



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

RESECCIÓN CON PRETENSIÓN CURATIVA DEL CÁNCER GÁSTRICO

**Influencia de las complicaciones postoperatorias sobre la
supervivencia y de la pérdida de peso sobre la calidad de vida**

Marta Climent Agustin

Trabajo de Tesis Doctoral

Directores: Manuel Pera Román y Luís Grande Posa

Tutor: Manuel Pera Román

Programa de Doctorat: Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

2014-2017

INFORME DE LOS DIRECTORES

La presente tesis doctoral es el fruto de tres líneas de investigación clínica simultáneas sobre distintos aspectos de la cirugía del cáncer gástrico que pueden tener un impacto a medio y largo plazo sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes sometidos a esta cirugía. Los resultados de las dos primeras líneas de investigación, una focalizada en el análisis del posible impacto negativo de las complicaciones postquirúrgicas, especialmente la sepsis, sobre la recidiva y la supervivencia después de una cirugía curativa y la segunda sobre la relación de la pérdida de peso que frecuentemente se observa en pacientes después de la resección gástrica con la calidad de vida relacionada con la salud, han sido recientemente publicadas en una prestigiosa revista de cirugía oncológica (Eur J Surg Oncol, IF 2,906). Es por ello, que creo adecuado que se presente la tesis como compendio de estas dos publicaciones.

El primer artículo reúne una serie de 271 pacientes con resecciones curativas de cáncer gástrico en el que se analiza el posible impacto negativo de las complicaciones en general y de las complicaciones sépticas sobre el riesgo de desarrollar recidiva de la enfermedad y sobre la supervivencia. Se trata de un estudio en el que la descripción de las complicaciones fue muy meticulosa y a diferencia de estudios similares en cáncer colorrectal y cáncer gástrico no pudimos confirmar el impacto negativo de las complicaciones.

El segundo artículo analiza la posible asociación entre una mayor pérdida de peso durante el periodo postoperatorio tras una gastrectomía total o subtotal y la calidad de vida relacionada con la salud. Confirmamos que los pacientes con mas de un 10% de pérdida de peso presentan un deterioro mayor de la calidad de vida y mayor prevalencia de síntomas que pacientes con menor pérdida de peso. La información es muy relevante dada la escasa información en la literatura sobre este tema aunque no es posible de momento confirmar una causalidad entre la pérdida de peso y el deterioro de la calidad de vida. En un futuro próximo y en colaboración con la profesora Jane Blazeby de la Universidad de Bristol que ha participado como coautora pretendemos analizar en profundidad algunos aspectos como la malabsorción intestinal que puedan estar detrás

de esta pérdida de peso y en definitiva del mayor porcentaje de diarreas en este grupo de pacientes.

Ambos estudios proporcionan información importante que puede ser muy relevante a la hora de proponer medidas que puedan mejorar la evolución postoperatoria de los pacientes operados de cáncer gástrico.

Directores de la Tesis doctoral:

Dr Manuel Pera Román

Dr Luís Grande Posa

AGRADECIMIENTOS

Es difícil enumerar el largo listado de personas que han ayudado a que este proyecto sea posible, pero intentaré no olvidarme de nadie.

Querría empezar por mi tutor, Dr. Manuel Pera, a quien agradezco enormemente la oportunidad que me brindó de embarcarme en este proyecto que finalmente ha dado sus frutos. Gracias por toda tu paciencia ayudándome a comprender que se trata de una carrera de fondo, y remarcarme la importancia de “llenar la mochila”.

Al Dr. Grande, por las horas enfrente del portátil, analizando datos o gráficas en las ya frecuentes reuniones en su mesa redonda, junto con Manuel. Gracias por tu tiempo y por compartir tu sabiduría.

Al Dr Nogués, por su paciencia y dedicación en transmitirme su conocimiento sobre metabolismo óseo

A Mar Iglesias, Sergi Mojal y Dr. Joan Sancho por aportar vuestro granito de arena y sobre todo claridad cuando todo se oscurecía.

A Marta Pascual, por ayudarme a no perderme en el camino cuando me encontraba algún obstáculo.

A Yolanda, Maite y el resto del Servicio, sin olvidarme de los residentes y compañeros, especialmente Álex y Marta, por todos estos años, compartiendo momentos entrañables y también lágrimas, pero en definitiva creciendo y formándonos en esta maravillosa profesión que compartimos.

A tota la meva família, en especial la meva mare, el meu pare, el meu germà i al Watson. Han sabut ajudar-me i estar al meu costat des que vaig decidir començar aquesta carrera de fons a la universitat, passant per llargues hores d'insomni (alguna becaina era permesa), pel MIR, compartint l'alegria de les primeres intervencions quirúrgiques i intentant animar-me quan tot s'enfonsava. Gràcies a tots quatre per estar al meu costat.

I per últim, vull agrair-li al més important, el Xavi. Perquè m'ha vist créixer i m'ha animat sempre a seguir-ho fent com a persona, metgessa i cirurjana. Perquè tot és fàcil al seu costat, incloses les hores compartides davant de l'ordinador analitzant la tesi. Perquè gràcies a ell “sóc jo mateixa”. Espero poder ajudar-te algun dia tant com ho has fet tu amb mi. Moltes gràcies ànima bessona.

● ● ● ● ● **ÍNDICE**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	3
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO	3
1.1. Incidencia	3
1.2. Histología	4
2. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO	5
2.1. Presentación clínica	5
2.2. Estudio de extensión.....	5
3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO	9
3.1. Tratamiento quirúrgico.....	9
3.1.1. Resección gástrica.....	9
3.1.2. Extensión de la linfadenectomía	10
3.1.3. Resección multivisceral	12
3.2. Resección endoscópica.....	12
3.3. Tratamiento multimodal	13
3.3.1. Tratamiento peroperatorio.....	13
3.3.2. Adyuvancia	14
4. SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	15
5. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	18
5.1. Incidencia y clasificación de las complicaciones postoperatorias en el cáncer gástrico	18
5.2. Complicaciones y recidiva tumoral	18
5.2.1. Impacto de las complicaciones en la recidiva tumoral y supervivencia en el cáncer digestivo.....	19
5.2.2. Impacto de las complicaciones en la recidiva tumoral y supervivencia en el cáncer gástrico.....	20
5.3. Bases moleculares del impacto de las complicaciones postoperatorias y la recurrencia tumoral.....	21
6. ALTERACIONES NUTRICIONALES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO	22
6.1. Definición de malnutrición.....	22
6.2. Prevalencia de pérdida de peso y malnutrición en el cáncer gástrico.....	23
6.3. Causas de pérdida de peso en el postoperatorio de una resección gástrica	24
7. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS).....	24
7.1. Definición de CVRS.....	24
7.2. Instrumentos para valorar la CVRS en el paciente con cáncer gástrico	25

7.3.	Evolución de la CVRS tras la resección gástrica	25
7.4.	CVRS como factor pronóstico.....	26
8.	ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO TRAS RESECCIÓN GÁSTRICA	27
8.1.	Fisiología del calcio, fósforo, magnesio y vitamina D	26
8.2.	Metabolismo óseo tras resección gástrica	30
8.3.	Osteoporosis	32
8.3.1.	Marcadores de recambio óseo.....	34
8.3.2.	Fracturas osteoporóticas o por fragilidad.....	35
8.4.	Manejo y tratamiento de las alteraciones del metabolismo	36
II.	HIPÓTESIS	41
1.	EXISTE UN IMPACTO NEGATIVO DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LA RECIDIVA ONCOLÓGICA TRAS RESECCIÓN CURATIVA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO.....	41
2.	EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA PÉRDIDA DE PESO Y LA CALIDAD DE VIDA A LOS 2 AÑOS DE UNA RESECCIÓN GÁSTRICA CURATIVA.....	41
3.	PODEMOS REVERTIR LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO QUE SE PRODUCEN EN LOS SUPERVIVIENTES TRAS GASTRECTOMÍA POR CÁNCER GÁSTRICO, CON SUPLEMENTOS DE VITAMINA D A ALTAS DOSIS	42
III.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	45
1.	OBJETIVOS PRINCIPALES	45
2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	46
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	49
1.	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN LA SUPERVIVENCIA Y LA RECIDIVA TRAS RESECCIÓN GÁSTRICA.....	49
1.1.	Población a estudio.....	44
1.2.	Definición de complicaciones postoperatorias	50
1.3.	Definición de supervivencia global y tiempo hasta la recurrencia	53
1.4.	Seguimiento de los pacientes.....	53
1.5.	Análisis estadístico	54
2.	PÉRDIDA DE PESO Y CVRS EN PACIENTES QUE SOBREVIVEN 2 AÑOS A UNA RESECCIÓN POR CÁNCER GÁSTRICO	55
2.1.	Población a estudio.....	55
2.2.	Evaluación del peso preoperatorio y postoperatorio	56
2.3.	Calidad de Vida Relacionada con la Salud.....	52
2.4.	Análisis estadístico	58

3.	IMPACTO DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D, CON UN ESQUEMA DE FÁCIL ADMINISTRACIÓN, EN EL METABOLISMO ÓSEO DE LOS SUPERVIVIENTES TRAS GASTRECTOMÍA POR CÁNCER GÁSTRICO.....	59
3.1.	Población a estudio.....	59
3.2.	Estudio del metabolismo óseo y prevalencia de fracturas por fragilidad	54
3.3.	Intervención mediante suplementos de vitamina D.....	60
3.4.	Análisis estadístico	61
V.	RESULTADOS.....	65
1.	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN LA SUPERVIVENCIA Y LA RECIDIVA TRAS RESECCIÓN GÁSTRICA.....	65
2.	PÉRDIDA DE PESO Y CVRS EN LOS PACIENTES QUE SOBREVIVEN 2 AÑOS A UNA RESECCIÓN POR CÁNCER GÁSTRICO	74
3.	LA SALUD ÓSEA EN SUPERVIVIENTES A LOS 2 AÑOS DE RESECCIÓN POR CÁNCER GÁSTRICO. ESTUDIO PROSPECTIVO CON UN ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN FÁCIL DE DOSIS ALTAS DE VITAMINA D.....	85
VI.	DISCUSIÓN	111
VII.	CONCLUSIONES	123
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	127
IX.	APÉNDICE.....	143

● ● ● ● ● **I. INTRODUCCIÓN**

I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del cáncer gástrico

1.1. Incidencia

La incidencia mundial de cáncer gástrico es de un millón de casos nuevos anuales, convirtiéndose así en la quinta causa de cáncer, después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y de próstata. La mitad de los casos tienen lugar en el Sureste Asiático (principalmente en China) (1), seguido de algunas regiones de Sudamérica y Europa Oriental, mientras que Estados Unidos y Europa Occidental registran las tasas más bajas (2). En España, la zona con mayor incidencia es la cuenca del río Ebro (3) y en Cataluña la comarcas de interior. El cáncer gástrico es la tercera causa de mortalidad mundial por cáncer en ambos sexos y la zona con mayor tasa de mortalidad estimada es el Sureste Asiático (1). En España, la tasa de mortalidad ha disminuido a la mitad en las dos últimas décadas, siendo actualmente del 6% (4).

El adenocarcinoma gástrico es el tumor maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. El otro 10% está constituido por linfomas, tumores neuroendocrinos y tumores gastrointestinales del estroma (GIST) (2,5). Existe una distribución geográfica clara de los subtipos de adenocarcinoma gástrico según la clasificación de Lauren: el tipo intestinal predomina en las zonas de elevada incidencia, mientras que el subtipo difuso es más común en áreas de baja incidencia (6).

A pesar del descenso en la incidencia del cáncer gástrico, existe un aumento relativo del ascenso de las neoplasias de la unión esófago-gástrica (UEG) y del cardias (2), atribuido al aumento de la incidencia del esófago de Barrett y su correlación directa con el desarrollo del adenocarcinoma esofágico (5).

1.2. Histología

Existen múltiples clasificaciones histopatológicas del adenocarcinoma gástrico, siendo la clasificación de Laurén, publicada en 1965 (7), una de las más utilizadas. Esta clasificación define dos subtipos histológicos: el cáncer gástrico de tipo difuso y de tipo intestinal.

El adenocarcinoma de tipo intestinal suele ser macroscópicamente exofítico o polipoideo y está constituido por estructuras glandulares malignas, bien configuradas, con crecimiento expansivo. La mucosa gástrica adyacente presenta signos de atrofia glandular, metaplasia intestinal, hiperplasia epitelial y gastritis en el 88% de los casos a diferencia del difuso. La secuencia se inicia con gastritis por *Helicobacter pylori* en muchos de los casos. Si la gastritis persiste, ocurre la atrofia gástrica seguida de la metaplasia intestinal y ésta puede entrar en el proceso de displasia/malignización (8). Este subtipo histológico presenta un pronóstico más favorable que el difuso (7).

El adenocarcinoma de tipo difuso macroscópicamente se asocia a linitis plástica (concepto que en realidad implica una infiltración de la pared gástrica, sin crear masa tumoral, y que afecta a la motilidad de la misma). Microscópicamente presenta un crecimiento infiltrativo y está constituido por células poco cohesivas. En ocasiones presentan un núcleo lateralizado y vacuolas de mucina citoplasmática, dando lugar así a la morfología en anillo de sello. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el carcinoma de células en anillo de sello como el tumor en el que predominan (más del 50% del tumor) este tipo de células (9). Los tumores que contienen aproximadamente la misma cantidad de componente difuso e intestinal, son clasificados como mixtos (10).

