

Gastrektomiaren eragin pronostikoa urdaileko minbizi metastasikoan: Parekatzearen bidezko ikerketa eta pronostikoaren iragarle den nomogramaren sorrera

Prognostic effect of gastrectomy in metastatic gastric cancer: Matching study and creation of a prognostic predictive nomogram

Irune De La Quintana Santacoloma¹ eta Aingeru Sarriugarte Lasarte²

¹Familia eta komunitateko medikuntzako lehen urteko egoiliarra

²Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Kirurgia Orokorreko doktorea eta EHUko irakasle elkartua

irunequintana@gmail.com

Laburpena

Sarrera. Urdaileko minbizi gastriko garatuaren pronostikoan gastrektomiak duen eragina balioztatzea du helburu lan honek. Izan ere, minbizi gastriko metastasikoak pronostiko txarra du, eta ez da modu bateratuan maneiatzen. Nahiz eta gero eta ebidentzia handiagoa dagoen gaixotasun honetan kimioterapiak biziraupena luzatzen duela, ez dago argi tumore primarioaren erazketak pronostikoan onurarik ekar dezakeen. Bestalde, gainerako tratamendu aringarriek bizitza luzatzen duten heinean eragin-kortasuna galtzen dutenez, gastrektomia bera, neurri aringarri egokia izan daitekeen zalantza dago, biziraupena luzatzeaz gain, bizi-kalitatea ere hobe bailiezaieke ondo aukeratutako pazienteei.

Metodologia. Gurutzetako Ospitaleko Euskadiko tumoreen erregistrotik 2005-2014 urteetan urdaileko minbizia estadio metastasikoan diagnostikatutako pazienteen datuak jaso dira (N = 348). Aldi berean, Gurutzetako Ospitalean, Kirurgia Orokorreko zerbitzuan betetako datu-base prospektiboa erabili da, bertan operatutako gaixo horien datuak lortzeko. 1:1 parekatzeko analisia erabili da gastrektomia jasan duten pazienteen eta gastrektomiarik ez dutenen arteko ezaugarri kliniko orekatuak bermatzeko. Biziraupena aztertzeke datuak Kaplan-Meier eta Cox arrisku proportzionalen ereduak erabiliz azertu dira. Aldagai anitzeko Cox analisia erabili da nomograman pronostiko-aldagai iragarleak hautatzeko.

Emaitzak. Gastrektomizatuetan biziraupen-mediana ez-gastrektomizatuekin konparatuta 8 hilabete gehiagokoa izan da. Biziraupen-portzentajeak 6 hilabete, 1 eta 2 urterako % 35,7, % 16,3, % 7,4 (ez-gastrektomizatuetan), eta % 76,9, % 47,7, % 21,5 (gastrektomizatuetan) izan dira hurrenez hurren. Aldagai anitzeko analisisetan, gastrektomia biziraupen global hobearekin erlazionatu da (HR= 0,17, CI95%= 0,11-0,29, p<0,001).

Ondorioak. Ikerketa honetan, ondo hautatutako pazienteetan, gastrektomiak minbizi gastriko hedatuaren biziraupena hobetzen duela ikusi da. Hala ere, emaitzak serie handiagoetan bermatu eta ausazko ikerketa prospektiboetan frogatu beharko lirarteke ondorio sendoagoak lortzeko.

Gako-hitzak: Urdaileko minbizia, metastasikoa, gastrektomia, pronostikoa, biziraupena.

Abstract

Introduction. The objective of this work is to assess the impact of gastrectomy on the prognosis of metastatic stomach cancer. In fact, metastatic gastric cancer has a poor prognosis and it is not managed uniformly. Although there is increasing evidence that chemotherapy prolongs survival in this disease, it is not clear whether removal of the primary tumour can benefit prognosis. On the other hand, given that the rest of the palliative treatments lose efficacy during the prolongation of life, gastrectomy may be an adequate palliative measure, since in addition to prolonging survival, it would improve the quality of life in well-selected patients.

Methodology. The data of patients diagnosed with metastatic stage of stomach cancer in the years 2005-2014 (N = 348) are collected from the Hospital de Cruces Euskadi tumour registry. At the same time, during this period, the prospective database completed in the General Surgery Service of the Cruces Hospital was used to obtain the data of these patients operated on there. To ensure balanced characteristics of patients who had gastrectomy and those who did not have gastrectomy, 1:1 matching analysis was used. Data to analyse survival have been analysed using Kaplan-Meier and the Cox proportional hazard model. Cox analysis has been used to select independent prognostic factors on the nomogram.

Results. Median survival in gastrectomized patients was 8 months longer. The survival percentages for 6 months, 1 year and 2 years have been respectively 35,7%, 16,3%, 7,4% (not gastrectomized) and 76,9%, 47,7%, 21,5% (gastrectomized). In multivariable analyses, gastrectomy has been associated with better overall survival (HR= 0,17, CI95%= 0,11-0,29, p<0,001).

Conclusion. In well-selected patients, gastrectomy has been shown to improve survival in metastatic gastric cancer. However, a randomized prospective study would be needed to address the limits of this study.

Keywords: Gastric cancer, metastatic, gastrectomy, prognosis, survival

Bidalia: 23/05/24

Onartua: 24/01/14

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.558>

1. Sarrera

Urdaileko minbizia osasun-arazo garrantzitsua da. 2020an munduan 5. minbizi ohikoena izan zen, 1.089.103 kasu diagnostikatu ziren. Espainiari dagokionez urdaileko minbiziaren prebalentzia 2020an gizonezkoetan 15.599 kasukoa izan zen, eta emakumezkoetan 12.900ekoa. (1) Bariazio geografiko handia dago minbizi horren intzidentzian. Kasuen erdia baino gehiago Japonian, Korean eta Txinan kontzentratzen dira (intzidentziaren % 70 baino gehiago asiar populazioetan dago) (2). Hego Amerikan, Ekialdeko Europan eta Ekialde Hurbileko herrialde batzuetan ere minbizi arrunta da. Aldiz, ez da oso ohikoa Europan, Estatu Batuetan, Australian eta Afrikan. Desberdintasun horiek, batez ere, faktore genetikoek eta ingurumen-faktoreek eragiten dituzte, hala nola elikadura motak. (3)

Minbizi gastrikoa neoplasiarik hilgarrienetako bat da. Mundu-mailan minbiziz hiltzen diren gaixoetatik urdaileko minbiziaren heriotza-tasa % 7,7 da (768.793 kasu) eta Espainian % 4,7 (5.296 kasu: 3.237 gizonezko eta 2.059 emakumezko) (1)

Espainian urdaileko minbiziaren biziraupena netoa 5 urtera, 2008-2013 urteen artean diagnostikatu-tako pazienteetan % 26 izan zen gizonezkoetan, eta % 30,3 emakumezkoetan (1). Beraz, urdaileko minbizi duten pertsonen biziraupen-tasa % 28 ingurukoa da 5 urtera. Biziraupen murriztu horren

arrazoietako bat izan liteke urdaileko minbizia duten pertsonen % 62k diagnostikoa jasotzen duela minbizia barreiatuta dagoenean. (4)

Urdaileko minbizia maiztasun handiagoz gertatzen da adineko pertsonen artean. Diagnostikoa jasotzen duten pertsonen % 60 inguru 64 urtetik gorakoa da, eta diagnostikoaren batez besteko adina 68 urtekoa da. (4) Horrek ere badauka pronostikoan eragina.

