.5 izan ziren bitartean. Hala ere, pazienteen ezaugarri kliniko patologiko batek ere ez zuen eraginik izan konplikazio horien sorreran (**4.taula**). Beraz, honek adierazten digu gure ikerketako taldeak konparagarriak direla beraien artean.

4. taula. Aldagai bakarreko taula deskriptiboa, Clavien Dindo 2=> konplikazioak.

	Guztira N=200	Ez N=105	Bai N=95	p.overall
Adin kategorikoa	68.2 (11.8)	66.9 (12.1)	69.7 (11.3)	0.098
				0.054
<=65 urte	76 (38.0%)	47 (44.8%)	29 (30.5%)	
>65 urte	124 (62.0%)	58 (55.2%)	66 (69.5%)	
Sexua				0.308
Gizonak	135 (67.5%)	67 (63.8%)	68 (71.6%)	
Emakumeak	65 (32.5%)	38 (36.2%)	27 (28.4%)	
ASA				0.985
I	5 (2.60%)	3 (2.97%)	2 (2.20%)	
II	91 (47.4%)	47 (46.5%)	44 (48.4%)	
III	92 (47.9%)	49 (48.5%)	43 (47.3%)	
IV	4 (2.08%)	2 (1.98%)	2 (2.20%)	
Lokalizazioa (gastroskopia)				0.470
Goiko herena	39 (19.5%)	23 (21.9%)	16 (16.8%)	
Gorputza	54 (27.0%)	30 (28.6%)	24 (25.3%)	
Antroa	107 (53.5%)	52 (49.5%)	55 (57.9%)	

	<b>Guztira N=200</b>	<b>Ez N=105</b>	<b>Bai N=95</b>	<b>p.overall</b>
Teknika (gastrektomia)				0.618
Totala	60 (31.4%)	29 (29.3%)	31 (33.7%)	
Subtotala	131 (68.6%)	70 (70.7%)	61 (66.3%)	
Histologia.Lauren:				0.977
Indeterminatua	47 (24.4%)	24 (23.8%)	23 (25.0%)	
Adeno intestinala	83 (43.0%)	44 (43.6%)	39 (42.4%)	
Difusoa	63 (32.6%)	33 (32.7%)	30 (32.6%)	
Histologia.OMS:				0.314
Indeterminatua	54 (27.0%)	28 (26.7%)	26 (27.4%)	
Papilar Tubularra	74 (37.0%)	41 (39.0%)	33 (34.7%)	
Eraztun-zigilu erako zel.	29 (14.5%)	15 (14.3%)	14 (14.7%)	
Muzinosoa	10 (5.00%)	2 (1.90%)	8 (8.42%)	
Kohesibotasun gutxikoa	33 (16.5%)	19 (18.1%)	14 (14.7%)	
T patologikoa				0.247
<Tis/T1	25 (12.5%)	17 (16.2%)	8 (8.42%)	
T2	40 (20.0%)	19 (18.1%)	21 (22.1%)	
T3	94 (47.0%)	51 (48.6%)	43 (45.3%)	
T4a/T4b	41 (20.5%)	18 (17.1%)	23 (24.2%)	
N patologikoa				0.776
N0	56 (28.4%)	31 (30.1%)	25 (26.6%)	
N1	37 (18.8%)	21 (20.4%)	16 (17.0%)	
N2	53 (26.9%)	27 (26.2%)	26 (27.7%)	
N3a/N3b	51 (25.9%)	24 (23.3%)	27 (28.7%)	
Linfadenektomia				0.640
Paliatiboa	11 (5.61%)	5 (4.90%)	6 (6.38%)	
D1	113 (57.7%)	62 (60.8%)	51 (54.3%)	
D2	72 (36.7%)	35 (34.3%)	37 (39.4%)	
Linfadenektomia kategorikoa				0.889
Paliatiboa	11 (5.61%)	5 (4.90%)	6 (6.38%)	
D1/D2	185 (94.4%)	97 (95.1%)	88 (93.6%)	
Erresektzio handitua				0.566
Ez	184 (92.0%)	95 (90.5%)	89 (93.7%)	
Bai	16 (8.00%)	10 (9.52%)	6 (6.32%)	
G kategorikoa				0.820
Ondo diferentziatua edo dif. moderatua	92 (46.0%)	47 (44.8%)	45 (47.4%)	
Pobreki dif edo indiferentziatua	108 (54.0%)	58 (55.2%)	50 (52.6%)	

	Guztira N=200	Ez N=105	Bai N=95	p.overall
Adjubantzia				0.932
Ez	72 (45.6%)	37 (45.7%)	35 (45.5%)	
QT	23 (14.6%)	11 (13.6%)	12 (15.6%)	
QT-RT	63 (39.9%)	33 (40.7%)	30 (39.0%)	
Errezidiba				0.299
Ez	93 (47.4%)	53 (51.5%)	40 (43.0%)	
Bai	103 (52.6%)	50 (48.5%)	53 (57.0%)	
Estadiaketa				0.465
I	41 (21.0%)	23 (22.8%)	18 (19.1%)	
II	53 (27.2%)	30 (29.7%)	23 (24.5%)	
III	101 (51.8%)	48 (47.5%)	53 (56.4%)	