Cabe remarcar que existe una nueva clasificación histológica de los carcinomas gástricos según la OMS y que sustituirá a las anteriores en un futuro. Sin embargo la clasificación de Laurén sigue vigente y es común la utilización de las dos clasificaciones a día de hoy.

2. Diagnóstico y estudio de extensión del cáncer gástrico

2.1. Presentación clínica

El *screening* rutinario del cáncer gástrico se lleva a cabo en Japón y Corea, dónde su incidencia es mucho mayor que en los países del oeste (2). En caso de individuos con elevado riesgo (historia de adenoma gástrico, FAP, HNC, síndrome de Peutz-Jeghers o enfermedad de Menetrier) se recomienda seguimiento endoscópico cada 1-2 años (8).

El diagnóstico del cáncer gástrico a menudo se retrasa debido a que el 80% de los pacientes permanecen asintomáticos durante los estadios iniciales. Síntomas inespecíficos como pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, saciedad precoz y dispepsia ulcerosa son relatados por los pacientes ya en estadios avanzados del cáncer gástrico. Los signos incluyen el nódulo de Virchow (supraclavicular izquierdo), el de la hermana María José (periumbilical) y el de Blumer (en el espacio rectouterino/rectovesical). El diagnóstico se realiza con una gastroscopia con toma de biopsia y evaluada por un patólogo (2,5).

2.2. Estudio de extensión

La extensión del cáncer gástrico en el momento del diagnóstico es clave para definir el tratamiento y el pronóstico del paciente y se realiza mediante una tomografía computerizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis. La ecoendoscopia es útil para determinar la extensión del tumor y la afectación ganglionar, siendo más relevante su utilidad en el cáncer proximal o de la UEG (2,11). Sin embargo, no permite detectar metástasis a distancia y, además, es dependiente de la experiencia del endoscopista por lo que se propone una combinación de TC y ultrasonografía para el estudio de extensión del cáncer gástrico (5).

La utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para el diagnóstico del cáncer gástrico todavía no ha sido establecida. Algunos grupos afirman que el promedio de detección de tumores del tipo difuso (41%) según la clasificación de Laurén, es menor que la del tipo intestinal (83%) (12). Este fenómeno se atribuye a la baja expresión del transportador (Glut-1) en las células en anillo de sello, y a su elevado contenido en mucina. Respecto a la sensibilidad de la prueba para la detección de

afectación ganglionar, Mukai et al (13) establecieron una sensibilidad menor para el PET respecto al TC (34,5% vs 62,1%) pero una mayor especificidad para el PET (97% vs 87,9%).

La laparoscopia exploradora y los lavados intraperitoneales para el estudio citológico de células malignas son recomendables a partir del estadio IB, para excluir la posibilidad de metástasis no evidenciadas en las pruebas de imagen realizadas, estadificar correctamente la neoplasia y plantear la opción terapéutica más adecuada (2,14).

TNM 7° ed.	Nivel de la afectación
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Lámina propia
T1b	Submucosa
T2	<i>Muscularis</i> propia
T3	Subserosa
T4a	Perforación de la serosa
T4b	Invasión de estructuras adyacentes
<hr/>	
Nx	Ganglios no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	1-2 ganglios
N2	3-6 ganglios
N3a	7-15 ganglios
N3b	16 ganglios
<hr/>	
Mx	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia o positividad en la citología peritoneal

Figura 1. Estadiaje TNM para el cáncer gástrico (7° Ed. Guías de AJCC/UICC) (15)

El sistema de estadiaje más comúnmente aceptado es el sistema TNM, mantenido y actualizado periódicamente por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union for Cancer Control* (UICC). La última revisión del TNM para el Cáncer Gástrico es la 7° edición. Se recomienda un mínimo de 15 ganglios examinados para su adecuada clasificación (15).

Estadio tumoral			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 2. Estadio tumoral para el cáncer gástrico (7º Ed. Guías de AJCC/UICC) (15)

3. Tratamiento del cáncer gástrico

El tratamiento del cáncer gástrico implica un abordaje multidisciplinar. A día de hoy, sólo la cirugía ofrece un tratamiento curativo a los pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado. Sin embargo, la mayoría de pacientes necesitan un tratamiento adyuvante.

3.1. Tratamiento quirúrgico

3.1.1. Resección gástrica

La extensión de la resección gástrica está determinada por la localización del tumor. La gastrectomía subtotal es de elección en los cánceres del tercio distal y la gastrectomía total para los cánceres del tercio proximal y medio. Se debe asegurar un margen mínimo de 5cm o más desde el tumor palpable hasta la resección (14,16), ya que está descrito un impacto negativo en la supervivencia en caso de afección microscópica de los márgenes (R1) (17). Los tumores T4b requieren su exéresis en bloque junto con las estructuras que afectan.

La gastrectomía laparoscópica es una técnica ampliamente aceptada para el cáncer gástrico precoz (*early gastric cancer*), sobre todo por los grupos japoneses, coreanos y chinos. Se asocia a menor hemorragia, menos complicaciones quirúrgicas, menor estancia hospitalaria y un porcentaje de recurrencias tumorales similar a la técnica por vía abierta (18). A pesar de las ventajas descritas, algunas revisiones como la realizada por Lee et al (19) destacan mayor riesgo de dehiscencia anastomótica para la técnica laparoscópica.

Sin embargo, existe controversia respecto al uso de la laparoscopia para el cáncer gástrico avanzado. En un metaanálisis realizado por Memon et al (20) en pacientes intervenidos de gastrectomía distal, los autores afirman que a pesar de las ventajas que ofrece la laparoscopia, el número de ganglios extraídos en la linfadenectomía es inferior que mediante la técnica abierta. Por el contrario, Quan et al (21) recientemente han presentado los resultados de un metanálisis en el que afirman que los resultados oncológicos a corto y largo plazo tras gastrectomía laparoscópica por cáncer gástrico avanzado, son comparables con los obtenidos tras gastrectomía abierta.

Aunque reconocen que el tiempo operatorio es superior para la técnica laparoscópica frente a la técnica abierta, describen en su estudio claras ventajas en la recuperación postoperatoria del paciente.

Varios estudios están en marcha con el objetivo de valorar la repercusión oncológica de la gastrectomía laparoscópica a largo plazo en el cáncer gástrico y así poder validar la técnica laparoscópica también para el cáncer gástrico avanzado.

3.1.2. Extensión de la linfadenectomía

La linfadenectomía se clasifica como D1, D1+ y D2, dependiendo de la extensión de ganglios que se extirpan durante la cirugía, y tiene valor no sólo para el estadiaje de la neoplasia sino también como factor pronóstico.

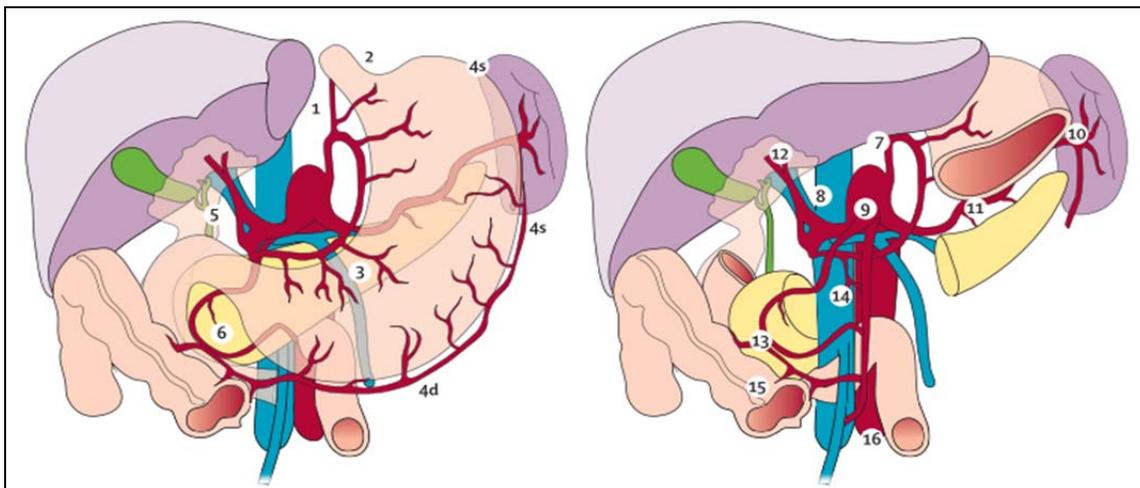


Figura 3. Localización de los grupos ganglionares (22)

La extensión de la linfadenectomía se define según el tipo de gastrectomía realizada (23):

* Gastrectomía total:

- Linfadenectomía D0: linfadenectomía menos que D1
- D1: extirpación de los grupos ganglionares 1-7
- D1+: D1 + grupos ganglionares 8, 9, 11p
- D2: D1 + grupos ganglionares 8, 9, 10, 11p, 11d, 12

* Gastrectomía subtotal:

- D0: linfadenectomía menos que D1
- D1: extirpación de los grupos ganglionares 1,3,4,5,6,7
- D1+: D1 + los grupos ganglionares 8 y 9
- D2: D1 + los grupos ganglionares 8, 9, 11p y 12

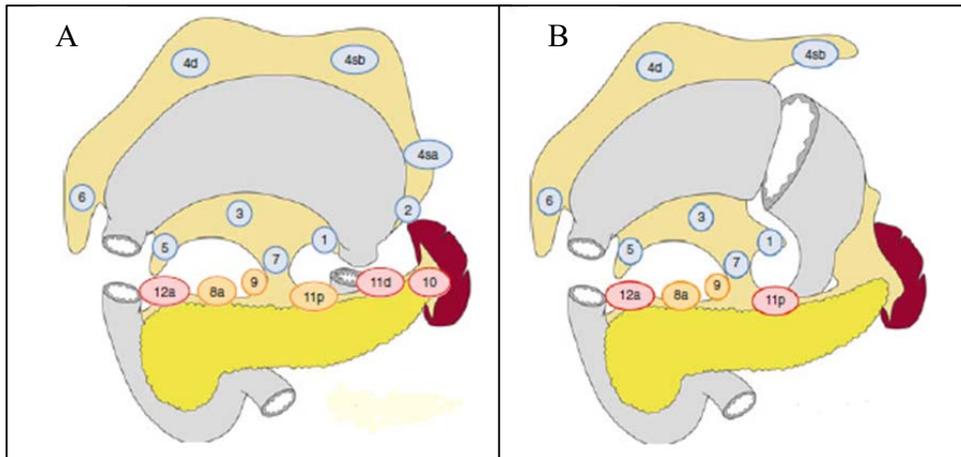


Figura 4. A. Linfadenectomía en caso de gastrectomía total. B. Linfadenectomía en caso de gastrectomía subtotal (23)

Durante muchos años ha sido discutida la extensión óptima de la disección linfática. En una revisión del registro nacional japonés publicada en 1991, ya se describía la linfadenectomía D2 como la linfadenectomía más frecuentemente realizada y con buenos resultados a los 5 años (73,9% de supervivencia) (24). Al mismo tiempo, dos ensayos clínicos aleatorizados europeos (25) (26) sugirieron que la linfadenectomía D2 comportaba una mayor morbilidad en comparación con la linfadenectomía D1 y no detectaron mejoría en la supervivencia. En ambos estudios, la esplenectomía y la pancreatectomía fueron practicados hasta 1990 como parte integral de la linfadenectomía D2 en los tumores proximales, para asegurar la exéresis de las estaciones ganglionares 10 y 11, según las definición de *Japanese Society for Research in Gastric Cancer* (JSRGC) (27). Más tarde, Degiuli et al (28) y Songun et al (29) describieron que la linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática ocasionaba un descenso en la morbilidad, mayor supervivencia y menor recurrencia local (12% vs 22%) en comparación con la linfadenectomía D1.

Investigadores japoneses también compararon la supervivencia y el riesgo de recurrencia en un grupo de pacientes con linfadenectomía D2 y en otro con D2 y exéresis de los ganglios paraaórticos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, pero tampoco describieron diferencias en cuanto a las complicaciones (30). Las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) para el manejo del cáncer gástrico recomiendan la linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática en el cáncer gástrico avanzado, asegurando un mínimo de 15 ganglios extirpados (31,39).

3.1.3. Resección multivisceral

La indicación de la resección de múltiples órganos en caso de cáncer gástrico avanzado ha sido debatida durante años. Cuschieri et al (25) y Hartgrink et al (26) obtuvieron una mayor morbimortalidad en caso de esplenectomía y pancreatectomía en pacientes con cáncer gástrico avanzado, sin beneficio en la supervivencia. Por el contrario, Martin et al (32) demostraron una baja mortalidad peroperatoria después de la resección multivisceral por cáncer gástrico avanzado (4%) y una supervivencia a los 3 años del 47%. Además, describieron que la resección multivisceral no fue factor de mal pronóstico en el análisis multivariante realizado.

Las guías de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN recomiendan la resección en bloque de los órganos afectados en caso de T4 (31,39).

3.2. Resección endoscópica

La resección endoscópica de la mucosa gástrica tiene su indicación en los cánceres gástricos precoces (*early gastric cancer*), es decir los Tis o los tumores T1a limitados a la mucosa. La supervivencia de estos tumores a los 5 años es del 90% por lo que la resección limitada es adecuada. Las indicaciones para poder llevar a cabo esta técnica son: histología bien diferenciada o moderadamente diferenciada, tumor < 3cm, ausencia de ulceraciones y no evidencia de invasión vascular o linfática (14).