Etiopatogenia aldetik, ez da ezagutzen zeintzuk diren minbizi gastrikoaren kausa zehatzak, baina bai zeintzuk diren minbizia agertzea errazten duten arrisku-faktore batzuk: (3)

a) Faktore nutrizionalak: Japonian, Korean eta Txinan ohitura handia daukate gatzatu eta ketu diren elikagaiak kontsumitzeko, eta ikusi da horrek erlazioa izan dezakeela urdaileko minbiziarekin. Bestalde, fruta eta barazki fresko gutxi jateak, eta nitratoen kontzentrazio altuak dituzten jakiek ere, minbizi gastrikoa sortzen laguntzen dute.

b) Inguruneko faktoreak: elikagaiak gaizki prestatzeak, elikagaiak hozteko sistema txarrek eta kalitate baxuko edateko urek (nitratoen edo *Helicobacter pylori*-ren kontzentrazio handiak izan ditzaketenak) ere tumore hori garatzea errazten dute.

c) Tabakoa: tabakoak minbizi asko garatzeko arriskua areagotzen du, urdailekoa barne.

d) Aldez aurreko gaixotasunak edo baldintzak. Honako hauek dira nabarmenenak:

- **Aurretiazko kirurgia gastrikoa:** urteak igaro behar dira urdail-hondarraren (muinoi gastrikoa) gainean minbizia ager dadin. Oro har, aldi hori 10-15 urtetik gorakoa izaten da.
- **Gastritis kroniko atrofikoa:** endekatzen joan daiteke minbizi bihurtu arte.
- **Anemia perniziosa:** arriskua 20 aldiz handitzen du.
- **Polipo gastrikoak:** polipo baten gainean minbizia izateko arriskua polipoaren tamainaren eta histologiaren arabera da, besteak beste. Oro har, zenbat eta handiagoa izan tamaina, orduan eta arrisku handiagoa gaiztotzeko.
- **H. Pylori:** ultzerak eta gastritis kronikoa eragin ditzake. Mundu osoan, H. pylori infekzioa da minbizi gastrikoaren arrisku-faktorerik garrantzitsuena. Hala ere, H. pylori-k minbizi gastrikoa izateko arriskua handitzen duen arren, infekzio hori duten pertsona gehienek ez dute garatuko, hala ere tratatzea garrantzitsua da.
- **Errefluxu gastroesofagikoa:** areagotu egiten du lotura gastroesofagikoaren minbiziaren arriskua.

e) Faktore genetiko eta familiarrak:

- **Genetikoak:** adibidez, herentziazko urdaileko minbizi difusoaren sindromean, familia bereko kide batek edo batzuek minbizi mota hori garatzen dute, kadherina genean gertaturiko mutazio baten ondorioz.
- **Familiarra:** intzidentzia 2-3 aldiz handiagoa da minbizi gastrikoa diagnostikatutako senitartekoak dituzten pertsonengan, nahiz eta familia horren barnean alterazio genetikorik ez identifikatu.

Minbizi gastriko gehienak mukosan sortzen dira, eta adenokartzinoma da mota histologiko ohikoena (kasuen % 90 baino gehiago). (3) Lauren sailkapenaren arabera, adenokartzinomen barruan honako bi mota nagusi hauek bereizten dira: (5)

Irune De La Quintana eta Aingeru Sarriugarte

- **Hesteetako adenokartzinoma;** anatomia patologikoari dagokionez, zelula neoplasiko gastrikoek guruinen antzeko egitura tubularrak eratzen dituzte. Ezaugarrien artean aipatzekoa da ingurumen-faktoreekin erlazionatzen dela, hori dela eta, intzidentzia altuko lurraldeetan gehien ikusten den adenokartzinoma mota da. Paziente adinduagoetan ikusten da, eta kokapenari dagokionez urdaileko antroan sortzeko joera handiagoa du. Bestalde, ikusi da mota honek barreatze hematogorako joera handiagoa duela.
- **Adenokartzinoma difusoa;** histologikoki zelulek kohesiorik ez dute, zelula independenteek mäsarik osatu gabe infiltratzen eta loditzen dute urdaileko horma. Usuagoa da paziente gazteagoetan, joera handiagoa du kartzinomatosi peritoneala sortzeko eta linitis plastikoa izenez ezagutzen den forma bereizgarria ager daiteke. Gehiago erlazionatzen da herentziatzko minbiziarekin.

OMEk honela sailkatzen ditu histologikoki urdaileko minbiziak: papilarra, tubularra (tub1, tub2, tub3), zigiluzko eraztuneko zelulak, bereizi gabekoak, eta muzinotsua. (6)

Berriki gertatu den genomaren garapenarekin ezaugarri molekularretan oinarritutako urdaileko minbiziaren sailkapen molekularra sortu zen. Antzekotasunak dituzten bi sailkapen molekular mota proposatu dira: bata The Cancer Genome Atlasek (TCGA) aztertutakoa eta bestea Asian Cancer Research Groupek (ACRG) aztertutakoa. TCGA da momentura arte gehien onartu den sailkapen molekularra. Sailkapen horrek lau azpimota molekular hartzen ditu kontuan; lehenak, Epstein Barr (EBV+) positiboa, tumorean DNA biralaren presentziak definitutakoa; bigarrenak, mikrosateliten ezegonkortasuna (MSI), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 mutazioak aurkezten dituztenak; hirugarrenak, genomikoki egonkorak direnak (GS), eta azkenik, laugarrenak, kromosomikoki ezegonkorak (CIN). (7)

Giza hazkunde epitelialaren faktorearen 2. hartzaila (HER2) giza hazkunde epidermikoaren faktorearen hartzailaren familiako kidea (EGFR) da, eta 17q21 eskualde kromosomikoan kokaturiko protoonkogenea da. Tirosina kinasaren mintzean kokaturiko proteina hartzaila bat kodifikatzen du, zeinak proliferazio, diferentziazio eta biziraupen zelularren seinaleen transdukzioa erregulatzen duen. HER2 genearen anplifikazioa kartzinoma gastrikoan deskribatu zen, bularreko minbizian aurkitu ondoren. Japoniako serie batean ikusi zen tindaketa immunohistokimikoarekin HER2-ren gainespresio-tasa adenokartzinoma gastrikoan % 12koa zela. HER2-ren gainespresioa maizago ikusten da hesteetako adenokartzinoma mota histologikoan, eta kardia edo lotura gastroesofagikoan kokatutako kartzinometan (% 24-35). (8)