### 4.3. HILKORTASUNEAN ERAGITEN DUTEN FAKTOREEN ANALISIA

#### 4.3.1. Konplikazioen eragina hilkortasunean

Konplikazioekin jarraituz, ikusi da (**5.taula**) hilkortasunean eragiten dutela (HR 1.52 [1.06; 2.19],  $p=0.022$ ), baina batez ere, konplikazioek inpaktua dute gaixoen biziraupenean, konplikazio horiek medikoak ( $p=0.006$ ) edota Clavien Dindo II edo II baino handiagoak diren mailetakoak (HR 1.56 [1.09; 2.23],  $p=0.015$ ) direnean, Kaplan Meier grafikoetan adierazten den bezala (**1. eta 2. grafikoak**). Izan ere, konplikazio medikoak emateak hilkortasuna ia bi aldiz handitzen du (HR 1.89 [1.20; 2.96]). Hala ere, konplikazio kirurgikoekin estatistikoki erlazio esanguratsua ikusi ez den arren ( $p=1.08$ ), Kaplan Meier grafikoan (**2.grafikoa**) bisualki bai ikusten da hilkortasunean duten eragina, konplikaziorik izan ez zutenen hilkortasun lerroarekin alderatuz gero. Gauza bera gertatzen da abdomen barneko infekzio sakonarekin: analisi estatistikoan emaitza esanguratsua izatera heltzen ez den arren (HR 1.55 [0.93; 2.58],  $p=0.092$ ), Kaplan Meierrean (**3.grafikoa**) konplikazio mota honek pazientearen biziraupenean nolabaiteko eragina izan dezakeela ikus dezakegu, zeina lagin handiagoa izatekotan agian esanguratsu izatera heldu ahalko zen.

Gainera, aurreko analisisian ondorioztatu dugun bezala, konplikazioak eman edo ez ematea beste ezaugarri baten menpe ez dagoenez, esan dezakegu aipatutako ezaugarriaren (CD=>II, eta konplikazio medikoak) konplikazioen presentziak zuzenean handitzen duela hilkortasuna, eta hau ez dela hala gertatzen konplikazioak tumorearen bereizketa gradu altuagoan edo tumorearen estadio aurreratuagoan gertatzen direlako, esaterako.

Aldagai anitzeko analisisian, Clavien Dindo II edo II baino handiagoak diren ebakuntza osteko konplikazioak faktore pronostiko independente direla (HR 1.61 [1.09; 2.42],  $p=0.018$ ) aztertu da.

#### **4.3.2. Beste faktoreen eragina hilkortasunean**

Hala izanik, lagineko pazienteen ezaugarri demografiko eta kliniko patologikoek ere hilkortasunean eragiten duten ala ez aztertu da, hainbat kasutan biziraupen globalaren (BG) aldagai bakarreko analisisian emaitza esanguratsua lortuz (**5.taula**): 65 urte baino gehiago izateak hilkortasun handiagoa suposatu zuen (HR 1.55 [1.06; 2.27]), baita TNM sailkapenean T3 edo T4 eta N2 edo N3 ( $p<0.001$ ) izateak diagnostikoaren unean. Beraz, III. estadioko tumorea zutenek hilkortasun laukoitza baino gehiago izan zuten (HR 4.58 [2.58; 8.12],  $p<0.001$ ) I. estadiokoekin alderatuz. Gainera, N patologikoa zutenen artean linfadenektomia paliatiboa ( $p<0.001$ ) burutu zitzaienei hilkortasun handiagoa izan zuten D1 edo D2 erako linfadenektomia burutu zitzaienekin alderatuz, baita erauzketa handitua (HR 2.08 [1.17; 3.71],  $p=0.013$ ) behar izan zutenek ere, hilkortasun probabilitatea bikoiztuz. Bereizketa pobredun tumorea zutenak edo indeferentziatuak zirenak ere gehiago hil ziren, ondo edo moderatuki diferentziatutako tumorea zutenekin konparatzen badugu ( $p=0,002$ ). Errezidiba eta tratamendu adjuvantetzat QT-RT hartu behar izatea ere arrisku faktore izan dira pazientearen biziraupen totala murrizteko ( $p=0.000$  eta  $p=0.001$ , hurrenez hurren).

Aldagai anitzeko analisisian, gainera, D1/D2 erako linfadenektomia burutzea ( $p<0.001$ ), tratamendu adjuvantetzat QT ( $p=0.049$ ) edo QT-RT ( $p<0.001$ ) jasotzea arrisku faktore independenteak dira hilkortasunean, baita N2 (HR 4.01 [1.76; 9.11]) edo N3-ko (HR 4.79 [2.11; 10.89]) tumorea izatea diagnostikoaren unean eta pobreaki

diferentziatua edo indiferentziatua izatea ( $p=0.001$ ) ere. Aztertutako aldagai bat ere ez da beste batekiko dependiente atera analisi multibariantean.