Existe una serie de características que permiten que el tumor pueda ser resecado endoscópicamente mediante la disección endoscópica submucosa (ESD). Se trata de los

criterios expandidos japoneses (23): tumores clínicamente diagnosticados como T1a y que cumplan uno de estos criterios:

- diferenciados, sin ulceración, pero >2 cm de diámetro
- diferenciados, ulcerados y ≤ 3 cm de diámetro
- indiferenciados, sin ulceración, y ≤ 2 cm de diámetro

3.3. Tratamiento multimodal

La cirugía es el tratamiento curativo del cáncer gástrico (2,8). Sin embargo, debido a la elevada tasa de recidiva, varios grupos se han centrado en el estudio del beneficio de terapias peroperatorias y adyuvantes para mejorar la supervivencia.

3.3.1. Tratamiento peroperatorio

En el ensayo MAGIC, Cunningham et al (40) compararon la supervivencia de 503 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico, aleatorizados entre un grupo que recibió quimioterapia peroperatoria y otro grupo a quienes sólo se les practicó resección gástrica. Demostraron que los pacientes con régimen peroperatorio de epirubicina, cisplatino e infusión de fluorouracilo además de la resección gástrica, presentaban mejor supervivencia a los 5 años, con una mejora estimada del 13% respecto al grupo de la gastrectomía. El grupo francés de Ychou et al (34) obtuvo resultados parecidos en el ensayo fase III, en que compararon quimioterapia peroperatoria (dos o tres ciclos preoperatorios de cisplatino e infusión continua de fluorouracilo y 3 o 4 ciclos adyuvantes del mismo esquema) o resección quirúrgica como único tratamiento (supervivencia a los 5 años de 38% vs 24%, respectivamente). Ambos grupos de autores reconocen que menos del 50% de los pacientes pudieron recibir quimioterapia adyuvante debido a complicaciones postoperatorias o al deterioro del estado nutricional del paciente, hecho que dificulta la universalización del tratamiento peroperatorio.

3.3.2. Adyuvancia

El beneficio del tratamiento adyuvante tras resección gástrica y linfadenectomía D2 ha sido evaluado en varios estudios clínicos.

En un ensayo aleatorizado con un total de 556 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico, McDonald et al (33) en el año 2001 confirmaron mejor supervivencia en el grupo de pacientes que recibió quimiorradioterapia adyuvante a la cirugía (36 meses) respecto a los que sólo se les practicó resección gástrica (27 meses), pero cabe destacar que se trataba de un grupo heterogéneo de pacientes con linfadenectomía D2 y D1.

Más tarde, en un estudio llevado a cabo con pacientes a quienes se les había practicado resección curativa por adenocarcinoma gástrico estadio II y III, Sasako et al (35) demostraron mejor supervivencia y mayor tiempo libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento entre los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante con S-1 (fluoropirimidina oral) (71,7% y 65,4% respectivamente) respecto a los que no se administró adyuvancia (61,1% y 53,1% respectivamente).

En el 2012 se publicaron los resultados del ensayo CLASSIC (36), que recogía los datos de 1035 pacientes diagnosticados de cáncer gástrico localmente avanzado y a quienes se les había practicado gastrectomía con linfadenectomía D2, aleatorizados en un brazo de tratamiento adyuvante (8 ciclos de capecitabina oral y oxaliplatino endovenoso) y otro brazo de resección quirúrgica solamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue significativamente superior en el grupo de la quimioterapia adyuvante respecto al grupo de la resección gástrica (74% vs. 59% respectivamente). En el mismo año, el grupo coreano presentó los resultados del ensayo clínico fase III ARTIST (37), llevado a cabo en pacientes sometidos a resección gástrica curativa y en el cual se comparó la supervivencia libre de enfermedad entre los que recibieron quimioterapia adyuvante con capecitabina y cisplatino versus los pacientes que recibieron el mismo esquema de quimioterapia más radioterapia y un segundo ciclo de capecitabina y cisplatino. No se detectaron diferencias en la recurrencia entre el grupo que recibió quimioterapia y el de quimiorradioterapia.

En la actualidad, no existe un claro consenso entre las guías consultadas. Las guías de la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (38) sugieren un esquema de

quimioterapia peroperatoria con una combinación de platino/fluoropirimidina en los pacientes con estadio \geq IB. Este esquema ha sido ampliamente aceptado en el Reino Unido y en gran parte de Europa. Una de las razones es que la quimioterapia adyuvante es menos tolerada que la neoadyuvante, por lo que se prefiere el esquema peroperatorio para que más pacientes se puedan beneficiar del tratamiento sistémico. Para aquellos pacientes con estadios \geq IB sin administración de quimioterapia preoperatoria (debido a que se ha decidido realizar primero la cirugía), las guías de la ESMO proponen o bien quimioterapia o quimiorradioterapia adyuvante. Por el contrario, las guías NCCN (31,39) proponen un esquema de quimiorradioterapia adyuvante para los pacientes con resección R0 y que la histología muestre T3-T4, o cualquier T con infiltración ganglionar. En caso de T2 N0, las guías sólo recomiendan quimiorradioterapia si hay factores de alto riesgo (adenocarcinoma pobremente diferenciado, invasión linfovascular, linfangiosis, < 50 años). Basándonos en los resultados del ensayo MAGIC (40) y del FNLCC/FFCD (34), el esquema de quimioterapia peroperatoria se administrará en caso de tumores \geq T2 independientemente de la afectación ganglionar.

4. Supervivencia y factores pronósticos

Incluso después de la resección curativa o R0, la recurrencia puede ocurrir en el 20-60% de los pacientes, siendo más frecuente la recurrencia hematógena, seguida de la peritoneal, ganglionar y local (41,42). La supervivencia global del cáncer gástrico resecable a los 5 años no supera el 30% (8).

Los factores pronósticos permiten estratificar los pacientes en subgrupos dependiendo del riesgo de recidiva. En la actualidad se han descrito: la profundidad de la neoplasia (estadio T), el estadio ganglionar (estadio N), el tamaño, la localización tumoral, la rotura capsular, la invasión linfática, la invasión perineural y la invasión vascular (8,43,44). La linfadenectomía no tiene sólo valor diagnóstico, sino pronóstico, ya que la exéresis ganglionar insuficiente no permite un correcto estadiaje tumoral. Las Guías de la AJCC/UICC (15) recomiendan la exéresis mínima de 15 ganglios, debido a que una linfadenectomía menos extensa puede implicar “*stage migration*” o clasificación inadecuada del estadio ganglionar. Marchet et al (43) revisaron 1853 pacientes a quienes se les practicó resección gástrica curativa, y detectaron que aquellos pacientes a los que se les había practicado una exéresis ganglionar con un número de ganglios inferior a 15, presentaron menor supervivencia a los 5 años que aquellos con

mayor número de ganglios extraídos. Este fenómeno ocurre porque algunos tumores que son considerados N0 en realidad serían N+, si se hubiese practicado una linfadenectomía más extensa. De esta forma, los pacientes son clasificados erróneamente y no se pueden beneficiar del tratamiento adyuvante que les correspondería (43). Smith et al (45) corroboraron estos datos presentados por Marchet et al (43) demostrando en su análisis multivariante que el número de ganglios examinados es un factor pronóstico independiente de supervivencia, por lo que proponen linfadenectomías extensas en las gastrectomías con intención curativa.

La transfusión de hemoderivados ha sido sugerida como factor pronóstico del cáncer gástrico. El metaanálisis de Lihong et al (46) detectó un riesgo relativo (RR) de recurrencia tumoral del 1,82 para los pacientes con transfusión de hemoderivados, y una supervivencia a los 5 años menor en comparación con los pacientes sin transfusión (48,9% vs 71,2%). En el análisis multivariante, la transfusión de hemoderivados fue un factor de riesgo independiente de recurrencia tumoral y de supervivencia.

El proceso de invasión y metástasis en el cáncer gástrico es multifactorial y necesita la participación de diferentes enzimas, como la uroquinasa-tipo activador de plasminógeno (uPA), presente en la superficie tumoral y necesaria en el proceso de adhesión celular, angiogénesis, migración e invasión tumoral. uPA tiene la habilidad de convertir plasminógeno a plasmina que permite activar distintas proteinasas de la matriz extracelular, implicadas en la proteólisis y la angiogénesis. Se ha correlacionado con varios factores clinicopatológicos como el tamaño tumoral, su diferenciación, la invasión ganglionar y vascular, y las metástasis peritoneales (47). La expresión de cantidades elevadas de uPA y de su receptor (uPAR) indican una mayor agresividad tumoral por su capacidad de invasión, y se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. El sistema uPA y uPAR es conocido parcialmente, pero algunos datos sugieren que podría ser inducido por el *H. pylori* en la mucosa gástrica (48).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es considerado uno de los elementos clave en la regulación del sistema de señalización endotelial, el crecimiento y la migración tumoral (49). Su sobreexpresión se ha relacionado con un peor pronóstico, convirtiéndose en diana terapéutica en muchos estudios. El estudio AVAGAST, estudio con pacientes con cáncer gástrico avanzado que recibieron bevacizumab (anticuerpo monoclonal con diana terapéutica VEGF-A) frente a placebo (seguidos ambos brazos de

esquemas de quimioterapia) no pudo demostrar mejor supervivencia entre aquellos pacientes que tomaron bevacizumab, pero si concluyó que este grupo presentó un incremento en la supervivencia libre de enfermedad (50).

La proteína p53 es un marcador tumoral que también ha sido descrito, junto con VEGF, como factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Además, se han realizado algunos estudios que defienden que la expresión de la proteína p53 determina una disminución en la eficacia terapéutica de la quimioterapia adyuvante (49).

Otros marcadores biológicos han sido descritos como posibles dianas terapéuticas, como es el caso de HER2 (31,51). No se ha podido establecer claramente una peor evolución oncológica en aquellos pacientes con sobreexpresión de esta proteína, pero en el ensayo ToGA se detectó una mejor supervivencia en el grupo al que se administró el anticuerpo monoclonal que tiene como diana terapéutica HER2, trastuzumab, junto con el esquema de quimioterapia en comparación con aquellos pacientes que sólo recibieron quimioterapia (51). De acuerdo con estos hallazgos, las guías NCCN (31,39) proponen el screening del HER2 mediante inmunohistoquímica en los pacientes con enfermedad metastásica, y la adición del trastuzumab al esquema de quimioterapia en caso de positividad del marcador.

Recientemente, algunos autores han sugerido una mayor supervivencia y una menor morbimortalidad para los pacientes a quienes se les practica el tratamiento oncológico en centros con elevado volumen de pacientes, hecho que apoya la centralización de este tipo de patología, especialmente en países con baja prevalencia (11,28,31,52).

5. Complicaciones postoperatorias

5.1. Incidencia y clasificación de las complicaciones postoperatorias en el cáncer gástrico

La morbilidad asociada a la gastrectomía es elevada y varía según las series. Los grupos orientales describen tasas de complicaciones del 10-24% (30,53–55) siendo algo más elevadas cuando la resección gástrica se asocia a una linfadenectomía extendida (53). Por el contrario, las series occidentales asocian tasas de complicaciones más elevadas (16-33%, según las series) que las orientales para la gastrectomía y linfadenectomía D2 (56,57), a pesar de que no se realiza de forma rutinaria la esplenectomía como parte de la linfadenectomía en las gastrectomías totales.

La gran mayoría de grupos coinciden en que las complicaciones postoperatorias más frecuentes después de una resección gástrica y linfadenectomía D2 son: la dehiscencia anastomótica, la fístula pancreática, el absceso abdominal y la neumonía (30,53,57).

La gran variabilidad entre los distintos grupos de trabajo en la descripción de las complicaciones es debida a la falta de definiciones estandarizadas y a un consenso en su clasificación (32). Existen múltiples artículos sobre las complicaciones postoperatorias pero es común que los datos estén recogidos de forma poco consistente para poder ser comparados entre ellos. Clavien et al (58) validaron un sistema en que las complicaciones fueron clasificadas según el tratamiento propuesto, y en la actualidad es el más utilizado.

5.2. Complicaciones y recidiva tumoral

Existen algunos factores ya descritos en la literatura que pueden influir sobre la supervivencia específica de cada tipo de cáncer y la recurrencia de la enfermedad tumoral, como pueden ser el estadio tumoral, la diferenciación histológica, la perforación tumoral y la presencia de invasión linfovascular (59,60). Existe un creciente interés sobre el posible impacto negativo de las complicaciones peroperatorias sobre la evolución oncológica de pacientes intervenidos por distintos cánceres digestivos, como el esofágico, metástasis hepáticas, cáncer de mama, colangiocarcinoma y cáncer

colorrectal. Aun así, en la literatura existe cierta controversia al respecto ya que los resultados son contradictorios.