ToGA izeneko saiakuntza klinikoan ikusi zen HER2-ren aurkako antigorputz monoklonal humanizatuak (Trastuzumab) kimioterapiarekin (kapozitabina edo 5-fluorouraziloa eta zisplatinoa) konbinatzeak biziraupen orokorra eta progresiorik gabeko biziraupena luza ditzakeela, eta HER2 kartzinoma gastriko aurreratuan erantzun-tasa handitzen duela. (8)

Urdaileko minbiziaren hedapenak hainbat bideri jarrai diezaioke: zuzena, peritoneala, linfatikoa eta hematogenoa. (9)

- **Zuzena:** mukosan hasi eta urdailaren horman zehar hedatzen dira. Aipatzekoa da difusoetan submukosatik barrea daitekeela urdail osoan zehar, linitis plastikoa sortuz.
- **Peritoneala:** bide honetatik sortzen dira kartzinomatosi peritoneala eta Krukenberg-en tumorea (peritoneo bideko obulutegien infiltrazioa).
- **Linfatikoa:** diagnostikatzen direnerako % 70 inguruk metastasi ganglionarrak ditu.
- **Hematogenoa:** urdaila baskularizazio aberatseko organoa da. Metastasiak sortzen dira bereziki; gibelean (% 15ek gibelean metastasiak ditu diagnostikatzen direnerako), biriketetan, hezurretan, pleuran eta nerbio-sistema zentrolean. Diseminazio-bide hau ohikoagoa da hesteetako adenokartzinoman.

Tratamendua eta pronostikoa oso baldintzatuta dago gaixotasunaren hedapenaren arabera. Urdaileko minbiziaren klasifikaziorako AJCC (American Joint Committee on Cancer) erakundeak sortutako TNMren 8. edizioa erabiltzen dugu, horren arabera, estadio ezberdinetan sailkatzen dira: (3)

- **0 estadioa edo in situ kartzinoma:** minbiziaren etaparik hasiberriena da. Mukosaren alderik azalekoenean dago (ez du muscularis mucosae inbaditzen), eta ez ditu urdaileko beste geruzak infiltratzen, ez ditu eskualdeko gongoilak inbaditzen eta ez du metastasirik sortzen urrutira.
- **I estadioa:** ez dago urrutiko metastasirik.
- **II estadioa eta III estadioa:** estadio horiek ezartzeko, kontuan hartzen dira bai horma gastrikoaren afekzio-maila, bai tumoreak erasandako gongoil kopurua.
- **IV estadioa:** etaparik aurreratua da. Urrutiko metastasia egon daiteke gibelean, biriketan, hezurretan, obarioetan, sabeletik urrun dauden gongoiletan, kartzinomatosi peritoneala, etab.

Urdaileko minbiziaren tratamendu sendagarri bakarra erresekzio kirurgikoa da. Aldiz, urdaileko minbizi garatua duten pazienteak, gaur egun, ez dira erresekzio erradikal egoki baterako hautagaiak. Minbizi gastriko metastasikoak pronostiko txarra du, eta ez da modu bateratuan maneiatzen. Ikerketa-lan hau IV. estadioan (urdaileko minbizi metastasikoa) dauden minbizien tratamenduan oinarrituta dago.

Gaur egun, kimioterapia berrien garapenarekin eta paziente bakoitzaren tumore motari egokitutako tratamendu pertsonalizatuak erabilia, minbizi metastasikoa duten gaixoen biziraupena luzatzen ari da. Nahiz eta gero eta ebidentzia handiagoa dagoen minbizi gastriko metastasikorako kimioterapiak biziraupena luzatzen duela, kirurgiarik gabeko tratamendu aringarrien eraginkortasuna urte batera galtzen hasten da.

Testuinguru horretan (minbizi metastasikoaren tratamendu gero eta garatuago eta pertsonalizatuagoak), urdailaren erauzketaren erabilgarritasunak (gastrektomia metastasektomiarekin edo gabe) biziraupenean duen onura oraindik ez dago argi minbizi gastriko hedatuarentzat. Ikerketa batzuen arabera, erauzketa onuragarria izan daiteke biziraupenari, arintze sintomatikoari eta bizi-kalitateari dagokienez; beste ikerketa batzuek, berriz, emaitza txarrak eman zituzten erresekzioaren ondoren.

2. Hipotesia eta helburuak

Hipotesia:

- Gastrektomiak urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoa hobez dezake. Lan honen helburua da:
- Minbizi gastriko metastasikoaren pronostikoan eragina duten faktoreak baloratzea.
- Gastrektomiak urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoan duen eragina zehaztea.
- Urdaileko minbizi metastasikoan erresekzio kirurgikoak pronostikoa hobetuko dien pazienteen faktoreak identifikatzea.

3. Metodologia

3.1. Datu-iturria eta ikertutako populazioa

Atzera begirako azterketa analitiko bat egin da, aldagai anitzeko analisiaren bidez, kirurgikoki tratatutako minbizi gastriko aurreratua duten pazienteen datu-base kliniko-asistentzian jasotako paziente-kohorte baten inguruan. Gurutzetako Ospitaleko Euskadiko tumoreen erregistrotik 2005-2014 urteetan diagnostikatutako urdaileko minbizi metastasikoen datuak jaso dira (N = 348). Bestalde, Gurutzetako Ospitalean, Kirurgia Orokorreko zerbitzuan betetako datu-base prospektiboa erabili da, zeina

Irune De La Quintana eta Aingeru Sarriugarte

2005-2014 urteetan modu kodifikatuan bete zen ospitaleko unitate esofagogastrikoko taldeak operatutako pazienteekin.

Honako hauek dira kontuan izandako ezaugarriak: pazientearen demografiari buruzko xehetasunak (adina, sexua), tumorearen ezaugarriak (T, N, M, metastasi-lokalizazioa, diferentziazio-gradua, mota histologikoa, tumorearen lokalizazioa urdailean), jasotako tratamendua (kimioterapia edo erradioterapia jaso duen, erresekatuak) eta emaitzak (biziraupena urte batera, hildakoak 6 hilabetera, hildakoak urte batera, hildakoak 2 urtera).

3.2. Analisi estatistikoa

Erauzketa kirurgikodun eta erauzketarik gabeko urdaileko minbizi metastasikoa duten gaixoen taldeak elkarren artean konparatu dira. Aldagai kategorikoak χ^2 probaren bidez alderatu dira, eta modu normalean banatu ez diren datuak Mann-Whitneyren U proba erabiliz aztertu dira. Biziraupena Kaplan-Meierren biziraupen-kurben bidez kalkulatu da, eta long-rank probaren bidez alderatu. Ostean, askotariko aldagaiak aztertzeko, arrisku proportzionalen Cox ereduak erabili dira, biziraupenerako independenteak ziren arrisku-faktoreak identifikatzeko.