**5.taula. Aldagai bakar eta aldagai anitzeko analisis hilkortasunean.**

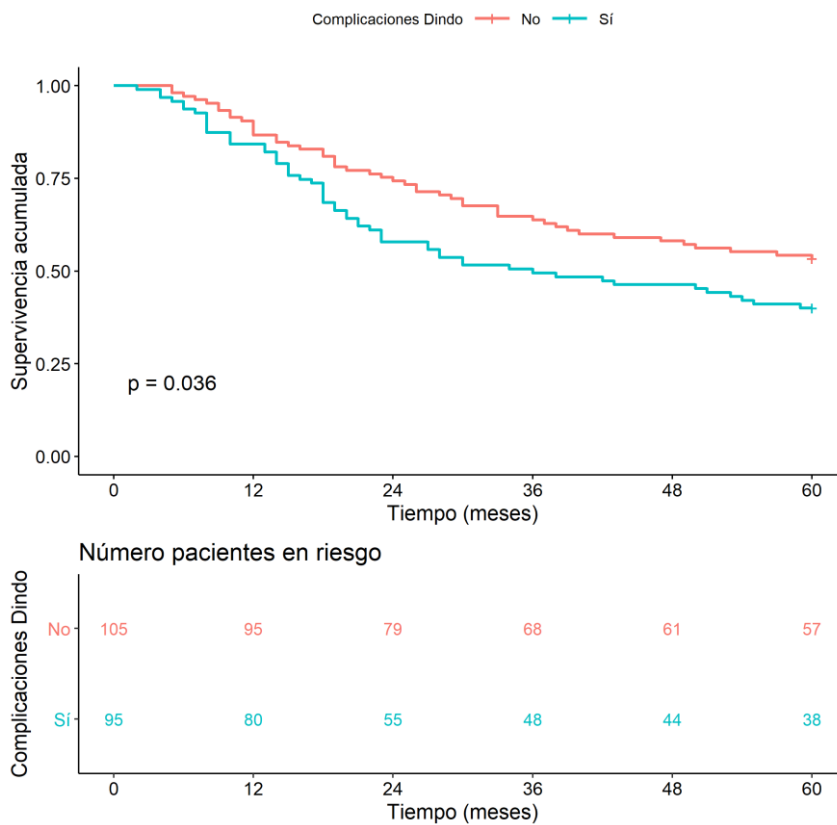
	Aldagai bakarrekoa		Aldagai anitzekoa		
	HR	p.ratio	HR	%95 KI	p.ratio
Adin kategorikoa	1.02 [1.00;1.03]	0.025			
<=65 urte	Ref.	Ref.			
>65 urte	1.55 [1.06;2.27]	0.023			
Sexua					
Gizonak	Ref.	Ref.			
Emakumeak	0.91 [0.62;1.34]	0.644			
Lokalizazioa (gastroskopia)					
Goiko herena	Ref.	Ref.			
Gorputza	0.59 [0.35;1.00]	0.050			
Antroa	0.68 [0.44;1.07]	0.094			
Teknika					
Totala	1.31 [0.89;1.93]	0.178			
Subtotala	Ref.	Ref.			
Histologia.OMS:					
Indeterminatua	0.73 [0.42;1.27]	0.263			
Papilar Tubularra	0.60 [0.35;1.03]	0.062			
Eraztun zigilu erako zel.	Ref.	Ref.			
Muzinosoa	0.51 [0.19;1.37]	0.183			
Kohesibotasun gutxikoa	1.35 [0.76;2.41]	0.313			
T patologikoa					
<Tis/T1	Ref.	Ref.			
T2	1.48 [0.60;3.64]	0.390			
T3	3.73 [1.71;8.15]	0.001			
T4a/T4b	8.11 [3.58;18.4]	<0.001			
N patologikoa					
N0	Ref.	Ref.			
N1	1.55 [0.81;2.93]	0.183	1.55	(0.65;3.71)	0.327
N2	3.29 [1.93;5.60]	<0.001	4.01	(1.76;9.11)	<0.001
N3a/N3b	4.39 [2.58;7.46]	<0.001	4.79	(2.11;10.89)	<0.001
Linfadenektomia					
Paliatiboa	3.38 [1.77;6.44]	<0.001			
D1	Ref.	Ref.			
D2	0.99 [0.67;1.47]	0.974			
Linfadenektomia kategorikoa					

	Aldagai bakarrekoa		Aldagai anitzekoa		
	HR	p.ratio	HR	%95 KI	p.ratio
Paliatiboa	Ref.	Ref.			
D1/D2	0.30 [0.16;0.55]	<0.001	0.18	(0.008;0.38)	<0.001
Erresekzio handitua					
Ez	Ref.	Ref.			
Bai	2.08 [1.17;3.71]	0.013			
Proximal.Distal	0.89 [0.59;1.33]	0.576			
G kategorikoa					
Ondo dif edo dif moderatua	Ref.	Ref.			
Pobreki dif edo indiferentziatua	1.79 [1.24;2.59]	0.002	2.01	(1.31;3.08)	0.001
Adjubantzia					
Ez	Ref.	Ref.			
QT	0.75 [0.43;1.29]	0.292	0.56	(0.31;1)	0.049
QT-RT	0.48 [0.31;0.73]	0.001	0.39	(0.25;0.62)	<0.001
Errezidiba					
Ez	Ref.	Ref.			
Bai	13.8 [8.27;23.1]	<0.001			
Estadiaketa					
I	Ref.	Ref.			
II	1.56 [0.81;3.03]	0.183			
III	4.58 [2.58;8.12]	<0.001			
Konplikazioak					
Ez	Ref.	Ref.			
Bai	1.52 [1.06;2.19]	0.022			
Clavien Dindo =>2					
Ez	Ref.	Ref.			
Bai	1.56 [1.09;2.23]	0.015	1.61	(1.09;2.42)	0.018
Konplikazio motak					
Konplikaziorik ez	Ref.	Ref.			
Medikoak	1.89 [1.20;2.96]	0.006			
Kirurgikoak	1.49 [0.92;2.43]	0.108			
Biak	1.16 [0.67;2.01]	0.597			
Abdomen barneko inf. sakona					
Ez	Ref.	Ref.			
Beste konplikazio bat	1.51 [1.02;2.24]	0.038			