5.2.1. Impacto de las complicaciones en la recidiva tumoral y supervivencia en el cáncer digestivo

Algunos grupos de estudio han descrito la dehiscencia anastomótica tras cirugía curativa por cáncer colorrectal como factor independiente de recurrencia tumoral, (59,61,62) proponiendo que la respuesta inflamatoria, mayor en los pacientes con sepsis pélvica tras una dehiscencia anastomótica, podría favorecer la implantación de células tumorales. En el metaanálisis llevado a cabo por el grupo de Mirnezami et al (59) se incluyeron un total de 21902 pacientes, en los que se describió una mayor recurrencia local para el grupo de pacientes con dehiscencia anastomótica con una *odd ratio* o cociente de probabilidades (OR) de 2,05 para las anastomosis rectales y una OR de 2,9 para los estudios que incluyeron tanto pacientes intervenidos de cáncer rectal como colónico. Calcularon además la supervivencia libre de enfermedad, que fue menor para el grupo con dehiscencia anastomótica, con una OR de 1,75. El grupo de Salvans et al (61) realizaron un estudio prospectivo de dos cohortes después de resección curativa por cáncer colorrectal: pacientes diagnosticados de absceso intraabdominal o que habían presentado dehiscencia anastomótica y la otra cohorte de pacientes sin complicaciones sépticas intraabdominales. Establecieron que la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de la resección era significativamente menor para el grupo con sepsis pélvica (77,6% vs 90,6%). El grupo de Artinyan (62) realizó una revisión sistemática de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal no metastásico, y demostraron que la presencia de cualquier complicación postoperatoria, fuera infecciosa o no, se asociaba con una menor supervivencia a largo plazo.

Sin embargo, existen algunos resultados contradictorios en la literatura sobre el efecto de las complicaciones en la supervivencia en los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal. El metaanálisis llevado a cabo en nuestro país por el grupo de Espín et al (63) y que incluyó pacientes intervenidos de cáncer de recto, no detectó ninguna asociación entre la dehiscencia anastomótica y la supervivencia global o tiempo hasta la recidiva. En el análisis multivariante llevado a cabo por el grupo de Smith et al (64)

tampoco se pudo establecer ninguna asociación entre la dehiscencia anastomótica y la supervivencia global o el riesgo de recurrencia tumoral.

En el cáncer esofágico existen también resultados contradictorios respecto al posible impacto de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia (65–68). En el análisis retrospectivo llevado a cabo por Junemann – Ramírez et al (68) se incluyeron pacientes a quienes se les practicó una esofagectomía tipo Ivor-Lewis por neoplasia. No encontraron diferencias en la supervivencia entre el grupo de pacientes con complicaciones y los que no las sufrieron, aunque el número de pacientes de su serie con dehiscencia de sutura fue bajo. Ancona et al (65) y el grupo de Hii et al (69) no demostraron ninguna asociación entre las complicaciones postoperatorias y el pronóstico en el cáncer esofágico, y sí describieron como factores de riesgo el estadio tumoral y el margen de resección. Por otro lado, Lerut et al (66) realizaron una revisión de pacientes a los que se les practicó una esofagectomía por cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica (UGE). En el análisis multivariante, las complicaciones, clasificadas según Clavien-Dindo, fueron consideradas factor pronóstico negativo independiente, junto con la rotura capsular ganglionar y la resección R1. Rizk et al (70) en el estudio de 150 pacientes a quienes se les practicó esofagectomía por cáncer concluyeron que la presencia de complicaciones técnicas (dehiscencia anastomótica, parálisis de cuerda vocal o quilotorax) determinaba menor supervivencia global.

En parte, se puede explicar esta discrepancia entre los resultados de los distintos grupos, por la falta de consenso en las definiciones de las complicaciones y en la gravedad de las mismas. A pesar de la existencia de múltiples artículos en la literatura sobre las complicaciones postoperatorias, es común que los datos estén recogidos de forma poco consistente para después poder ser comparados entre ellos.

5.2.2. Impacto de las complicaciones en la recidiva tumoral y supervivencia en el cáncer gástrico

En relación al cáncer gástrico, la mayoría de los estudios que han analizado la relación entre las complicaciones postoperatorias y los resultados oncológicos provienen de grupos del Sudeste asiático.

El grupo de Corea de Yoo et al (71) presentó un estudio de 478 pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa. La supervivencia global media para el grupo que sufrió una dehiscencia anastomótica fue menor que para el grupo sin complicaciones en la anastomosis (30,5 vs 96,2 meses). Hay algunos grupos que establecen no sólo una menor supervivencia global si no también una menor supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con complicaciones postoperatorias, como es el caso del estudio llevado a cabo por Kubota et al (41). El grupo de Tokunaga realizó una revisión de 765 pacientes intervenidos de gastrectomía por cáncer gástrico con intención curativa. En el análisis multivariante publicado en su artículo, la sepsis intraabdominal fue un factor pronóstico independiente con *una hazard ratio* (HR) de 2,4 para la supervivencia global y de 2,2 para el tiempo libre de enfermedad a los 5 años de la cirugía.

Hasta la fecha sólo existe un estudio llevado a cabo por un grupo occidental, el del grupo polaco de Sierzega et al (56), quiénes realizaron una revisión de los pacientes intervenidos de gastrectomía total y establecieron también que la presencia de dehiscencia anastomótica era un factor pronóstico independiente de la supervivencia a largo plazo. Sin embargo su estudio incluyó pacientes con cirugía no curativa.

5.3. Bases moleculares del impacto de las complicaciones postoperatorias y la recurrencia tumoral

Los datos clínicos y experimentales sugieren que la respuesta inflamatoria sistémica persistente, debida a las complicaciones sépticas postoperatorias, podría promover la recurrencia tumoral y la progresión después de la cirugía oncológica (59,60). Se han propuesto distintas hipótesis para poder explicar esta relación. Algunos estudios experimentales han demostrado cifras elevadas de IL-6, IL-1 β y VEGF durante un periodo de tiempo prolongado después de la cirugía (72,73). Estas citoquinas proinflamatorias han sido aceptadas como marcadores de lesión tisular postoperatoria y facilitarían el crecimiento de las células tumorales y su expansión.

En la cirugía colorrectal, se ha relacionado la dehiscencia anastomótica con el aumento de la tasa de recurrencia local, debido al depósito de células malignas con capacidad metastásica fuera de la luz del tubo digestivo. La respuesta inflamatoria que

se produce como consecuencia de la dehiscencia anastomótica libera y activa una serie de mediadores y reactantes inflamatorios. Algunos estudios han determinado que parte de estos marcadores inflamatorios están implicados en la proliferación tumoral, en la inhibición de la apoptosis y la progresión de las metástasis (59,74). Es el caso de la interleucina IL-1, presente en casos de cáncer avanzado y con capacidad para potenciar el crecimiento de células malignas según algunos estudios realizados *in vitro* (75). En un modelo experimental con ratas, Bohler et al (72) detectaron cifras de VEGF en plasma superiores en el grupo que experimentó sepsis intraabdominal después de la resección colónica. La prevalencia de recurrencia tumoral fue también mayor en este grupo respecto al que no sufrió sepsis intraabdominal. Salvans et al (61) sugirieron un mecanismo multifactorial para explicar la mayor recurrencia tumoral en los pacientes que presentan sepsis pélvica después de la resección del cáncer colorrectal: la estimulación de la capacidad de migración e invasión celular mediada por diferentes reactantes inflamatorios, la amplificación de la angiogénesis medida por una elevación del VEGF (73) y seguramente otros mecanismos que faltan por identificar.

En el cáncer gástrico, Tokunaga et al (60) propusieron la inmunosupresión como otro factor etiológico del crecimiento metastásico y la recurrencia precoz. Describieron que el grupo de pacientes que presentó sepsis abdominal tras la resección gástrica presentaban mayor lesión tisular debida a la reacción inflamatoria local y sistémica, resultando en una mayor inmunosupresión medida por el recuento leucocitario.

6. Alteraciones nutricionales en los pacientes con cáncer gástrico

6.1. Definición de malnutrición

Recientemente, en 2015, la ESPEN (*The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*) publicó unos nuevos criterios diagnósticos de desnutrición (76):

- IMC < 18.5 kg/m² o
- Pérdida de peso (PP) no intencionada de >10% en un tiempo indefinido, o > 5% durante los 3 últimos meses combinado con uno de los siguientes:
 - o IMC < 20kg/m² si < 70 años de edad, o < 22 kg/m² si ≥ 70 años de edad o

- FFMI (*Reduced fat free mass index*) < 15 y 17 kg/m² en mujeres y hombres, respectivamente.

También en 2015, el grupo de Heneghan et al (77) publicó que la presencia y severidad de la desnutrición se podían determinar por el porcentaje de pérdida de peso (calculada según los criterios de Blackburn (78)) y el índice de riesgo nutricional (INR) que deriva de la fórmula:

$$\text{INR} = (1,519 \times \text{albúmina sérica}) + (41,7 \times \text{peso actual} / \text{peso preoperatorio})$$

Según los criterios de Blackburn, la pérdida de peso se establece como clínicamente severa si es del 5% o más en un mes, 7,5% o más en 3 meses, o 10% o más en 6 meses. Si nos fijamos en el INR, una puntuación inferior a 100 indica desnutrición. La gravedad de la desnutrición se define como:

- 97,5 a 100 desnutrición leve
- 83,5 a 97,5 desnutrición moderada
- < 83,5 desnutrición grave

6.2. Prevalencia de pérdida de peso y malnutrición en el cáncer gástrico

La desnutrición ha sido ampliamente descrita en los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico, asociándose tanto a la propia enfermedad como al tratamiento que reciben los pacientes (79,80). Gavazzi et al (80) analizaron el estado nutricional antes de recibir tratamiento para el cáncer gástrico, detectando una PP \geq 10% del peso habitual en el 17% de los pacientes, con un impacto negativo en la CVRS. El grupo de Heneghan et al (77) publicó que el 15,6% de los pacientes afectados de neoplasia gástrica o esofágica tuvieron una pérdida de peso severa (PP>10%) preoperatoria del 15,6% y a los 2 años de la resección curativa la mitad de la serie (48,9%) había experimentado una PP grave. Estudios previos detectaron que los pacientes sometidos a gastrectomía total perderán 7%-15% de su peso corporal durante el seguimiento, generalmente durante el primer año postoperatorio, y no volverán a recuperar su peso habitual (81–83).

6.3. Causas de pérdida de peso en el postoperatorio de una resección gástrica

La etiología de la pérdida de peso después de una gastrectomía parece que es multifactorial. La reducción de la ingesta calórica debido a los síntomas que frecuentemente presentan estos pacientes, como la anorexia, diarrea y dolor, se ha considerado uno de los principales factores responsables de la PP (81,82). Otros estudios, como la revisión que realiza Carey et al (81) o el estudio de Heneghan et al (77) describen una posible asociación de la pérdida de peso a la malabsorción intestinal. Como causas proponen la insuficiencia pancreática exocrina descrita en el 26,8% de la serie y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal 37,8% (77). Se ha sugerido también que los síntomas secundarios al mismo cáncer o al tratamiento instaurado pueden influenciar de forma simultánea el estado nutricional del paciente, la CVRS y los resultados a largo plazo (84).

La PP postoperatoria se ha relacionado con un deterioro de la CVRS después de la resección por cáncer esofágico (85). Sin embargo, poco se sabe en relación con la CVRS a largo plazo tras la gastrectomía, y especialmente sobre la influencia de la PP postoperatoria en la CVRS.

7. Estudio de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)

7.1. Definición de CVRS

El estudio de la CVRS ha ganado una gran importancia en los últimos años, especialmente en los pacientes oncológicos. Se define como la percepción multidimensional que tienen los pacientes de su enfermedad y el tratamiento que reciben, al menos en 4 dimensiones, llamados dominios: físico, psicológico, social y el relacionado con el tratamiento (86). El dominio físico recoge la función corporal o su disrupción percibida por el paciente, y el dominio psicológico incluye tanto efectos positivos como negativos de la enfermedad como del tratamiento, como por ejemplo el nivel de estrés del paciente. La capacidad para llevar a cabo las actividades diarias está recogida en el dominio social. Además de estas 4 dimensiones, existe una valoración

global de la CVRS, que se refiere a la valoración subjetiva de la propia salud en su conjunto (87).

7.2. Instrumentos para valorar la CVRS en el paciente con cáncer gástrico

Existen diferentes tipos de instrumentos para medir la CVRS. Los instrumentos genéricos permiten la comparación de la CVRS entre pacientes con distintas patologías, pero son poco sensibles a las variaciones individuales de los parámetros de CVRS. Un ejemplo sería el *Medical Outcomes Study 36-Items Short Form Health Survey (SF36)*. Otro tipo de instrumentos serían aquellos específicos del cáncer. Los más utilizados son los diseñados por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, que son cuestionarios autoadministrados específicos para pacientes con enfermedad oncológica (86).

EORTC QLQ-C30EORTC es un cuestionario de 30 preguntas distribuidas en distintas escalas que reflejan la multidimensionalidad de la CVRS en los pacientes con cáncer. Incorpora cinco escalas funcionales (física, de rol, cognitiva, emocional y social) tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas/vómitos) una escala de estado general de salud, una serie de preguntas adicionales para evaluar síntomas comúnmente referidos por los pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido (88,89).

Además del cuestionario genérico para pacientes con cáncer, EORTC QLQ-C30, a los pacientes con cáncer gástrico se les administra el módulo de cáncer gástrico, el EORTC QLQ-STO22 (90).

7.3. Evolución de la CVRS tras la resección gástrica

La CVRS ha sido evaluada mediante distintos cuestionarios y en distintos grupos de pacientes. Los grupos que han usado los cuestionarios de la EORTC para los pacientes que han sido sometidos a resección gástrica describen una gran afectación de la CVRS en el periodo postoperatorio inmediato con un descenso progresivo de las puntuaciones en las escalas de más de 10 puntos durante los 6 primeros meses de la cirugía (88,91,92), siendo las escalas funcionales física y de rol las más afectadas. A los

6 meses de la resección gástrica, Avery et al (88) refieren que el 50% de los pacientes de su serie sufrieron diarrea, náuseas y vómitos, dolor, reflujo, sequedad de boca e insomnio, y hasta el 70% explicaban restricciones alimentarias y cansancio.