Kimioterapia aringarria edo gastrektomia bakarrik jasotzen duten pazienteen arteko alborapenaren arazoari aurre egiteko, joera-puntuazioa parekatzeko analisiak (propensity score matching analysis) egin dira (N = 74). Tratamendu-aukera desberdinak (kimioterapia aringarria versus gastrektomia) jasotzeko baldintzazko probabilitatea aldagai anitzeko erregresio logistikoko eredu baten bidez kalkulatu da. Ondoren, kohorte orekatuak sortu dira 1-to-1 hurbileneko bizilagunen joera-puntuazioa parekatzea erabiliz, ordezkari gabe.

3.3. Nomogramak

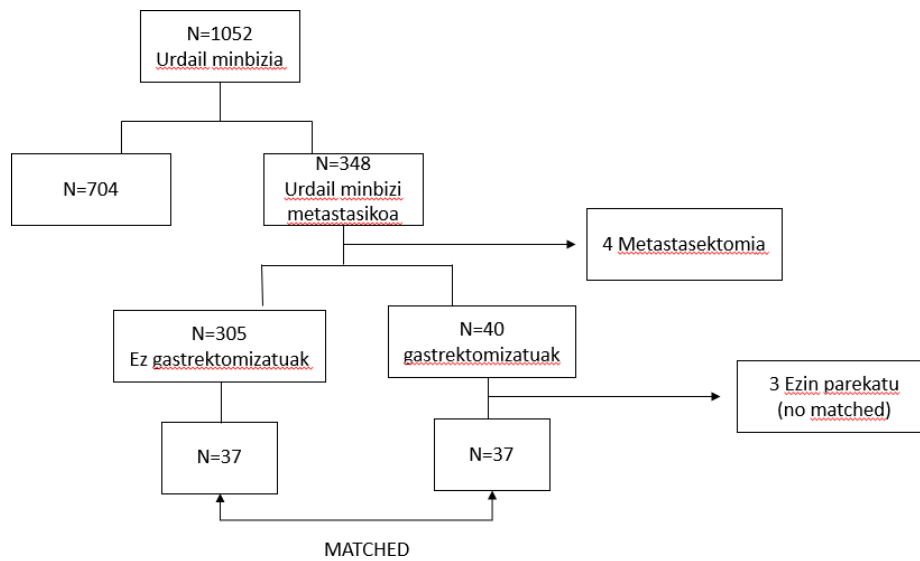
Nomogramak eraikitzeke joera-puntuazioa parekatzeko analisiak egin aurreko datu-basea erabili da, 2005 eta 2014 artean diagnostikaturiko pazienteak. Aldagai anitzeko Cox arrisku proportzionalen erregresio-analisi erabili da nomogramarako pronostiko-aldagai iragarleak hautatzeko, balioak $<0,05$ dituzten parametroak kontuan hartuta, eta p balioak $>0,10$ dituztenak kenduta. Emaitzak arrisku-ratio (HR) eta % 95eko konfiantza-tarte (CI) gisa deskribatu dira. $<0,05$ p balioak estatistikoki esanguratsutzat jo dira.

Gure hipotesia zen gastrektomia aringarria egin zaien pazienteetan ebakuntza egin aurretik biziraupena iragar daitekeela; horregatik, ebakuntza aurreko nomograma-eredu bi eraiki dira. Bi nomograma garatu dira, operatuz gero eta operatu ezean urte bateko eta bi urteko biziraupen-aukerak kalkulatzeko erabiltzeko. Eredu horrek kontuan hartzen ditu: adina, pTNM, diferentziazio-gradua, kimioterapia jasotzeko aukera, erresekatuak eta mota histologikoa. Parametro horiek kirurgia egin aurretik ebaluagarriak izan daitezkeela onartzen da. Nomogramak "R" programa estatistikokoaren "nomograma" funtzioa erabiliz eraiki dira.

4. Emaitzak

Azterketa honetan, adenokartzinoma gastrikoa duten 1.052 paziente hartu ziren kontuan, horietatik, % 33,08k (348k) minbizi hedatua zeukaten diagnostikoaren unean bertan (M1). Paziente horietatik 40ri (% 11,49) gastrektomia aringarria egin zitzaion, 308ri (% 88,5) kimioterapia aringarria eman zitzaion. Gainera, metastasi hepatikoa zuten 4 gaixori gastrektomiaz gain, gibeledako metastasektomia egin zitzaion (1. irudia).

1. irudia. Aztertutako populazioaren hautaketaren fluxu-diagrama.



Analisietan sartutako paziente guztiek lana aurrera eramateko beharrezko informazio osoa zuten. Ikerketa-taldeen ezaugarrien banaketa aurkezten da (2. taulan). Parekatze-analisen aurretik bi taldeen artean (gastrektomizatuak eta ez-gastrektomizatuak) hainbat aldagaitan ezberdintasun nabarmena zegoen. Alde batetik, gastrektomizatuaren adinaren mediana 65 urtekoa zen, eta ez-gastrektomizatuena 70 urtekoa, beraz, erresekatuak gazteagoak ziren. Bestalde, ikusi zen urdailean lokalizazio distala zuten minbiziak gehiago operatzen zirela, urdailearen gorputzean lokalizatzen zirenekin konparatuta. Bi taldeen artean esanguratsua zen beste aldagai bat minbiziaren diferentziazio-gradua izan zen, gehiago operatzen ziren ondo diferentziazitutako tumoreak, eta, aldiz, gaizki diferentziazitutakoak ez horrenbeste. Gainerako faktoreak ondo orekatuta zeuden kasu eta kontrolen artean. Ikerketa honetan, 37 bikote parekatu ziren joera-puntuazioa parekatzeko analisiak erabiliz.

Biziraupen-mediana gastrektomia jaso zutenetan (1. taula) 8 hilabete gehiagokoa izan zen analisi ez-parekatuetan (gastrektomizatuak 11,2 hilabete, ez-gastrektomizatuak 3,77 hilabete) eta parekatutako analisietan 6 hilabetekoa (gastrektomizatuak 9,2 hilabete, ez-gastrektomizatuak 3,73 hilabete). Kaplan-Meier kurbetan ikus daitekeenez (2. eta 3. irudiak), analisi parekatu zein ez-parekatuetan biziraupena 6 hilabetera gastrektomizatueta % 70 ingurukoa den bitartean, ez-gastrektomizatueta % 35 ingurukoa baino ez da. Urte bateko biziraupena ere hobea da gastrektomizatueta (% 42 inguru) ez-gastrektomizatueta konparatuta baino (% 17 inguru).

Parekatzearen ostean (2. taula) ikusi zen aztertutako faktore guztietatik pronostikoan eragin zutenak tumorearen neurria (T), kimioterapia eta gastrektomia zirela. Adinean eta diferentziazio-graduan emaitzak ez dira estatistikoki adierazgarriak izatera heltzen, baina joera bat antzematen da. Seguruenik N handiago batekin adierazgarritasuna lortuko litzateke.

1. taula. Ikerketa-taldearen ezaugarriak.