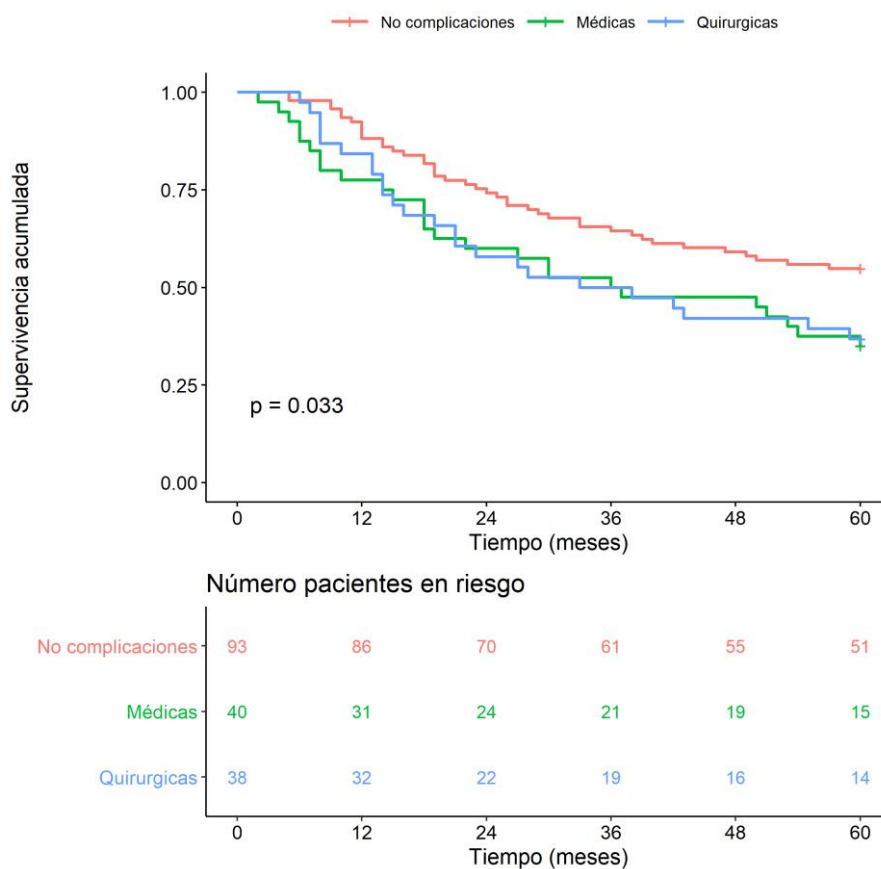


	Aldagai bakarreakoak		Aldagai anitzekoak		
	HR	p.ratio	HR	%95 KI	p.ratio
Abdomen barneko infekzio sakona	1.55 [0.93;2.58]	0.092			
Deshizentzia anastomotikoa					
Ez	Ref.	Ref.			
Bai	1.26 [0.66;2.41]	0.482			

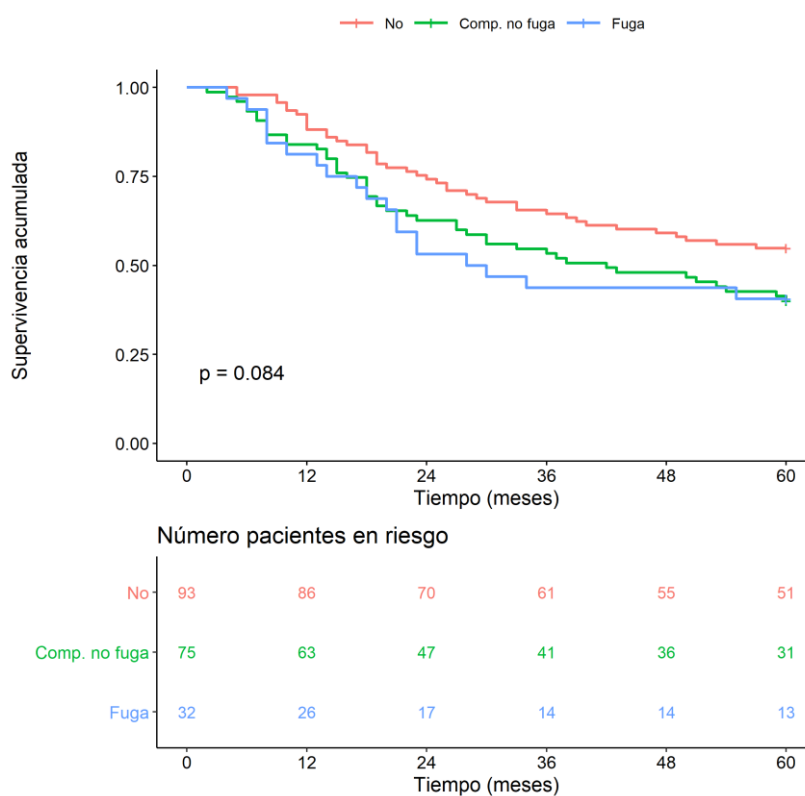
1.grafikoa. Clavien Dindo =>II konplikazioen eragina hilkortasunean.