La mayoría de síntomas empiezan a mejorar a partir de los 10-12 meses aproximadamente. Sin embargo, otros síntomas perduran a lo largo del seguimiento. En el análisis de la CVRS llevado a cabo por Kim et al (91) los síntomas más prevalentes al año de la intervención fueron la fatiga, la diarrea, las restricciones dietéticas y la alteración de la percepción de la imagen hasta en el 30% de los pacientes, coincidiendo con los resultados publicados por un grupo de estudio occidental (93).

Se han estudiado también las diferencias en la CVRS según el tipo de resección gástrica practicada. En el postoperatorio inmediato la puntuación para los ítems de la CVRS en ambos grupos es parecido a excepción de la diarrea y las restricciones alimentarias, que han sido descritas de forma más frecuente en los pacientes a quienes se les ha practicado una gastrectomía total (88,93). Pero al año de seguimiento, los pacientes a quienes se les ha practicado una gastrectomía subtotal presentan mejor CVRS que a aquellos a los que se les ha realizado una resección gástrica completa (91).

7.4. CVRS como factor pronóstico

Algunos aspectos de la CVRS, tanto preoperatoria como durante el seguimiento postoperatorio, tienen valor pronóstico en la enfermedad oncológica. Un estudio inglés, de pacientes diagnosticados de cáncer esofágico sin evidencia de metástasis y a quienes se les practicó esofagectomía curativa, describió mayor supervivencia entre aquellos pacientes con mejor CVRS preoperatoria. Los pacientes con mejor puntuación en la función emocional respecto a la basal presentaron una mayor supervivencia a los 6 meses después de la resección esofágica (94). El mismo grupo detectó, en otro conjunto de pacientes intervenidos de cáncer esofagogástrico, un riesgo bajo de mortalidad asociado a aquellos pacientes con mejor recuperación de la escala funcional física a los 6 meses después del tratamiento, mientras que el riesgo aumentaba en caso de presentar mayor dolor y fatiga. Además, también describieron que un incremento en 10 puntos de la disnea preoperatoria se asociaba a un aumento en la mortalidad del 18% (95). Estos datos sugieren que la CVRS basal y su evolución a largo plazo pueden tener un efecto pronóstico en la supervivencia de estos pacientes. También se han descrito

otros ítems de la CVRS como factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón, melanoma metastásico y cáncer de mama avanzado.

La CVRS también ha sido definida por varios grupos de trabajo como una herramienta adicional para la medición de resultados tras resección gástrica, mostrando diferencias entre las técnicas quirúrgicas (91,93,96). Es el caso del artículo publicado por el grupo de Karanicolas et al (93) en el que se analizó la CVRS a los 18 meses tras gastrectomía distal, proximal o total con intención curativa. Los pacientes a los que se les había practicado gastrectomía proximal sufrieron más reflujo, náuseas y un mayor deterioro de la CVRS global en comparación con los otros dos grupos. Dados los resultados, se estableció que la gastrectomía proximal no es el procedimiento óptimo para los pacientes con tumores gástricos proximales.

El grupo de Misawa (97) usó los cuestionarios QLQ-C30 y el QLQ-STO22 para comparar la CVRS entre los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico en estadio precoz e intervenidos por abordaje laparoscópico, y aquellos que fueron operados por técnica abierta. Detectaron que los pacientes a los que se les practicó gastrectomía laparoscópica fueron menos sintomáticos, expresando menos dolor y fatiga no sólo en el postoperatorio inmediato, si no a los 3 y a los 6 meses postoperatorios. Además, los pacientes tras cirugía laparoscópica puntuaron más en la escala funcional, cognitiva, de rol y social, aunque no existieron diferencias entre la condición global y la función física entre ambos grupos al año del tratamiento.

8. Alteraciones del metabolismo óseo tras resección gástrica

La resección gástrica y las diferentes reconstrucciones del tránsito intestinal se caracterizan por la malabsorción de distintos nutrientes, entre ellos el calcio y la vitamina D, implicados en el metabolismo óseo.

8.1. Fisiología del calcio, fósforo, magnesio y vitamina D

La absorción del calcio tiene lugar en el duodeno y el yeyuno, regulada por la vitamina D. Es transportado en sangre ligado a proteínas (especialmente a la albúmina), a aniones como el citrato o el bicarbonato, o en su forma libre. Se estima que se requiere una absorción mínima de 200 mg de calcio al día para conseguir concentraciones de calcio total en suero de 8,5 a 10,5 mg/dL, considerada la calcemia normal (98).

El calcio está regulado principalmente por la parathormona (PTH) y la forma activa de la vitamina D, 1,25-(OH)₂VitD o calcitriol, que actúan sobre el esqueleto óseo (principal reservorio de calcio del organismo), el intestino y el riñón. La PTH es el principal regulador de la excreción de calcio, ya que un aumento de esta hormona disminuye el filtrado glomerular y aumenta la reabsorción de calcio en el riñón. El calcitriol, por su acción en el túbulo distal, también provoca un aumento en la reabsorción del calcio. La PTH regula a su vez el fosfato, disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato y aumentando su eliminación. El aumento de la PTH estimula también la actividad de los osteoclastos en el hueso, mediante el sistema RANKL (*Receptor for Activation of Nuclear Factor*) /OPG (osteoprotegerina)/RANK (99). De esta forma, se produce la activación de los osteoclastos maduros y se inicia la fase de resorción ósea que libera calcio y fosfato de la matriz al torrente sanguíneo (100,101).

La concentración extracelular de calcio es el determinante más importante en la secreción de PTH, producida por la glándula paratiroidea. La hiperfosfatemia provoca también un aumento de la secreción de la PTH. Por el contrario, el calcitriol produce una disminución en la secreción de PTH.

La vitamina D tiene dos orígenes:

- exógeno, por aporte de la dieta. Está presente en aceites de pescado, mantequilla, leche entera y huevos;
- endógeno, por síntesis cutánea, a partir de la irradiación ultravioleta (UVB). El 7-dehidrocolesterol es producido en la piel de muchos animales vertebrados, incluido el hombre. Durante la exposición solar, se absorbe UVB que rompe un anillo del 7-dehidrocolesterol para formar la molécula previtamina D₃, que se transforma en una forma termodinámicamente más estable, la vitamina D₃ (102).

Ambas formas de la vitamina D son biológicamente inertes y requieren ser hidroxiladas. El colecalciferol o vitamina D₃ es hidroxilado en el hígado por una 25 hidroxilasa de la vitamina D, que añade un grupo OH al carbono 25 de la vitamina D₃, dando lugar a la 25-(OH)D. Este metabolito de la vitamina D tiene una vida media prolongada y es el que se usa para valorar el estado de esta vitamina. Por acción de la 1- α -hidroxilasa en el riñón, y mediado por varios factores, incluyendo la PTH y los niveles séricos de fósforo, se forma 1,25-(OH)₂VitD o calcitriol que es el metabolito activo de la vitamina D (103).

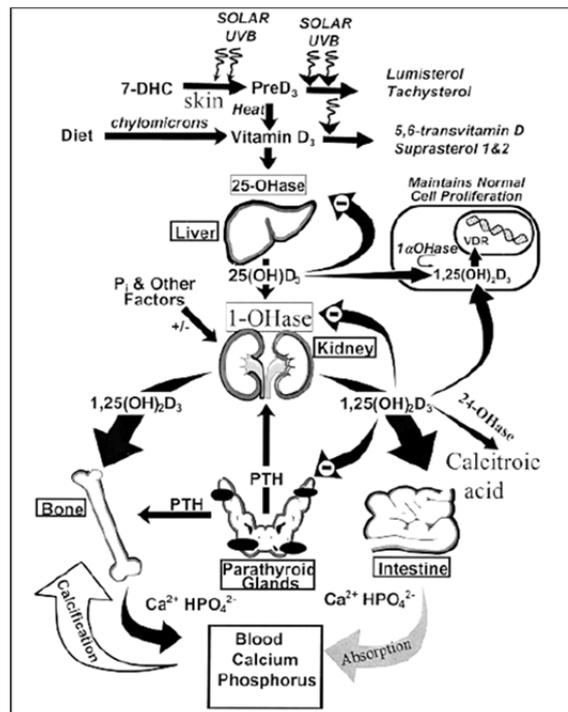


Figura 5. Regulación del metabolismo del calcio y fósforo (103)

La principal acción del metabolito 1,25(OH)₂VitD es la regulación del calcio y del fósforo a través de tres órganos diana: el hueso, el intestino y el riñón. La 1,25-(OH)₂VitD aumenta la absorción intestinal del calcio al estimular la síntesis de distintas moléculas como el canal epitelial del calcio (ECaC), que facilitan el movimiento del calcio a través del borde en cepillo de la célula intestinal y del citoplasma, permitiendo el paso del ion desde la luz intestinal al torrente sanguíneo. Si existe un aporte inadecuado de calcio en la dieta, la 1,25(OH)₂VitD produce un incremento de la expresión del RANKL, que conlleva el aumento de la resorción ósea (98,103).

El Instituto de Medicina (IOM) (104) define el déficit de vitamina D para la población general como valores de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL e insuficiencia de Vitamina D como valores entre 10-20 ng/mL. La exposición solar es la manera más efectiva de obtener vitamina D, aunque su recomendación tiene ciertos límites, por lo que en casos de déficit de vitamina D, se recomiendan suplementos de vitamina D. Aquellos pacientes que presentan malabsorción, necesitarán dosis de vitamina D mucho más elevadas (98).

El magnesio también forma parte del metabolismo óseo, y su concentración en sangre viene regulada por su absorción intestinal, renal y ósea. El magnesio regula la secreción de la PTH, pero en menor intensidad que el calcio. A diferencia de la absorción de calcio y de fósforo, la absorción del magnesio está solo condicionada por su concentración endoluminal, sin influencia de la vitamina D (98).

8.2. Metabolismo óseo tras resección gástrica

El tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico, una resección gástrica más o menos extensa con diferentes tipos de reconstrucción, induce menor absorción de minerales, proteínas y vitaminas, y consecuentemente una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) (100,105). En un estudio de pacientes en el quinto año postoperatorio de una resección gástrica, se describió que hasta el 79% presentaron alteraciones en los marcadores de recambio óseo y del metabolismo del calcio (91). El 90% de la absorción intestinal del calcio tiene lugar en el duodeno y el yeyuno (98), tramos del tubo intestinal que pueden estar excluidos o alterados por la resección gástrica y la posterior reconstrucción del tránsito intestinal.

Existen pocos trabajos que comparen los valores de los marcadores de recambio óseo según la técnica quirúrgica en pacientes con cáncer gástrico, existiendo además controversia en sus resultados. Los grupos de Glatzle et al (100) y de Lim et al (106) no establecen diferencias significativas en los niveles de los marcadores de recambio óseo y la DMO según la técnica quirúrgica de reconstrucción del tránsito intestinal (Billroth I, Billroth II y gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux) determinando que la misma gastrectomía es la responsable de la alteración de la DMO de estos pacientes. En un estudio experimental con ratas a las que se les realizó una gastrectomía total, no se observaron diferencias significativas en los marcadores de recambio óseo entre el grupo

de animales con preservación del duodeno (transposición yeyunal de Longmire) y a los que se les practicó la exclusión del duodeno (Y de Roux) (107). El grupo de Rino et al (108) tampoco encontró diferencias significativas según la reconstrucción practicada tras gastrectomía, en una serie corta de 21 pacientes, pero si describieron cifras más bajas de vitamina D en el grupo de pacientes a los que se les practicó gastrectomía total, en comparación con el grupo de la gastrectomía subtotal. Por otro lado, Zittel et al (105) observaron que aquellos pacientes a quienes se les practicó una gastrectomía total presentaron cifras de calcio sérico y 25(OH)D inferiores, y determinaciones de PTH superiores que a los que se les realizó una gastrectomía subtotal con reconstrucción tipo Billroth I o II.

En relación a la cirugía bariátrica, existen numerosos trabajos sobre la pérdida de DMO y la alteración del metabolismo óseo. Raoof et al (109) realizaron un estudio a los 5 años de practicar bypass gástrico por obesidad mórbida, detectando una disminución progresiva de la DMO a lo largo del seguimiento y una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario. El grupo de Nogués et al (110) llevó a cabo un análisis multivariante en el cual la técnica quirúrgica no influía en la pérdida de DMO a los 12 meses de la cirugía, pero describieron una mayor tendencia de pérdida de DMO para el bypass gástrico respecto a la gastrectomía tubular.

La etiología de la alteración del metabolismo óseo en los pacientes gastrectomizados es, por tanto, multifactorial: disminución de la ingesta de calcio por intolerancia a los lácteos, déficit en la obtención de calcio de la comida ingerida por falta de desnaturalización proteica en el estómago, malabsorción intestinal del calcio dada la exclusión duodenal y yeyunal por la reconstrucción quirúrgica del tránsito intestinal, malabsorción grasa o esteatorrea que conlleva la formación de depósitos de vitamina D y de calcio irreabsorbibles, así como un tránsito intestinal rápido (105,111,112).