	Ez-parekatuak (non matched)		Gastrektomizatutakoak (n)	Ez-gastrektomizatutakoak (n)	p	n
	Guztiak (n)					
Adina , mediana [Q1,Q3]	69,0		65,0		70,0	0,010
	[59;76]		[57,0;73,0]		[60,0;76,0]	
SEXUA: E	106 (% 30,5)		22 (% 33,8)		84 (% 29,7)	0,611
Lok:	170 (% 48,9)		30		140	0,024
Gorputzean			(% 46,2)		(% 49,5)	
Distala	72 (% 20,7)		21 (% 32,3)		51 (% 18,0)	
Proximala	106 (% 30,5)		14		92	
			(% 21,5)		(% 32,5)	
Nº M: 0	276 (% 79,3)		30 (% 46,2)		246 (% 89,9)	<0,001
Nº M: 1	58 (% 16,7)		29		29	
			(% 44,6)		(% 10,2)	
Nº M: >1	14 (% 4,02)		6 (% 9,23)		8 (% 2,83)	
Lok M:	25 (% 34,7)		14		11	0,317
Kartzinomatosia			(% 40,0)		(% 29,7)	
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)		20 (% 57,1)		26 (% 70,3)	
Ezezaguna	1 (% 1,39)		1 (% 2,86)		0	
T: T2-3	23 (% 6,61)		22		1	<0,001
			(% 33,8)		(% 0,35)	
T: T4b	5 (% 1,44)		5 (% 7,69)		0	
T: T4a	320 (% 92,0)		38 (% 58,5)		282 (% 99,6)	
N: N0	3 (% 0,87)		3 (% 4,76)		0	<0,001
	(% 6,38)		(% 34,9)			

N: Nx	320	38	282	
	(% 92,8)	(% 60,3)	(% 100)	
DIF GR:	43	17	26	0,001
Ondo/Moderatua diferentziatua	(% 12,4)	(% 26,2)	(% 9,19)	
Gaizki/Gutxi diferentziatua	73	14	59	
	(% 21,0)	(% 21,5)	(% 20,8)	
Ezezaguna	232	34	198	
	(% 66,7)	(% 52,3)	(% 70,0)	
MORF:	84	19	65	0,141
Difusoa	(% 24,1)	(% 29,2)	(% 23,0)	
Hesteetakoa	97	22	75	
	(% 27,9)	(% 33,8)	(% 26,5)	
Gainerakoak	167	24	143	
	(% 48,0)	(% 36,9)	(% 50,5)	
Kimioterapia	124	8	116	<0,001
	(% 36,4)	(% 12,3)	(% 42,0)	

Erradioterapia	6	0	6	0,384	348
	(% 1,72)		(% 2,12)		
Biziraupenaren denbora orokorra 1 urtera, Mediana [Q1,Q3]	4,62	11,2	3,77	<0,001	348
	[2,0;10,9]	[7,00;13,0]	[1,48;8,75]		
Parekatuak (matched)					
	Guztiak (n)	rektomizatuak (n)	Ez-gastrektomizatuak (n)	p	n
		[59;74]	[60,5;74,0]	[59,0;74,0]	
SEXUA: E	26	11	15	0,576	74
	(% 35,1)	(% 30,6)	(% 39,5)		
Lok:	36	18	18	0,891	74
Gorputzean	(% 48,6)	(% 50,0)	(% 47,4)		
Distala	24	12	12		

Irune De La Quintana eta Aingeru Sarriguarte

	(% 32,4)	(% 33,3)	(% 31,6)		
Proximala	14 (% 18,9)	6 (% 16,7)	8 (% 21,1)		
N° M: 0	2 (% 2,70)	1 (% 2,78)	1 (% 2,63)	0,889	74
N° M: 1	58 (% 78,4)	29 (% 80,6)	29 (% 76,3)		
N° M: >1	14 (% 18,9)	6 (% 16,7)	8 (% 21,1)		
Lok M:	25	14	11	0,317	72
Kartzinomatosa	(% 34,7)	(% 40,0)	(% 29,7)		
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	20 (% 57,1)	26 (% 70,3)		
Ezezaguna	1 (% 1,39)	1 (% 2,86)	0		
T: T2-3	23 (% 31,1)	22 (% 61,1)	1 (% 2,63)	<0,001	74
T: T4b	5 (% 6,76)	5 (% 13,9)	0		
T: T4a	46 (% 62,2)	9 (% 25,0)	37 (% 97,4)		
N: N0	3 (% 4,28)	3 (% 8,82)	0	<0,001	71
N: N1-3	22 (% 31,0)	22 (% 64,7)	0		
N: Nx	46 (% 64,8)	9 (% 26,5)	37 (% 100)		
DIF GR:	12	7	5	0,263	74
Ondo/Moderatua diferentziatua	(% 16,2)	(% 19,4)	(% 13,2)		

Gaizki/Gutxi diferentziatua	16	10	6		
	46	19	27		
Ezezaguna	(% 62,2)	(% 52,8)	(% 71,1)		
MORF:	20	9	11	0,930	74
Difusoa	(% 27,0)	(% 25,0)	(% 28,9)		
Hesteetakoa	28	14	14		
	(% 37,8)	(% 38,9)	(% 36,8)		
Gainerakoak	26	13	13		
	(% 35,1)	(% 36,1)	(% 34,2)		

Kimioterapia	20 (% 27,0)	2 (% 5,56)	18 (% 47,4)	<0,001	74
Erradioterapia	1 (% 1,35)	0	1 (% 2,63)	1,000	74
Biziraupenaren denbora orokorra 1 urtera, Mediana [Q1,Q3]	6,08 [2,98;13]	9,20 [4,62;13]	3,73 [2,05;7,77]	<0,001	74

*Lok: lokalizazioa, Lok M: metastasiaren lokalizazioa, DIF GR: diferentziazio-gradua, MORF: morfologia

2. taula. Hilkortasunaren (urte batera) azterketa unibariantea.

	Ez-parekatuak (non matched)		p.ratio	p.overall	n
	ALL	HR			
SEXUA: G	242 (% 69,5)		Ref.	Ref.	0,869
SEXUA: E	106 (% 30,5)		1,02 [0,79;1,33]	0,871	
Lok: Proximala	106 (% 30,5)		Ref.	Ref.	0,789

Distala	72 (% 20,7)	1,12 [0,80;1,57]	0,517	
Gorputzean	170 (% 48,9)	1,08 [0,82;1,42]	0,595	
N° M: 0	276 (% 79,3)	Ref.	Ref.	0,153
N° M: 1	58 (% 16,7)	0,73 [0,53;1,02]	0,069	
N° M: >1	14 (% 4,02)	0,77 [0,41;1,46]	0,427	
Lok M: Kartzinomatosia	25 (% 34,7)	Ref.	Ref.	0,974
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	1,06 [0,60;1,90]	0,834	
Ezezaguna	1 (% 1,39)	0,96 [0,13;7,19]	0,965	
T: T2-3	23 (% 6,61)	Ref.	Ref.	0,005
T: T4b	5 (% 1,44)	3,52 [1,24;10,0]	0,018	
T: T4a	320 (% 92,0)	2,47 [1,38;4,41]	0,002	
N: N0	3 (% 0,87)	Ref.	Ref.	0,022
N: N1-3	22 (% 6,38)	0,96 [0,22;4,25]	0,955	
N: Nx	320 (% 92,8)	1,98 [0,49;7,97]	0,336	
DIF GR: Ondo/Moderatua diferentziatua	43 (% 12,4)	Ref.	Ref.	0,001
Gaizki/Gutxi diferentziatua	73 (% 21,0)	1,89 [1,18;3,03]	0,008	
	232	2,13	<0,001	