## 2.grafikoa. Konplikazio mediko/kirurgikoen eragina hilkortasunean.



## 3.grafikoa. Abdomen barneko infekzio sakonaren eragina hilkortasunean



## 5. EZTABAIDA

Minbizi gastrikoa tratatzeko burutzen den gastrektomiak morbiditate eta hilkortasun altua du, eta horrela erakutsi dute zenbait ikerketa nazionales. Gainera, konplikazio hauek minbiziagatiko biziraupen globalean eragina izan dezaketela uste da. Hau frogatzeko asmoarekin, ikerketa erretrospektibo unizentrikoa burutu da Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean (EEGurutzeta ESI) 2010eko urtarriletik 2014ko abendura bitartean urdaileko minbiziagatiko gastrektomia burutu zitzaizen 200 pazienterekin, ebakuntza osteko konplikazioek biziraupen globalean duten eragina aztertuz.

Gastrektomia osteko konplikazioak neurtzeko eta konparatzeko orduan arazoa egoten da. Izan ere, morbiditatea modu desberdinetan definitzen da zentro, ospitale eta herrialde bakoitzean; beraz, Clavien Dindo konplikazioen sailkapen sistema bereziki erabilgarria da konplikazioen larritasuna modu objektiboan konparatu ahal izateko, konplikazioa osatzeko behar terapeutikoan oinarritzen den sailkapena baita (27,28). Horregatik, gure ikerketan konplikazioak aztertzeko erabili dugun metodoa Clavien Dindo-ren sailkapena izan da.

Bestalde, arazo horri beste bat gehitzen zaio gastrektomia ondorengo konplikazioak sailkatzerako orduan: hestegorriari loturiko konplikazioak aztertzeko taxonomia estandarizatua dagoen bitartean (29,30), oraindik ez dago gastrektomiarekin loturiko konplikazioen erregistro eta azterketa sakona. 2020ko irailean publikatu zen ikerketa bat izan da lehena gastrektomia osteko 27 konplikazio definitzen eta horiek Gastrodata plataforman sartzen, modu uniforme eta estandarizatu batean biltzeko kirurgia osteko emaitzak (31). Ikerketa honek Europako 11 herrialdeetako 27 zentro hartu zituen, zeintzuk urdail minbizian erreferentziazko zentro diren, 1349 pazienteren ebakuntza osteko datuak erregistratuz.

Gainera, orain arte gai hau jorratu duten ikerketa gehienak Asiakoak dira, non mendebaldeko herrialdeetako datuekin alderatuta hilkortasun tasa txikiagoak dituzten; hain zuzen ere, % 2-7 mendebaldekoetan, ekialdekoetan % 1 inguru den bitartean (32,33). Konplikazioen tasak ere Asian nabarmen txikiagoak dira (% 24.5), Europako herrialdeetako tasekin (% 40-50) konparatuz gero (34). Honen arrazoi gisa ezaugarri histologikoen eta pazienteekin erlazionatutako arrisku faktore

desberdinetatik haratago, aipagarriak izan daitezke faktore kirurgikoekin erlazionatutako desberdintasunak.

Gure konplikazioen emaitzak laburbilduz, konplikazioen bat % 49.3 (102/207) kasutan gertatu zen, konplikazio eza (0 maila) edo konplikazio oso arinak (I maila) % 50.7 (105/207) kasutan gertatu ziren bitartean. Konplikazio arin (II maila) eta moderatu-larrien (III eta IV mailak) intzidentzia tasak % 23.7 (49/207) eta % 21.7 (45/207) izan ziren, hurrenez hurren. Horietatik, konplikazio medikoak % 20.3 (42/207), konplikazio kirurgikoak % 20.8 (43/207) eta biak % 14ko (29/207) kasuetan eman ziren. Konplikazio ohikoenak deshizentzia anastomotikoa (18/207, % 8.7) eta duodenoko fuga (16/207, % 7.7) izan ziren, bien baturak abdomen barneko infekzio sakona aldagaia sortuz (% 16.4). Hauei jarraituz, arnas bideko konplikazioak (15/207, % 7.3), hemorragia abdominala (12/207, % 5.8), konplikazio infekziosoak (12/207, % 5.8) eta zauriaren infekzioak (11/207, % 5.3) ditugu. Heriotza kausatzera heldu gabe larritasun handiena suposatu zuten konplikazioak (CD IVb) fuga duodenala, ihes anastomotikoa eta buxada izan ziren. Hilkortasunari dagokionez, ebakuntza osteko konplikazioen ondorioz 8 paziente hil ziren (% 3.9): 120 egun pasa ondoren, kirurgia osteko konplikazioen ondorioz hil zen paziente bakarra (CV V % 0.5) deshizentzia anastomotikoak eraginda izan zen. Lehen 4 hilabeteetako hilkortasun tasa, ostera, % 3.4koa (7/207) izanik, 7 paziente horien % 42.9aren (3/7) heriotza ihes anastomotikoaren ondorioz izan zen. Gainontzekoetatik, 2 paziente hemorragia intrabdominalagatik, 1 arnas bideko konplikazioen ondorioz eta beste 1 pankreatitidak eraginda hil ziren.