La absorción adecuada de vitamina D y de calcio es importante para mantener la homeostasis del calcio-fósforo. El déficit de vitamina D conlleva hiperparatiroidismo secundario, pérdida de masa ósea y fracturas, con un impacto negativo en la CVRS de los supervivientes de cáncer gástrico a largo plazo. La gastrectomía también se ha asociado a osteomalacia, fibrosis de la médula ósea y una mala distribución del calcio

en la cresta iliaca de los pacientes, parcialmente explicado por el hiperparatiroidismo secundario y la baja absorción del calcio (113).

8.3. Osteoporosis

La conferencia del consenso del *National Institute of Health* del 2000 (114), definió la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que aumenta el riesgo de fractura. Tiene dos componentes: la pérdida de masa ósea, y la alteración de la calidad ósea.

La pérdida de masa ósea o de densidad mineral ósea (DMO), está en relación con la remodelación ósea, fenómeno de renovación a que está sometido el hueso normal. El hueso es destruido (resorción ósea) y después sustituido por otro recién formado en las unidades de remodelación de todo el esqueleto, con el objetivo de sustituir el tejido envejecido. Los osteoclastos son los responsables de la resorción ósea, proceso que requiere 3 semanas; a continuación, los osteoblastos reponen el hueso destruido, actividad que transcurre durante los siguientes 3-4 meses (98,99). La regulación de la remodelación ósea está determinada por (99):

- Factores mecánicos. El mecanismo por el cual el hueso es capaz de detectar estímulos físicos y convertirlos en señales biológicas no se conoce en su totalidad, aunque el osteocito parece tener un papel relevante en este proceso.
- Factores hormonales:
 - o las hormonas calciotropas. La PTH produce un aumento de la actividad osteoclástica. El calcitriol estimula la resorción ósea y la calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos.
 - o los estrógenos, que inhiben la diferenciación de los osteoclastos y favorecen su apoptosis. Cuando se produce la menopausia existe una pérdida importante de masa ósea.
 - o la hormona de crecimiento, que incrementa la actividad de los osteoblastos
 - o los glucocorticoides. Administrados de forma exógena provocan una disminución de la actividad osteoblástica y por tanto inducen osteoporosis secundaria.

- hormonas tiroideas, que estimulan los osteoclastos y aumentan el recambio óseo.
- Receptores, vías de señalización y factores de transcripción. El sistema RANKL(*Receptor for Activation of Nuclear Factor*)/OPG (osteoprotegerina) es el que cobra mayor relevancia.

La calidad ósea depende de la microarquitectura del hueso, del recambio óseo, de la acumulación de microlesiones y de la mineralización del hueso.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que depende de varios factores genéticos, patológicos y ambientales.

Factores de riesgo de osteoporosis
Edad. Mayores de 70 años en el caso de los hombres y de 50 años en las mujeres
Sexo. Mayor riesgo para las mujeres
Raza blanca
IMC. IMC bajo aumenta el riesgo de osteoporosis
Factores genéticos
Factores Hormonales. Como el tiempo de exposición a las hormonas sexuales
Factores higiénico-dietéticos. Dietas pobres en calcio, tabaquismo, sedentarismo, enolismo.
Fármacos. Corticoides, terapia deprivación androgénica, inhibidores de aromatasa...
Factores patológicos. Enfermedades o estados que comporten malabsorción intestinal (celiaquía, <i>status</i> postgastrectomía...)

La determinación de DMO mediante densitometría ósea (DXA) es el método más adecuado para el diagnóstico de osteoporosis y la estimación de riesgo de fractura (115). Los resultados se expresan en términos de índice T (o T-score) que es el número de desviaciones estándar en que el valor de DMO difiere del de la población joven, (cuando se considera que han llegado a su pico máximo de masa ósea, es decir sobre los 30 años). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica define osteoporosis

cuando dicho valor de $-2,5$ DS de T score se encuentra en cualquiera de las siguientes localizaciones: columna lumbar, cadera total o cuello femoral (115).

La OMS definió en un consenso publicado en 1994, los diferentes valores de masa ósea relacionados con su medición mediante densitometría (116):

- T-score $\leq -2,5$ DS en la columna, cuello femoral o cadera total indica osteoporosis
- $-2,5 < \text{T-score} < -1$ DS en la columna, cuello femoral o cadera total indica osteopenia
- T-score > -1 DS en la columna, cuello femoral o cadera total indican normalidad.

Si en lugar de comparar la DMO con la media de adultos jóvenes, se compara con la media ajustada según edad, género y etnia, se conoce como Z-score. Este valor sólo se utiliza en niños o adolescentes que por edad no han llegado al pico de masa ósea.

8.3.1. Marcadores de recambio óseo

Durante el proceso de remodelado o recambio óseo, los osteoblastos y osteoclastos excretan una serie de enzimas y proteínas que les permiten llevar a cabo su función. Para la medición de la actividad formadora del hueso existen varios marcadores clínicamente útiles:

- péptidos relacionados con el protocógeno I (PINP y PICP). El colágeno tipo I es el principal componente de la matriz extracelular y producto de síntesis del osteoblasto, por lo que el propéptido N-terminal es el marcador de elección de la formación ósea.
- osteocalcina (OC), es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular y en situaciones de aumento de remodelado óseo se encuentra elevada.
- fosfatasa alcalina ósea (FAO).

Respecto a los marcadores de resorción ósea:

- fosfatasa ácida tartrato resistente. Tiene una baja especificidad ya que se encuentra en otros tejidos.

- telopéptidos carboxiterminales (ICTP y CTX en suero), y los aminoterminales (NTX en orina) del colágeno son elementos liberados durante el proceso de resorción ósea considerándose los marcadores de resorción ósea de elección (98,115).

En la actualidad, la aplicación clínica más relevante de los marcadores de recambio óseo en la osteoporosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. Tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de resorción como en los de formación ósea. Algunos estudios sugieren que cifras elevadas de los marcadores de recambio óseo pueden predecir fracturas, las denominadas fracturas por fragilidad (115).

8.3.2. Fracturas osteoporóticas o por fragilidad

La fractura es la principal consecuencia clínica de la osteoporosis y depende principalmente de la disminución de la masa ósea (117), aunque se han descrito otros factores de riesgo en su patogenia. El *Fracture Index* es una herramienta que incluye estos factores y permite evaluar a la población mediante un sistema de puntuación sencillo. Se compone de siete variables: edad, DMO, presencia de fractura después de los 50 años, historia materna de fractura de fémur, peso igual o inferior a 57Kg, presencia de tabaquismo activo y necesidad de apoyo para levantarse de una silla.

La prevalencia de fracturas por fragilidad en los pacientes gastrectomizados es del 18-39,6% (100,101,105) según las series, siendo la fractura vertebral a menudo la primera fractura osteoporótica que ocurre, debido a que el hueso trabecular, que es más activo, está más afectado que el hueso cortical después de la resección gástrica (106). Glatzle y cols. (100) establecieron un riesgo relativo del 2,4-4,8% de sufrir alteraciones vertebrales entre las mujeres sometidas a gastrectomía respecto a la población control. Además, su análisis determinó que el riesgo de fracturas vertebrales es mayor después de gastrectomía total (100). Por el contrario, el estudio de Zittel (105) no detectó mayor número de fracturas vertebrales en el grupo de los pacientes a quienes se les practicó gastrectomía total.

La fractura vertebral ocurre sobre todo en la unión toracolumbar (vértebras D8-L1) debido a la menor resistencia biomecánica a dicho nivel. Aproximadamente dos tercios

de las fracturas son asintomáticas y se diagnostican a raíz de una radiografía de tórax lateral (118). En un esfuerzo por definir métodos reproducibles y objetivos para diagnosticar fracturas vertebrales en las radiografías, y establecer el grado de gravedad, Genant y cols. (119) definieron un sistema semicuantitativo en el que las fracturas vertebrales se clasifican de I (leve) a III (grave):

- Grado I: corresponde al 20-25% de la reducción de la altura anterior, media o posterior respecto a una vértebra adyacente normal o a una altura esperada para un cuerpo vertebral
- Grado II: reducción del 25-40% de la altura vertebral
- Grado III: reducción de $\geq 40\%$ de la altura vertebral.

Así, se puede establecer un seguimiento objetivo de las fracturas vertebrales, siendo actualmente un método estándar de clasificación de las fracturas vertebrales.

8.4. Manejo y tratamiento de las alteraciones del metabolismo

La prevención de la osteoporosis tiene relación con la evaluación y modificación de los factores de riesgo modificables. La ingesta baja de calcio en cualquier edad o los niveles bajos de vitamina D podrán ser tratados.

Las recomendaciones de ingesta de calcio varían según las guías terapéuticas. La IOM adapta las necesidades de ingesta de calcio según la edad del paciente y en algunos casos según el género (104):

Ingesta de calcio (mg/día)	Edad
500	1-3 años
900	4-8 años
1100	9-18 años
800	19-50 años
800	hombres 51-70 años
1000	mujeres 51-70 años
1000	>70 años

En caso que la dieta no sea suficiente para mantener la correcta homeostasis del calcio, deben administrarse suplementos de calcio y de vitamina D para normalizar los marcadores séricos de recambio óseo (100,115). La *Food and Nutrition Board* (FNB) estableció que la concentración de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] debía ser el indicador funcional para la vitamina D (120) ya que su concentración refleja el nivel real de vitamina D, a diferencia de otras formas de la vitamina sujetas a la influencia de distintas hormonas (108). Actualmente se acepta que los niveles séricos de 25(OH)D deben situarse por encima de 20ng/mL para la población general, y preferiblemente superar los 30ng/mL en caso de pacientes susceptibles de sufrir patología ósea, debido a que el hiperparatiroidismo se inicia cuando la vitamina D es inferior a este valor (101). Las guías de osteoporosis publicadas en el 2015 por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral establecen que la dosis diaria de vitamina D recomendada es de 800-1000 UI/día, sin administrar grandes cantidades en una dosis única (115). En situaciones especiales de déficit importante o postgastrectomía, como en el caso de Glatzle et al (100), se proponen esquemas como una inyección intramuscular de 100.000 UI de 25(OH)D en una dosis inicial, seguida de 50.000 UI cada 3 meses. Además recomiendan 500 UI de vitamina D oral y 2.000 mg de calcio diarios repartidos en dos dosis. El grupo de Holick (103) sugiere la administración de 50.000 UI de 25(OH)D una vez por semana durante 8 semanas o su equivalente de 6.000 UI /día, seguido de una terapia de mantenimiento de 1.500-2.000 UI (103).

En caso de diagnóstico de osteoporosis por criterios clínicos (fractura por fragilidad) o por criterios densitométricos (DMO igual o inferior a 2,5 T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total) o en pacientes que tienen riesgo de sufrir fractura por fragilidad, la Sociedad española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral establece el inicio del tratamiento con fármacos antiosteoporóticos. Los bifosfonatos, que son los fármacos antiresortivos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis, permiten incrementar la DMO y disminuir las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (100).

En una revisión realizada por Lim et al (101) en pacientes diagnosticados de cáncer gástrico, se propone el siguiente algoritmo terapéutico para el manejo de la osteoporosis:

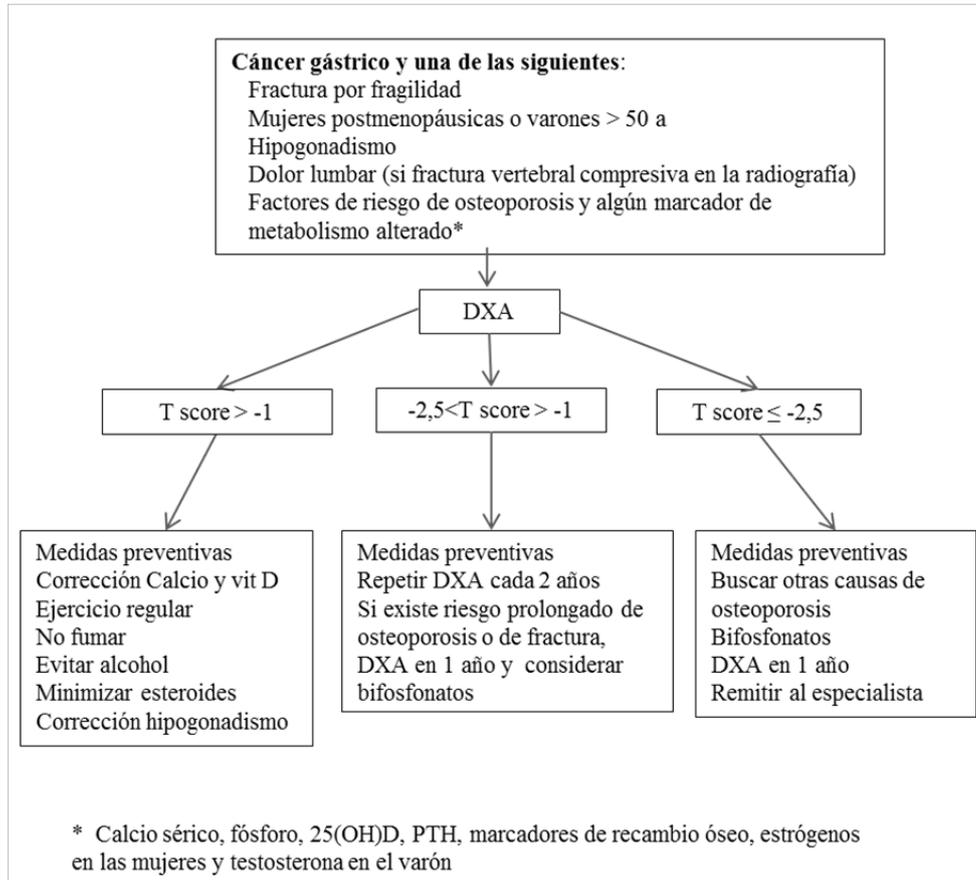


Figura 6. Algoritmo terapéutico para la osteoporosis en los pacientes gastrectomizados.