Ezezaguna	(% 66,7)	[1,40;3,24]			
MORF: Difusoa	84 (% 24,1)	Ref.	Ref.	0,015	348
Hesteetakoa	97 (% 27,9)	0,71 [0,51;1,00]	0,053		
Gainerakoak	167 (% 48,0)	1,10 [0,82;1,47]	0,517		
Kimioterapia	124 (% 36,4)	0,45 [0,34;0,58]	<0,001	<0,001	341
Erradioterapia	6 (% 1,72)	1,04 [0,43;2,51]	0,937	0,936	348
Erresekatuak	65 (% 18,7)	Ref.	Ref.	<0,001	348
Ez-erresekatuak,	283 (% 81,4)	2,76 [1,92;3,95]	<0,001		
	Parekatuak (matched)				
	ALL	HR	p.ratio	p.overall	n
Adina, [Q1,Q3]	mediana 66,0 [59,0;74,0]	1,03 [1,00;1,06]	0,036	0,036	74
SEXUA: G	48 (% 64,9)	Ref.	Ref.	0,314	74
SEXUA: E	26 (% 35,1)	1,33 [0,76;2,32]	0,312		
Lok: Proximala	14 (% 18,9)	Ref.	Ref.	0,485	74
Distala	24 (% 32,4)	1,63 [0,73;3,63]	0,232		
Gorputzean	36 (% 48,6)	1,41 [0,66;3,02]	0,373		
Nº M: 1	58 (% 78,4)	0,29 [0,07;1,24]	0,096		

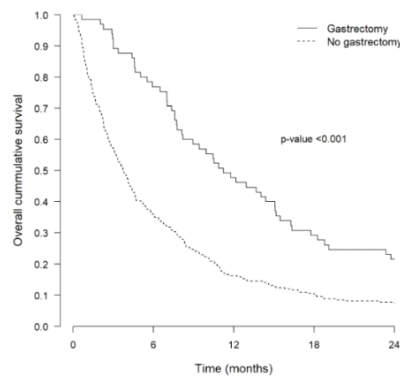
N° M: >1	14 (% 18,9)	0,30 [0,07;1,42]	0,130		
Lok M: Kartzinomatosia	25 (% 34,7)	Ref.	Ref.	0,974	72
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	1,06 [0,60;1,90]	0,834		
Ezezaguna	1 (% 1,39)	0,96 [0,13;7,19]	0,965		
T: T2-3	23 (% 31,1)	Ref.	Ref.	0,004	74
T: T4b	5 (% 6,76)	3,97 [1,37;11,5]	0,011		
T: T4a	46 (% 62,2)	2,67 [1,38;5,17]	0,003		
N: N0	3 (% 4,28)	Ref.	Ref.	0,032	71
N: N1-3	22 (% 31,0)	0,98 [0,22;4,35]	0,980		
N: Nx	46 (% 64,8)	2,17 [0,52;9,06]	0,286		
DIF GR: Ondo/Moderatua diferentziatua	12 (% 16,2)	Ref.	Ref.	0,064	74

Gaizki/Gutxi diferentziatua	16 (% 21,6)	3,14 [1,11;8,84]	0,031		
Ezezaguna	46 (% 62,2)	2,72 [1,06;6,96]	0,037		
MORF: Difusoa	20 (% 27,0)	Ref.	Ref.	0,455	74
Hesteetakoa	28 (% 37,8)	0,83 [0,41;1,67]	0,606		
Gainerakoak	26 (% 35,1)	1,25 [0,64;2,43]	0,511		

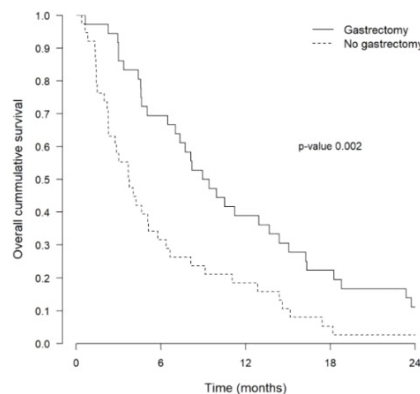
Kimioterapia	20 (% 27,0)	0,68 [0,36;1,29]	0,238	0,237	74
Erradioterapia	1 (% 1,35)	1,59 [0,22;11,7]	0,646	0,639	74
Erresekatuak	36 (% 48,6)	Ref.	Ref.	0,003	74
Ez-erresekatua	38 (% 51,4)	2,24 [1,29;3,89]	0,004		

*Lok: lokalizazioa, Lok M: metastasiaren lokalizazioa, DIF GR: diferentziazio-gradua, MORF: morfologia

2. irudia. Kaplan-Meier kurbak, parekatzerik gabe (non matched)



3. irudia. Kaplan-Meier kurbak, parekatuak (matched).



Aldagai anitzeko analisisetan (3. taula), gastrektomia jaso zuten pazienteak biziraupen global (BG) hobarekin erlazionatu ziren (HR= 0.17, CI95%= 0.11-0.29, p<0.001). Beraz, faktore pronostiko independentea zela frogatu zen. Gainera, T etapa eta diferentziazio-gradu txarragoa duten gaixoak BG pobre-

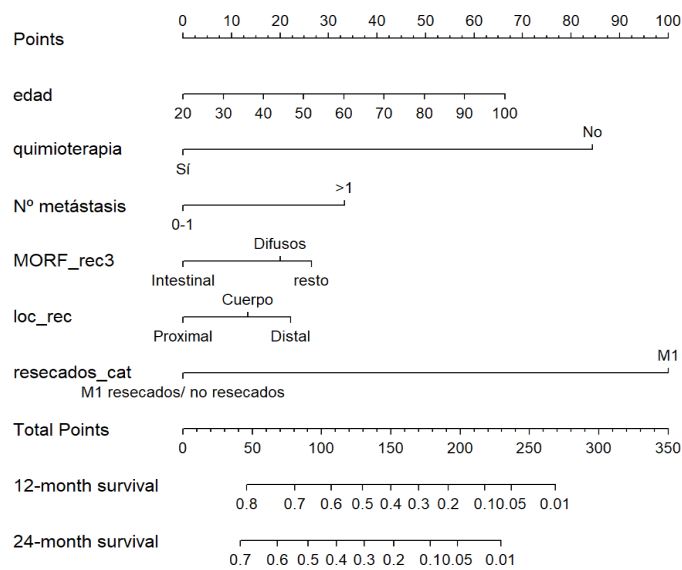
ago batekin erlazionatu ziren modu estatistikoki esanguratsuan. Aipatzekoa da, orobat, kimioterapia jasotzea biziraupen hobearekin oso lotuta dagoela ikusi dela.