Gure emaitzak Gastrodata ikerketakoekin alderatuz, antzeko emaitzak lortu dira. Izan ere, alde batetik bi ikerketetan gutxi gora behera kasu erdiak konplikazio medikoak izan ziren eta beste erdia konplikazio kirurgikoak. Beste alde batetik, bi ikerketetako konplikazio kirurgiko ohikoenen artean deshizentzia anastomotikoa eta hemorragia abdominala egon ziren, eta konplikazio mediko ohikoenen artean konplikazio infekziosoak eta arnas bideko konplikazioak. Horrez gain, bata zein bestean, heriotza tasa goiztiar altuena izan zuten konplikazioak ihes anastomotikoa eta hemorragia intrabdominala izan ziren (% 32.8 eta % 22.8 hurrenez hurren). Ostera, konplikazioen larritasun tasei erreparatuz, Gastrodata ikerketan, erikortasun tasa

gurean baino txikiagoa (% 29.8) izan zen arren, konplikazio larrien (CV =>III) tasa gurean baino altuagoa izan zen (% 62.9 vs % 25.7). Hilkortasun tasei dagokienez, ezin ditugu ondo konparatu, gure hilkortasun tasa 120 egunetara neurtutakoa delako eta beste ikerketarena 30 eta 90 egunetara neurtutakoa. Berriki publikatu den artikuluko batek dioenez, gastrektomia osteko lehen 90 egunen barnean ematen diren heriotza guztietatik ia erdia lehen 30 egunak pasa ondoren gertatzen denez (35), hilkortasuna 90 edota 120 egunetara neurtzea gomendatzen da. Hala izanik, gure 120 egunetarako hilkortasun tasa (% 3.4) literaturan 30 eta 90 egunetara neurtzen diren hilkortasun tasen aldean gain estimatua dago. Baina, hala eta guztiz ere, Europako ikerketan 30 eta 90 egunetarako hilkortasun tasak (% 3.6 eta % 4.5koak hurrenez hurren) altuagoak izan ziren gure 120 egunetarako hilkortasun tasa baino.

Gainera, gure ikerketaren helburu nagusia frogatzea lortu dugu, ebakuntza osteko konplikazioek biziraupen globalean eragin zuzena dutela hain zuzen ere; aldagai anitzeko ikerketan hilkortasunerako faktore independente moduan agertu baitira kirurgia osteko konplikazioak (HR 1.61 [1.09; 2.42]). Honen harira 2018an egin zen ikerketa erretrospektibo batean (36), ebakuntza osteko konplikazioek epe luzeko biziraupenean eragin negatiboa dutela aztertu zuten, eta are eragin negatibo handiagoa zutela Clavien-Dindoren sailkapen maila zenbat eta altuagoa izan. Hala eta guztiz ere, Clavien Dindo I eta II mailek ez zuten desberdintasun esanguratsurik izan 5 urterako biziraupenean konplikaziorik izan ez zuten pazienteekin alderatuz. Peng Yuan-ek, beste askoren artean, egindako beste ikerketa batean ere (gure azterlaneko antzeko ezaugarriak eta paziente kopurudun ikerketa) ikusi zen biziraupen globalean eragiten zuten konplikazioak CV III eta IV mailetatik aurrerako konplikazioak (moderatu-larriak) zirela, hilkortasuna 1.939 handituz (37), CV I eta II-ko konplikazioekin emaitza esanguratsua lortu ezin izan zutelarik. Hau da, ikerketa horietan konplikazio arinak ez ziren izan biziraupenaren murrizketaren faktore kausala. Gure ikerketak, oster, erlazio zuzena frogatu du Clavien Dindo II-tik aurrerako (CV II barne) konplikazioen eta hilkortasunaren artean. Beraz, honek adierazten digu ez dela behar konplikazioen larritasun handia (III eta IV mailak), hilkortasunean inpaktu esanguratsua ikusteko, konplikazio arinek (CV II) ere biziraupena murrizten baitute, ez orain arte uste zen moduan CV III-tik aurrerako larritasunak mugatzen zuela pronostikoa.

Ikerketa honetan emaitza sekundario bezala lortu dugu konplikazio medikoen erlazioa frogatzea biziraupen globalaren murrizpenarekiko, zehazki, ebakuntza ostean konplikazio medikoak emateak hilkortasuna ia bi aldiz handitzen duela (HR 1.89 [1.20; 2.96],  $p=0.006$ ) gure kasuan. Konplikazio kirurgikoekin, oster, ez gara gai izan estatistikoki erlazio hau frogatzeko. Gauza bera gertatu zaigu konplikazio kirurgiko motekin, zein abdomen barneko infekzio sakona (ihes anastomotikoa eta fuga duodenala) hilkortasun handieneko konplikazioa izanda ere, biziraupen globalaren analisi estatistikoan emaitza adierazgarria izatera heltzen ez den (HR 1.55 [0.93; 2.58],  $p=0.092$ ). Honen arrazoi izan daiteke gure ikerketako paziente kopurua murriztua dela eta agian laginaren tamaina handiagoarekin emaitza esanguratsuagoak izatera heldu ahalko ginateke. Gure ikerketako emaitzekin kontrastatuz, beste ikerketa erretrospektibo batean, oster, konplikazio kirurgikoak izan ziren hilkortasun eta ospitalaratze luzeagoekin lotu ziren konplikazioak, eta gutxiago konplikazio medikoak (37).