● ● ● ● ● **II.HIPÓTESIS**

II. HIPÓTESIS

En esta tesis, compendio de tres estudios bien diferenciados, se han planteado tres hipótesis.

1. Existe un impacto negativo de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia global y la recidiva oncológica tras resección curativa en pacientes con cáncer gástrico

Existen distintos trabajos en la literatura que estudian el efecto de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia global y el riesgo de enfermedad en los pacientes diagnosticados de cáncer. En el cáncer gástrico existen algunos estudios que defienden una mayor recidiva tumoral tras complicaciones sépticas, pero todos ellos son estudios realizados en la población oriental. Planteamos el estudio del impacto de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia y en la recidiva oncológica en pacientes de nuestra serie a quienes se les ha practicado una resección gástrica curativa.

2. Existe una asociación entre la pérdida de peso y la calidad de vida a los 2 años de una resección gástrica curativa

Previamente ya se ha mencionado la elevada prevalencia de la malnutrición en los pacientes diagnosticados de neoplasia gástrica, tanto por la misma enfermedad como debido al tratamiento quirúrgico o al oncológico, experimentando una importante pérdida de peso. Existen pocos estudios que describan la CVRS a largo plazo en pacientes con resección gástrica, y que además la relacionen con la pérdida de peso. Nuestra hipótesis es que podría existir una relación negativa entre la pérdida de peso y la CVRS de los pacientes. Además, planteamos identificar diferencias en la CVRS basal y a los 2 años de la resección gástrica entre los pacientes con mayor y menor pérdida de peso.

3. Podemos revertir las alteraciones del metabolismo óseo que se producen en los supervivientes tras gastrectomía por cáncer gástrico, con suplementos de vitamina D a altas dosis

Estudios previos demuestran que los pacientes gastrectomizados presentan alteraciones en los marcadores de metabolismo óseo y una elevada prevalencia de osteoporosis y fracturas óseas. Nos planteamos si podemos revertir las alteraciones del metabolismo óseo con suplementos de vitamina D a altas dosis y con un esquema de fácil administración para el paciente.

● ● ● ● ● **III. OBJETIVOS**

III. OBJETIVOS

1. Objetivos principales

- Determinar el impacto de las complicaciones sépticas, y de la sepsis intraabdominal en particular, en la supervivencia global después de una cirugía gástrica curativa por neoplasia gástrica.
- Analizar el impacto de las complicaciones sépticas y de la sepsis intraabdominal en la recurrencia oncológica después de una cirugía gástrica curativa por neoplasia gástrica.
- Conocer la CVRS en los pacientes que sobreviven 2 años tras una resección gástrica curativa por cáncer gástrico.
- Establecer la relación de la pérdida de peso con la CVRS en los pacientes que sobreviven 2 años de la resección gástrica curativa por cáncer gástrico.
- Determinar la prevalencia de alteraciones del metabolismo óseo, presencia de osteoporosis y de fracturas óseas por fragilidad en los supervivientes a largo plazo tras gastrectomía curativa.
- Conocer el efecto a los 3 y a los 12 meses de la suplementación de vitamina D en los marcadores séricos de metabolismo óseo y los niveles de iPTH en los supervivientes a largo plazo tras gastrectomía curativa.

2. Objetivos secundarios

- Definición y clasificación de las complicaciones postoperatorias de nuestra serie de pacientes según Clavien-Dindo.
- Establecer los factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad tras resección gástrica por neoplasia.
- Identificar diferencias en la CVRS preoperatoria entre los pacientes con mayor pérdida de peso y menor pérdida de peso a los 2 años de la resección gástrica.
- Identificar diferencias en la CVRS postoperatoria entre los pacientes con mayor y menor pérdida de peso a los 2 años de la resección gástrica.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Análisis de la influencia de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia y la recidiva tras resección gástrica

1.1. Población a estudio

Entre enero de 1990 y diciembre de 2009, 315 pacientes consecutivos con adenocarcinoma gástrico fueron intervenidos mediante resección gástrica R0 en las Unidades de Cirugía Gastrointestinal del Hospital Universitari del Mar y del Hospital Clínic de Barcelona. En ambos centros se llevaron a cabo las resecciones gástricas con linfadenectomía asociada, variando su extensión durante el periodo de tiempo que comporta el estudio. Sin embargo, la disección D2 sin esplenectomía fue la más comúnmente realizada.

La información clínico-patológica de los pacientes fue recogida en una base de datos común mantenida de forma prospectiva. Dos patólogas expertas revisaron los adenocarcinomas tipo difuso y mixto en la clasificación de Lauren para identificar la presencia de células en anillo de sello (SRC), según los criterios de *World Health Organization*. (121). Los tumores fueron clasificados según la séptima clasificación UICC/TNM (15). En el contexto de ensayos clínicos llevados a cabo durante el periodo mencionado (122), 19 pacientes con estadio patológico II/III fueron tratados con quimioterapia adyuvante, que consistía en mitomicina C (MMC), 4 sesiones de bolus de 10-20 mg/m² EV (periodo 1990 a 1994) o administración VO de MMC más Tegafur 500 mg/m² diariamente durante 6 meses (desde 1995 a 2004). Después de 2004, la quimiorradioterapia adyuvante fue indicada a pacientes con elevado número de ganglios afectados.

Fueron excluidos del análisis estadístico aquellos pacientes que recibieron neoadyuvancia, los que fueron diagnosticados de un tumor sincrónico en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico, y aquellos pacientes que fallecieron antes de los 2

meses tras la cirugía por imposibilidad de comprobar el efecto de las complicaciones en su supervivencia.

1.2. Definición de complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas en seis categorías, de acuerdo con la clasificación modificada de Clavien-Dindo (CD) (123):

- sin complicaciones (grado 0)
- cualquier desviación de la normalidad del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista (grado I)
- requerimiento de tratamiento farmacológico diferente al permitido en el grado I, incluyendo transfusión de concentrados de hemáties y nutrición parenteral total (grado II)
- requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica sin necesidad de anestesia general (grado IIIa), y con necesidad de anestesia general (grado IIIb)
- complicaciones que requieren manejo por parte de una Unidad de Cuidados Intensivos, con disfunción de un solo órgano (grado IVa) o si se trata de fallo multiorgánico (grado IVb).

En el caso de múltiples complicaciones, se tomó como referencia la de mayor categoría. Los pacientes con $CD \geq II$ fueron considerados como el “grupo de las complicaciones”. Además, se calculó el *Comprehensive Complication Index* (CCI) que es la suma de todas las complicaciones medidas según su gravedad (124). La fórmula final produce una escala continua de gravedad de la combinación de las complicaciones desde 0 a 100 por cada paciente (AssesSurgery GmbH).

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

La neumonía se define como la presencia de esputo purulento, fiebre de más de 38° que persiste más de 48 horas junto con los signos y síntomas clínicos característicos.

Además, para diagnosticar neumonía, debe existir el aislamiento de microorganismos en el esputo y una imagen radiológica de condensación (125).

El empiema es la colección de pus en el pulmón o en la cavidad pleural acompañada por la evidencia clínica y radiológica (presencia de cavitación o de líquido en la cavidad pleural), y del aislamiento de microorganismos en el cultivo del líquido obtenido una vez drenada la colección (125).

La infección del foco quirúrgico está definida de acuerdo con el consenso del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) en infecciones superficiales y de órgano-espacio (126). Se considera una infección superficial, si existe un débito purulento por la herida, y al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor, tumefacción, eritema, calor o rubor o si lo considera el cirujano responsable dentro de los 30 primeros días del curso postoperatorio. La infección de órgano espacio es un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por la evidencia de un débito purulento por un drenaje colocado en el lecho quirúrgico, el aislamiento de microorganismos de un cultivo de un fluido o tejido del lecho quirúrgico (obtenido de forma aséptica), la existencia de un absceso u otra evidencia de infección que afecta el lecho quirúrgico detectado en el examen físico, por examen radiológico o durante una reintervención, o el diagnóstico de infección de espacio orgánico por el cirujano, todo ello también dentro de los treinta primeros días postoperatorios. La infección órgano-espacio engloba: la dehiscencia de sutura, el absceso intraabdominal, la fístula duodenal o pancreática, y en nuestra serie dos pacientes con colecistitis aguda. Existen múltiples definiciones de dehiscencia de sutura, y ninguna definición validada en la literatura actual (127). Una definición “estándar” fue propuesta por el Grupo de Estudio de la Infección Quirúrgica de UK (SISG): fuga de contenido endoluminal entre la anastomosis quirúrgica de dos vísceras. El contenido puede emerger a través de la herida o de un drenaje intraabdominal, o coleccionarse al lado de la anastomosis causando fiebre, un absceso y un fallo multiorgánico. En ausencia de sintomatología es una fuga subclínica (127). La dehiscencia de sutura engloba: el fallo de la anastomosis esofagoyeyunal o gastroyeyunal y la fístula en el muñón duodenal después de gastrectomía total o subtotal.

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

- i. Temperatura (central) $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- ii. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto
- iii. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones /minuto en pacientes que ventilan espontáneamente o presentan $\text{PaCo}_2 < 32\text{mmHg}$
- iv. Recuento de leucocitos > 12000 células/ mm^3 o < 4000 células/ mm^3 o $> 10\%$ de células inmaduras (de banda) en la extensión de sangre periférica

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

- a) Sepsis, definida por la existencia de SRIS pero con un foco infeccioso claramente establecido en el paciente.
- b) Sepsis grave, que designa a la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión. Son indicadores de hipoperfusión: la acidosis láctica, la oliguria o el deterioro agudo mental.
- c) Shock séptico, que comprende pacientes con sepsis grave que no responden a la infusión de líquidos EV para la reanimación y necesitan fármacos inotrópicos o vasopresores para mantener la presión arterial sistólica (128).

La sepsis por catéter venoso central (CVC) resulta de la invasión microbiana del punto de inserción del catéter, una infusión contaminada, la invasión de la conexión, y una bacteriemia por la diseminación hematológica (129).

La infección del tracto urinario es diagnosticada en presencia de microorganismos en la orina y al menos uno de los siguientes signos y síntomas: disuria, urgencia miccional, dolor abdominal, defensa, piuria o fiebre. Generalmente un recuento de más de 105 microorganismos/mL es considerado significativo en una muestra de orina (125).

También se ha considerado dentro del capítulo de complicaciones la transfusión peroperatoria, definida como aquella que se realizó en el periodo comprendido entre los 30 días antes de la cirugía y los 30 días después de la intervención quirúrgica. Finalmente, se cuantificó el número de unidades de sangre administrados de forma global a cada uno de los pacientes.

1.3. Definición de supervivencia global y tiempo hasta la recurrencia

La supervivencia global (SG) se calculó en meses, y es la diferencia entre la fecha de la intervención quirúrgica y la de defunción, sea cual fuese la causa. En caso de supervivencia, la diferencia se estableció con la última fecha de seguimiento del paciente. Para realizar el cálculo, se censuraron aquellos pacientes perdidos de seguimiento.

El tiempo hasta la recurrencia (TR) se definió como el periodo de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la fecha en que se confirmó la recidiva tumoral mediante prueba de imagen. Se censuraron los pacientes que fallecieron por una causa diferente al cáncer gástrico así como los pacientes perdidos de seguimiento.

1.4. Seguimiento de los pacientes

Todos los pacientes fueron visitados en el dispensario por un oncólogo clínico y un cirujano, cada tres meses durante los dos primeros años de postoperatorio, y cada seis meses los tres siguientes años. Después de los cinco años de la cirugía, los pacientes fueron seguidos anualmente. Durante el seguimiento médico, se les practicó un examen físico, analíticas sanguíneas con determinación de marcadores tumorales (CEA y CA 19.9) y TC abdominal anual. Las pruebas complementarias más específicas (ecoendoscopia, resonancia magnética nuclear o gammagrafía ósea) se realizaron según la condición clínica del paciente, buscando la confirmación histológica de la recurrencia tumoral, entendiendo como tal, la primera evidencia documentada con pruebas de imagen de una manifestación de enfermedad local, a distancia o una combinación de ambas. En este estudio, las recidivas han sido clasificadas como locorregionales, sistémicas y mixtas. La recidiva locorregional incluye la recidiva en el área de

resección, en la anastomosis, en las adenopatías locorreregionales y en el peritoneo en forma de implantes intraperitoneales. La recidiva sistémica incluye metástasis hepáticas y en otros órganos extraabdominales.

En el estudio se incluyeron los datos hasta diciembre del 2012, asegurando un seguimiento mínimo de 36 meses por paciente.

1.5. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o bien mediana y percentiles 25 y 75 según si la variable presentaba distribución normal o no. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y porcentajes. La mediana del periodo de seguimiento fue calculada usando el método invertido de Kaplan-Meier (130).