3. taula. Arrisku proportzionalaren COX eredua, ikerketa multibariantean.

	Ez-parekatuak		P a r e k a t u a k			
	HR	% 95 CI		p-value	HR	% 95 CI
T: T4b	3,74	(1,3;10,73)	0,014	3,71	(1,25;11)	
T: T4a	1,06	(0,51;2,2)	0,879	1,53	(0,54;4,37)	
Gradua: gutxi edo gaizki diferentziatuak	2,23	(1,46;3,42)	<0,001	2,68	(1,02;7,05)	
Gradua: Ezezaguna	1,89	(1,17;3,05)	0,009	3,36	(1,13;9,95)	
Kimioterapia	0,23	(0,17;0,31)	<0,001	0,21	(0,1;0,45)	
Gastrektomizatua	0,17	(0,11;0,29)	<0,001	0,2	(0,07;0,56)	

Pronostikoan eragina duten ezaugarri independenteak identifikatu ostean, operatu aurreko nomograma bat sortu dugu (4. irudia). Diseinatu dago erabaki kirurgikoa hartu aurretik pronostikoa 1 urtera eta 2 urtera iragartzeko. Bertan kontuan hartzen diren faktoreak honako hauek dira: adina (20 urte 0 puntu izango lirarteke eta, aldiz, 80 urte izateak 50 puntu), kimioterapia (kimioterapia jasotzea 0 puntu diren bitartean, kimioterapia ez jasotzea 85 puntu inguru dira), metastasi kopurua (0-1= 0 puntu, >1= 32 puntu), histologia mota (hesteetakoa 0 puntu; difusoa, berriz, 22 puntu), tumorearen lokalizazioa urdailean (proximala 0 puntu, gorputzekoa 15, eta distala 25) eta, azkenik, gastrektomia (gastrektomizatuak 0 puntu, eta ez-gastrektomizatuak 100 puntu).

4. irudia. Nomograma.



5. Eztabaida

Minbizi gastrikoa mundu osoan minbiziarekin lotutako heriotza-kausa nagusietako bat da; izan ere, urdaileko minbizien heren bat diagnostikatzen direnerako metastasiak izaten dituzte. Horien tratamendua orain arte kimioterapia paliatiboa edo tratamendu aringarriak besterik ez ziren. Oro har, minbizi gastriko metastasikoa duten pazienteak sendaezintzat jotzen ziren. Tratamendu paliatiboaren kontzeptua urtez urte aldatu egin da, hasieran gaixotasuna sendatu ezin zenean helburua sintomak arintzea besterik ez zen, baina biziraupena ez zen aldatzen. Aldiz, azken urteetan, kontzeptua aldatu egin da, eta gaixotasuna sendaezina izan arren, tratamendu paliatiboak aplikatuz minbiziaren hedadura moteldu daiteke, gaixotasuna kronifikatuz eta biziraupena luzatu bizi-kalitate egokiarekin.

Gaur egun, kimioterapia berrien garapenarekin pronostikoa hobetu da eta % 35 inguru 6 hilabete baino gehiago bizi da. Gainera, kontuan izan behar da, tratamendu aringarrien (protesiak buxaduran, RT hemostatikoa odoljarioan) erabilgarritasuna urte batetik aurrera jaisten dela. Bestalde, aipatzekoa da minbizi batzuetan, hala nola bular, giltzurrun eta koloneko minbizietan, nahiz eta M1 izan, tumore primarioa kentzen dela. Urdailean aldiz, erresekzio kirurgikoa (gastrektomia) eztabaidagarria da, orain arte morbiditate altua baitzuen; hala ere, urdaileko kirurgiaren emaitzak hobetzen doaz. Hilkor-tasuna <% 1 da, eta konplikazio larrien tasa % 5-10 ingurukoa. (10)

Gure helburu nagusia zen urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoan gastrektomiaren eragina neurtzea. Ikerketa honen emaitzen arabera gastrektomia egiteak minbizi gastriko hedatua duten gaixoen biziraupena hobetu dezakeela ikusi da. Lortu dugu frogatzea gastrektomizatuetan biziraupena-mediana ez-gastrektomizatuekin konparatuta 8 hilabete gehiagokoa izan zela (ez-gastrektomizatuetan 3 hilabeteko biziraupena eta gastrektomizatuetan 11 hilabetekoa), hau da, gastrektomizatuetan biziraupena 3 aldiz handiagoa da. Gainera, gastrektomiak bizi-kalitatea ere hobe dezake, tumore primarioak eragiten dituen konplikazio ohikoenen tasa murrizten baitu: odoljarioak, zulaketa eta buxada. Beraz, minbizi gastriko metastasikoan gastrektomia onuragarria izan daiteke, biziraupena zein bizi-kalitatea hobetzen dituelako. Lehen mailako tumorearen erresekzioak tumorearen immunosupresioaren karga murriztu dezakeela uste da, baita metastasi berrien iturria kendu ere.

Gehiago operatzen ziren paziente gazteagoak, minbiziaren lokalizazio distala zutenak eta ondo diferentziatutako tumoreak. Aukeraketa-alborapena gutxitzeko PSM (matched analysis) erabili da. Kasuak parekatu dira tumorearen eta gaixoaren faktoreekiko, eta emaitzak mantentzen direla egiaztatu da.

Hainbat ikerketa daude gureak bezalako emaitzak dituztenak. SEER datu-baseetan oinarritutako atzera begirako analisiaren emaitzek frogatu zuten IV. estadioko minbizi gastrikoa duten pazienteetan

gastrektomia aringarriak biziraupena hobetzen duela (11). Zenbait atzera begirako analisik eta beste metanalisi txikiago batzuek ere epe luzerako emaitza hobek frogatu zituzten gastrektomia aringarria jasan zuten pazienteentzat, kimioterapia aringarriarekin bakarrik konparatuz. (12,13,14,15)

Aldiz, badago ausazko ikerketa prospektibo bakarra (REGATTA), zeinak ez duen erakusten BGaren hobekuntzarik gastrektomizatutako pazienteetan (BGaren mediana, 16,6 hilabete gastrektomiarik gabe eta 14,3 hilabete gastrektomizatueta). Hala ere, saiakuntza garaia baino lehen amaitu zen eta muga esanguratsu batzuk izan zituen. Haren emaitzak alboratua egon daitezke, kontuan hartu behar delako Korean eta Japonian minbizien % 70 inguru gastrektomia distalak direla. Bigarrenik, REGATTAK aho bideko kimioterapia erabili zuen zain barnekoaren ordez. Gainera, gastrektomia aringarria ez zitzaizen hautatutako pazienteei egin, ez ziren indikazio kirurgikoak kontuan izan. (16)