Hala ere, ebakuntza osteko konplikazioen eta biziraupenaren gutxitzearen arteko erlazioa gero eta frogatuagoa den arren, ez arrisku faktoreak ezta kausa mekanismoa ere, ez daude batere argi. Peng Yuan-en ikerlanean (37), gastrektomia osteko konplikazioetan eta hilkortasunean arrisku faktoretzat eragin zezaketen pazienteen ezaugarriak aztertu ziren, emaitza esanguratsua GMI-rekin soilik lortuz. Gure ikerketan konplikazioak izan zituzten pazienteen ezaugarri demografiko eta kliniko patologikoak aztertu ziren, eta emaitza izan zen horietako batek ere ez zuela konplikazioetarako intzidentzia altuagoa suposatzen. Emaitza esanguratsua izatera gehien hurbildu zen aldagaia adina ( $p=0.054$ ) izan zen, 65 urte baino gehiago zutenek konplikazioen sorreran arrisku handiagoa izan dezaketelarik. Hala ere, ikusi beharko litzateke talde horrek ASA graduarekin duen erlazioagatik suposatu ahal badu arrisku altuagoa edo zergatik izan daitekeen, baina, ASA gradua ere konplikazioen sorrerarako faktore ez esanguratsua ( $p=0.985$ ) izanik, konplikazioekiko faktore independente bezala interpretatu behar ditugu gure aztergaietan. Bestalde, kausa mekanismoaren azalpen ohikoena eta onartuena da ebakuntza osteko konplikazioak gertatzeak gaixoen hanturazko egoera luza dezakeela, gaixoarengan immunosupresio maila handiagoa sortuz eta, horrela, tumoreen metastasia eta errezidiba sustatuz (36). Kubota et al.-ek egindako ikerketan

(38), globulu zurien zenbatekoan, gorputzeko temperatura igoeran eta proteina C-erreaktiboan (PCR) aldaketa nabarmenak ikusi zituzten ebakuntza osteko konplikazioak izan zituzten pazienteetan, konplikazioek hantura luzea sor dezaketelarik. Beraz, behin konplikazioen eta hilkortasunaren arteko erlazioa frogatuta, interesgarria izango litzateke honen arrazoia ere ondo ikertzea, ebakuntza osteko konplikazioak eta honen ondorioak modu zuzenago batean tratatu ahal izateko eta hortaz, ebakuntza osteko konplikazioen ondoriozko hilkortasun tasak murriztu ahal izateko, pazientearen bizi kalitatea eta iraupena hobetuz.

Kontuan izan behar da, emaitza interesgarriak eta erabilgarriak lortu ditugun arren, azterlan honek zenbait muga dituela. Lehenik, datuak zentro bakar batetik modu erretrospektiboan lortu direlako, eta hortaz, balitekeelako beste zentro batzuetako egoera islatzeko gai ez izatea. Gainera, gure lagina ez da oso handia izan (200 paziente), eta hori ere muga bat izan daiteke emaitzak literaturako datuekin edota beste ikerlan batzuekin konparatzerako orduan. Beraz, interesgarriagoa izango litzateke modu prospektiboan egindako lagin handiko ikerketa multizentriko bat egingo balitz. Hala izanik, emaitzak tentuz hartu beharrekoak dira eta azterlan gehiago beharko lirateke aztertutako konplikazio moten tasek hilkortasunarekin duten erlazioa ikertzeko, eta horien aurrean prebentzio neurriak hartu ahal izateko.

## 6. ONDORIOAK

1. Urdaileko minbizia tratatzeko egindako gastrektomiak morbiditate altua du.
2. Gastrektomia osteko konplikazioek urdaileko minbiziagatiko hilkortasunean inpaktu kaltegarri zuzena dute (HR 1.61 [1.09; 2.42]).
3. Konplikazio medikoek gastrektomia ondorengo biziraupenaren murrizpena eragiten dute. Konplikazio kirurgikoekin estatistikoki frogatzea lortu ez dugun arren, posible da horiek ere gaixoen biziraupen pronostikoan eragitea.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018 [eguneratua 2018ko irailean; kontsulta 2019ko irailaren 17an].
- 2- Cancer Today. On On Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. Up to Date. 2018 Mar: 1-9.
- 3- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(5):700-713. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
- 4- Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol.* 2016 Oct; 43(5):554-559.
- 5- Diglika A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(8):2403-14.
- 6- 97. Singh S, Varayil JE, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical Activity Is Associated with Reduced Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res.* 2014; 7:12–22.
- 7- Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013; 42(2):211-217.
- 8- Van Cutsem E, Sagaert X et al. Gastric Cancer. *Lancet.* 2016; 388(10060):2654-64.
- 9- LAUREN P: The Two Histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called Intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification. *Acta Patho Microbiol Scand* 1965; 64: 31 – 49 ([clasificacion \(scielo.org.pe\)](http://scielo.org.pe)).
- 10- Rodríguez-Vargas B, Arévalo-Suarez F, Monge-Salgado E, Montes-Teves P. Características histológicas y endoscópicas del cáncer gástrico diagnosticado en un hospital nacional del Callao, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013; 30(1):12-7.
- 11- Quiñones J, Portanova M, Yabar A. Relación entre Tipo Histológico y la Localización del Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital Rebagliati. *Rev. Gastroenterol. Perú;* 2011; 31-2: 139-145.
- 12- Subirat Esquivel L, Guillen Isern D. Algunas consideraciones actuales sobre el Cáncer Gástrico. *AMC [online].* 2011, vol.15, n.2.