AIO-FLOT 3 azterketa II. faseko azterlana da, era prospektiboz ebaluatu zuen FLOT kimioterapia bidezko tratamendu neoadyubantearen bideragarritasuna minbizi gastriko metastasikoa zuten pazienteengan, ezin baita ahaztu urdaileko minbizi metastasikoa gaixotasun sistemikoa dela. Azterketa horrek frogatu zuen kimioterapia neoadyubantea jaso eta ondoren, kirurgia egin zitzaizen gaixotasun metastasikoa zuten pazienteek biziraupen hobea zutela frogatu zuen; SG mediana 31,3 hilabetekoa izan zen kirurgia egin zitzaizen pazienteentzat, eta 15,9 hilabetekoa gainerako pazienteentzat. Hala ere, azterketa hori ez zen aleatorizatu izan, eta kirurgiarekin tratatutako pazienteetan alborapen bat egon daiteke, pazienteak kirurgiarako kimioterapiaren eta komorbilitateen erantzunaren arabera aukeratu baitziren.(17)

Pazienteen aukeraketa egokia oso garrantzitsua da kirurgian. Ondo hautatu behar dira kirurgiarekin onura aterako duten gaixoak, horretarako paziente aproposaren ezaugarri zehatzak zehaztu behar dira, kontuan hartuz gaixoaren egoera basala, gaixotasunaren ezaugarri histologiko eta genetikoak, minbiziaren hedapena, etab. Gastrektomiarako indikazio egokiak garatuz, alde batetik, teknika horren bidez biziraupena luzatuko zaion gaixoa identifikatuko dugu, eta bestetik, ekidin onura gabeko interbentzioak. Urdaileko minbizi hedatuan ez daude indikazio kirurgikoak guztiz ezarrita, ikerketa-lan honetan sortutako ebakuntza aurreko nomogramak baliagarriak izan daitezke gastrektomiaren indikazio egokiak definitzeko. Idealki, nomograma horiek kanpoko kohorte batean baliozkotu beharko liriateke, edo beste erakunde batzuetako datuak erabiliz, hori dela eta, ezin izan ditugu nomogramak baliozkotu.

Ikerketa honek hainbat muga ditu; N baxuegia erabili da, eta gainera, unizentrikoa da (Gurutzeta Ospitaleko erregistroa erabili da). Bestalde, nomogramak ezin izan dira baliozkotu. Emaitza horiek egiaztatzeko, ausazko ikerketa prospektiboa egin beharko litzateke. Badaude batzuk martxan, esate baterako, RENAISSANCE ikerketa (18). Ikerketa horrek minbizi gastriko metastasiko mugatuan gastrektomiak duen garrantzia ikertzen du.

6. Ondorioak

Gastrektomiak minbizi gastriko hedatuaren biziraupena hobetzen duela ikusi da, eta faktore pronostiko independentea dela frogatu da. Hala ere, ausazko ikerketa prospektibo beharko litzateke, ikerketa honek dituen hainbat muga gainditzeko.

Minbizi gastriko metastasikoa gaixotasun sistemikoa dela kontuan izan behar da, ondorioz, gastrektomia aringarriak hautatutako paziente batzuei mesede egin liezaiekeen arren, ez da ahaztu behar terapia sistemiko egokia ere eman behar zaiela gaixoei.

Gastrektomiarako pazienteak ondo aukeratu behar direla ikusi da, eta indikazio kirurgikoak izan behar dira kontuan. Kirurgia aurreko balorazio horretarako baliagarriak dira sortutako nomogramak.

7. Bibliografia



1. SEOM: Las cifras de cancer en España 2021 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; D.L.2021 [Kontsulta: 2023-05-29]. 20 or. Eskuragarri:https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Kinoshita J, Yamaguchi T, Moriyama H, Fushida S. Current status of conversion surgery for stage IV gastric cancer. *Surg Today*. 2021 Aza;51(11):1736-1754.
3. SEOM [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; [2022]. Cáncer gástrico; [Kontsulta: 2023-05-29. 14 or. Eskuragarri: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=1>
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO): Cancer.net [Internet]. Alexandria (Virginia): ASCO; © 2005-2022. Cáncer de estomago. [2019] [Kontsulta: 2023-05-29]; [2019]. Eskuragarri: <https://www.cancer.net/es/tipos-HYPERLINK> "https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-"de-cancer/cancer-de-estomago/estad%C3%ADsticas.
5. Guzmán BS, Norero ME. Cáncer gástrico. *RMCLC*. 2014; 2014; 25(1):105-113.
6. Hierro GA, de Uime FEP, González FL. Comportamiento clínico, epidemiológico, endocópico e histológico del cancer gástrico de tipo epitelial. *Rev Cubana Iny Biomed*.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
8. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Ira;3(3):251-61.
9. Quintana A, Sarriugarte A, Agirre L. Kirurgia orokorreko eskuliburua. [Leioa?]: EHUKo argitalpen zerbitzua, D.L. 2020; 528 or.
10. 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
11. H, van Sandick JW, Botticini M, Hölscher AH, Allum W, De Manzoni G. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRO-DATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann Surg*. 2020 Aza;272(5):807-813.
12. He X, Lai S, Su T, Liu Y, Ding Y, Quan S, Si J, Sun L. Survival benefits of gastrectomy in gastric cancer patients with stage IV: a population – based study. *Oncotarget*, 2017 Aza 20;8(63): 106577-106586.
13. Ebinger SM, Warschkow R, Tarantino I, Schmieid BM, Güller U, Schiesser M. Modest overall survival improvements from 1998 to 2009 in metastatic gastric cancer patients: a population-based SEER analysis. *Gastric Cancer*. 2016 Uzt;19(3):723-34.

14. He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, Wei XL, Xu RH. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2013 Apr;8(12):e83921.
15. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer. a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2014 May;34(5):2079-85.
16. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, Zhou B, Xu H. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013 Apr 5;13:577.
17. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, Iwasaki Y, Hyung WJ, Takagane A, Park DJ, Yoshikawa T, Hahn S, Nakamura K, Park CH, Kurokawa Y, Bang YJ, Park BJ, Sasako M, Tsujinaka T; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):309-318.
18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, Schmalenberg H, Luley KB, Prasnikař N, Egger M, Probst S, Messmann H, Moehler M, Fischbach W, Hartmann JT, Mayer F, Höffkes HG, Koenigsmann M, Arnold D, Kraus TW, Grimm K, Berkhoff S, Post S, Jäger E, Bechstein W, Ronellenfitsch U, Mönig S, Hofheinz RD. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(9):1237-1244.
19. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, Novotny A, Pauligk C, Homann N, Jungbluth T, Reissfelder C, Caca K, Retter S, Horndasch E, Gump J, Bolling C, Fuchs KH, Blau W, Padberg W, Pohl M, Wunsch A, Michl P, Mannes F, Schwarzbach M, Schmalenberg H, Hohaus M, Scholz C, Benckert C, Knorrenschild JR, Kanngießler V, Zander T, Alakus H, Hofheinz RD, Roedel C, Shah MA, Sasako M, Lorenz D, Izbicki J, Bechstein WO, Lang H, Moenig SP. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer*. 2017 Apr 28;17(1):893.