- 13- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
- 14- Nimish B Vakil, MD, AGAF, FACP, FACG, FASGE. Peptic ulcer disease: clinical manifestations and diagnosis. Up to date: 2020 Jan.
- 15- Mansfield Paul F, MD, FACS. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Up to Date. 2019 Aug:1-38.
- 16- E. C. Smyth, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Committee et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 5): v38–v49.
- 17- Yoshida, M., Sugino, T., Kusafuka, K. *et al.* Peritoneal dissemination in early gastric cancer: importance of the lymphatic route. *Virchows Arch* 469, 155–161 (2016).
- 18- Rosa F, Costamagna G et al. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(2):1-7.
- 19- American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>th</sup>ed. New York, NY: Springer; 2017:203.
- 20- M. Martin-Richard, A. Custodio, C. Garcia-Girón, C. Grávalos, C. Gomez, P. Jimenez-Fonseca, • J. L. Manzano, C. Pericay, F. Rivera, A. Carrato. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:996–1004.
- 21- Modelo de riesgo de gastrectomía total: datos de 20.011 pacientes japoneses en una base de datos nacional basada en Internet. *Ann Surg.* 2014; 260:1034–1039.
- 22- Modelo de riesgo para la gastrectomía distal al tratar el cáncer gástrico sobre la base de datos de 33.917 pacientes japoneses recopilados mediante un sistema nacional de entrada de datos basado en la web. *Ann Surg.* 2015; 262:295–303.
- 23- Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Tasa de supervivencia deficiente en pacientes con complicaciones infecciosas intraabdominitas postoperatorias tras la gastrectomía curativa para el cáncer gástrico. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:1575-1583

- 24- Kanda M, Ito S, Mochizuki Y, Teramoto H, Ishigure K, Murai T, et al. Análisis multiinstituyal de la importancia pronóstica de las complicaciones postoperatorias después de la resección curativa para el cáncer gástrico. *Cáncer Med.* 2019; 8:5194–5201.
- 25- Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D. Cutoff values of major surgical complications rates after gastrectomy. *Updates Surg.* 2018;70:251–255.
- 26- Applicability of the Clavien-Dindo classification to emergency surgical procedures: a retrospective cohort study on 444 consecutive patients. *Seguridad del Paciente en Cirugía* 2014.
- 27- Kanda M. Preoperative predictors of postoperative complications after gastric cancer resection [published correction appears in *Surg Today.* 2020 Mar; 50(3):321]. *Surg Today.* 2020; 50(1):3-11. doi: 10.1007/s00595-019-01877-8.
- 28- Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D, et al. Complications after gastrectomy for cancer: Italian perspective. *Updates in Surg.* 2017; 69:285–288.
- 29- Low DE, Alderson D, Ceconello I, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015; 262:286–294.
- 30- Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, et al. Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg.* 2019; 269:291–298.
- 31- Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Reim D, Piessen G, Costa PMD, Reynolds JV, Meyer HJ, Morgagni P, Gockel I, Santos LL, Jensen LS, Murphy T, D'Ugo D, Rosati R, Fumagalli Romario U, Degiuli M, Kielan W, Mönig S, Kołodziejczyk P, Polkowski W, Pera M, Schneider PM, Wijnhoven B, de Steur WO, Gisbertz SS, Hartgrink H, van Sandick JW, Botticini M, Hölscher AH, Allum W, De Manzoni G. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann Surg.* 2020 Nov; 272(5):807-813. doi: 10.1097/SLA.0000000000004341. PMID: 32925254.
- 32- Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2

- and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2767–2773.
- 33- Park JH, Lee HJ, Oh SY, et al. Prediction of postoperative mortality in patients with organ failure after gastric cancer surgery. *World J Surg.* 2020. doi: 10.1007/s00268-020-05382-9. [Epub ahead of print].
- 34- Baiocchi GL, Giacopuzzi S, Marrelli D, et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer.* 2019; 22:172–189.
- 35- Shannon AB, Straker RJ 3rd, Fraker DL, Roses RE, Miura JT, Karakousis GC. Ninety-day mortality after total gastrectomy for gastric cancer. *Surgery.* 2021 Mar 28:S0039-6060(21)00103-3. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.010. Epub ahead of print. PMID: 33789812.
- 36- Li Z, Bai B, Ji G, Li J, Zhao Q. Relationship between Clavien-Dindo classification and long-term survival outcomes after curative resection for gastric cancer: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg.* 2018 Dec; 60:67-73. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.10.044. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399450.
- 37- Yuan P, Wu Z, Li Z, Bu Z, Wu A, Wu X, Zhang L, Shi J, Ji J. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2019 Aug 23; 19(1):833. doi: 10.1186/s12885-019-6024-3. PMID: 31443699; PMCID: PMC6708212.
- 38- T. Kubota, N. Hiki, T. Sano, *et al.* Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 21 (2014), pp. 891-898.