El cálculo del TR y la SG fueron los objetivos principales del estudio. Se crearon curvas de Kaplan-Meier que se compararon usando el estadístico log-rank. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para valorar los efectos de otras variables en el TR y la SG tanto para el análisis bivariante como el multivariante. Las variables que alcanzaron un valor de probabilidad menor de 0,1 (o menor de 0,05) en el análisis bivariante o aquellas consideradas clínicamente relevantes fueron introducidas en el análisis multivariante, realizado mediante una regresión de Cox. Las variables que no alcanzaron significancia estadística en el modelo fueron retiradas manualmente una por una, detectando posibles factores confusores, hasta obtener un modelo final predictor. Los resultados fueron expresados como *hazard ratio* con intervalos de confianza del 95% (95% IC). La significancia estadística se estableció en $P < 0,05$ (test bilateral). Se utilizó el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) versión 18.0, para el manejo de los datos clínicos de los pacientes y para realizar el análisis estadístico.

2. Pérdida de peso y CVRS en los pacientes que sobreviven 2 años a una resección por cáncer gástrico

2.1. Población a estudio

Los pacientes intervenidos de cáncer gástrico con resección curativa durante el periodo comprendido entre octubre del 2004 y enero del 2013 en el Hospital Universitari del Mar (Barcelona) fueron seleccionados para formar parte de la segunda parte del proyecto de esta tesis doctoral. Sólo aquellos pacientes que sobrevivieron al menos 2 años desde la intervención quirúrgica y que habían completado los cuestionarios de CVRS, fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes a los que se les practicó una resección multivisceral; los que tuvieron recurrencia tumoral o la presencia de un cáncer metacrónico antes de los 2 años desde la resección gástrica; los que presentaron imposibilidad de responder los cuestionarios de CVRS por deterioro cognitivo y aquellos que declinaron completar los cuestionarios.

La extensión de la resección gástrica, total o subtotal, fue realizada dependiendo de la localización y la extensión tumoral, junto a la linfadenectomía D2 modificada. La reconstrucción fue en todos los casos mediante un asa en Y de Roux de 70 cm. A los pacientes diagnosticados de neoplasia con estadio tumoral II/III se les administró quimioterapia peroperatoria o quimiorradioterapia adyuvante. El estadio tumoral fue definido según los criterios de la *International Union Against Cancer* (15).

Las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas en seis categorías, de acuerdo con la clasificación modificada de Clavien-Dindo (123) (*ver apartado 1.2 de Material y Métodos de esta Tesis Doctoral*). Si ocurrieron múltiples complicaciones, se tomó como referencia la de mayor categoría. La sepsis fue definida por la existencia de SRIS (*ver apartado 1.2 de Material y Métodos de esta Tesis doctoral*) pero con un foco infeccioso claramente establecido en el paciente (128).

Todos los pacientes fueron visitados por un médico oncólogo y un cirujano cada tres meses durante los dos primeros años después de la cirugía, y cada seis meses hasta que cumplieron los 5 años del postoperatorio. Asimismo, los pacientes fueron remitidos a la Unidad de Nutrición y Dietética para seguimiento nutricional y suministro de

suplementos nutricionales en caso necesario. El Comité Ético del Hospital Universitari del Mar aprobó el estudio.

2.2. Evaluación del peso preoperatorio y postoperatorio

La altura y el peso preoperatorio fueron determinados en la primera visita con el equipo de Nutrición, antes de la intervención quirúrgica. La pérdida de peso (PP) preoperatoria fue calculada usando la fórmula (81):

$$PP \text{ preoperatoria} = \frac{\text{peso habitual (kg)} - \text{peso en el momento de la cirugía (kg)}}{\text{peso habitual (kg)}}$$

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó en el preoperatorio, a los 6, 12 y 24 meses del postoperatorio con la fórmula estándar:

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m}^2\text{)}}$$

El porcentaje de pérdida de peso (PPP) postoperatorio se calculó a los 6, 12 y 24 meses del postoperatorio utilizando la fórmula:

$$PPP = \frac{\text{peso en el momento de la cirugía (kg)} - \text{peso actual (k)}}{\text{peso en el momento de la cirugía (kg)}}$$

2.3. Calidad de Vida Relacionada con la Salud

La CVRS ha sido medida con los cuestionarios validados de la EORTC, EORTC QLQ-C30 versión 3.0, y el módulo específico para cáncer gástrico EORTC QLQ-STO22 (ver *Apéndice*). Previamente se obtuvo el permiso de la EORTC para poder usar los cuestionarios en nuestro estudio.

EORTC QLQ-C30 es un cuestionario de 30 preguntas distribuidas en distintas escalas que reflejan la multidimensionalidad de la CVRS en los pacientes con cáncer. Incorpora cinco escalas funcionales (física, de rol, cognitiva, emocional y social) tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas/vómitos) una escala de estado general de salud, una serie de preguntas adicionales para evaluar síntomas comúnmente referidos por los pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido (88,89). El módulo validado de la EORTC para cáncer gástrico, EORTC QLQ-STO22, consta de 22 ítems agrupados en 5 dominios (disfagia, restricciones dietéticas, dolor, reflujo esofagogástrico y ansiedad), y 4 ítems específicos (boca seca, alteración de la percepción del sabor, imagen corporal y caída del cabello) relacionados con los síntomas de la enfermedad (90).

Los cuestionarios fueron entregados a los pacientes en el momento de la visita de seguimiento para que los respondieran en su domicilio. Si los pacientes presentaron dificultades para entender las preguntas de los cuestionarios, se les proporcionó ayuda telefónica o en el dispensario. Posteriormente se contactaba con los pacientes vía telefónica para poder recoger los cuestionarios en el periodo de tiempo previsto. La valoración preoperatoria de la CVRS se realizó 2 semanas antes de la cirugía. El resto de valoraciones se llevaron a cabo durante el seguimiento, a los 6, 12 y 24 meses después de la cirugía. Cuando los cuestionarios fueron devueltos, se comprobó que todas las respuestas estuviesen completas, y en caso contrario, se contactó con los pacientes para poder completar el cuestionario vía telefónica en caso de imposibilidad de desplazamiento (85,88). Si no fue posible completar las respuestas de más de la mitad de las preguntas de una escala, éstas fueron excluidas del análisis, conforme las recomendaciones de la EORTC (82). Todas las respuestas de los cuestionarios EORTC QLQ C-30 y EORTC QLQ-STO22 fueron transformadas linealmente en una puntuación del 0 al 100, para poder estandarizar las puntuaciones. En las escalas funcionales, las puntuaciones más altas representan mejor calidad de vida (mejor función), mientras que

en las escalas de síntomas y en los ítems, las puntuaciones más altas representan más síntomas (88).

2.4. Análisis estadístico

Las características basales y las puntuaciones de la CVRS fueron analizadas según la pérdida de peso experimentada por los pacientes a los 2 años de la resección gástrica. Se establecieron dos grupos: aquellos pacientes con un PP $<10\%$ o $\geq 10\%$ a los 2 años de la intervención quirúrgica. Después de revisar la literatura, se escogió el 10% como punto de corte porque es considerado como un marcador grave de desnutrición (77, 81,131). Se calcularon las puntuaciones medias y los intervalos de confianza del 95% para la CVRS preoperatoria y a los 2 años de la cirugía. Cambios de más de 10 puntos en una escala del 0 al 100 fueron considerados clínicamente relevantes (95,132). Las respuestas de las escalas sintomáticas fueron dicotomizadas basándonos en si los pacientes expresaron síntomas leves (sus respuestas en los cuestionarios fueron “en absoluto” y “un poco”) o graves (sus respuestas fueron “bastante” y “mucho”) (133,134). Para el análisis de datos se usó el paquete estadístico de SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), versión 22.0.

3. Impacto de suplementos de vitamina D, con un esquema de fácil administración, en el metabolismo óseo de los supervivientes tras gastrectomía por cáncer gástrico

3.1. Población a estudio

Diseñamos un estudio prospectivo con los pacientes a los que se les había practicado una gastrectomía curativa total o subtotal entre 2004 y 2013, y que habían sobrevivido al menos 2 años sin recurrencia oncológica. La reconstrucción del tránsito intestinal fue en todos los casos mediante una Y de Roux. Se excluyeron todos los pacientes que tenían historia de insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, artritis reumatoide, enfermedad de Paget y aquellos pacientes que habían recibido o que estaban recibiendo en el momento del estudio: bifosfonatos, corticoides orales o cualquier otro fármaco activo en el metabolismo óseo. Los candidatos a formar parte del estudio fueron contactados telefónicamente e invitados a participar en el estudio.

3.2. Estudio del metabolismo óseo y prevalencia de fracturas por fragilidad

Se investigó sobre factores de riesgo de osteoporosis, menopausia y años desde la menopausia. Se interrogó a los pacientes sobre disminución en la altura, dolor de espalda y fracturas por fragilidad, es decir, las producidas por traumatismos de bajo impacto o caídas desde su propia altura. Se estimó la ingesta de calcio usando un cuestionario semanal, validado para la población española (135).

Se determinaron en sangre las concentraciones de 25(OH)D y de iPTH basales, a los 3 y a los 12 meses después de la intervención con suplementos de vitamina D, solo cuando fueron necesarios. Los niveles de 25(OH)D fueron analizados usando un ensayo competitivo de unión a proteínas de electroquimioluminiscencia destinado a la determinación cuantitativa de la 25(OH)D total en suero y plasma humanos. Este proceso consiste en el uso de una proteína de unión, que captura tanto la 25-(OH)Vit D₃ como la 25-(OH)Vit D₂ (Cobas e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). El coeficiente de variación (CV) fue del 7,8% y del 8,1% para concentraciones medias de

15,7 y 26,2 ng/mL respectivamente, usando material de control de calidad de Roche Diagnostics.

Para medir la iPTH se utilizó un autoanalizador con señal quimioluminescente (IMMULITE 2000 Siemens, Los Angeles, CA, USA) que consiste en un ensayo de secuencia inmunométrica en fase sólida que mide la iPTH. El CV fue del 7% para la concentración media del 47 ng/mL, usando material de control de calidad de Siemens.

Las concentraciones de calcio, fósforo y albúmina fueron determinadas usando un autoanalizador químico (MODULAR® ANALYTICS, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) con un CV menor del 5%.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo: concentración sérica de fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (OC) y el telopéptido carboxiterminal (CTX) fueron cuantificados de forma basal, a los 3 y a los 12 meses del seguimiento. La FAO fue cuantificada usando el ensayo con el enzima Access Ostase (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA), la OC mediante un ensayo de secuencia inmunométrica en fase sólida (IMMULITE 2000 Siemens, Los Ángeles, CA, USA), y el CTX mediante un ensayo quimioluminescente (ECLIA, MODULAR ANALYTICS E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

Se determinó la DMO basal en la columna lumbar (L1-L4), en el cuello femoral y en la cadera total, mediante la densitometría ósea (DXA), usando un densitómetro óseo Hologic QDR4500SL (Hologic, Waltham, MA, USA) y siguiendo el protocolo del fabricante. El CV *in vivo* es del 1% para la columna lumbar y del 1,65% para cadera.

Se realizaron radiografías torácicas y de columna lumbar de perfil, para identificar las fracturas vertebrales basales, y se clasificaron según el método semi-cuantitativo de Genant et al (119).

3.3. Intervención mediante suplementos de vitamina D

De acuerdo con la definición de deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D de las Guías de Práctica Clínica de Endocrinología (103), los pacientes con concentraciones de 25(OH)D \leq 30 ng/mL en la visita inicial del ensayo fueron tratados con suplementos

orales de vitamina D. Se utilizó un sencillo esquema con 0,266 mg (16000 UI) de vitamina D₃ (calcifediol, Hidroferol®, FAES FARMA) cada 10 días durante el año de seguimiento del estudio. Además, aquellos pacientes que habían sufrido fracturas de fragilidad o fueron diagnosticados de osteoporosis por la DXA fueron tratados con bifosfonatos EV una vez al año.

3.4. Análisis estadístico

Los datos se presentan en forma de media y DE. Se utilizó el test de Student de una cola para medidas apareadas para comparar los niveles de 25(OH)D en los distintos puntos temporales de medida. La correlación entre pares de variables cuantitativas se evaluó mediante el ajuste de una curva polinomial usando el método de los mínimos cuadrados. La significancia estadística se estableció en $P < 0.05$ (test bilateral). Se utilizó el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) versión 22.0 para el manejo de los datos clínicos de los pacientes y para realizar el análisis estadístico.

● ● ● ● ● **V. RESULTADOS**

V. RESULTADOS

1. Análisis de la influencia de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia y la recidiva tras resección gástrica

Se investigó el impacto de las complicaciones postoperatorias en la recurrencia y la supervivencia después de resección gástrica curativa. Un total de 271 pacientes fueron incluidos en el estudio con una mediana de seguimiento de 149,9 meses (rango 140,1 - 159,9). La incidencia de complicaciones postoperatorias $CD \geq II$ de nuestra serie fue del 59,8% (162 pacientes). Se detectaron 66 pacientes que presentaron sepsis (22,5%), de los cuales 37 fueron sepsis intraabdominales (13,6%). La recurrencia tumoral tuvo lugar en 88 pacientes (32,4%).

Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores pronósticos independientes tanto para el tiempo de recurrencia como para la supervivencia global. El estadio pTNM (IIIB-IIIC vs IA-IIA, HR = 37,55, 95% intervalo de confianza (IC) 17,57-80,24; $p < 0,001$), la linfadenectomía D1 (HR = 3,14, 95% IC 1,94-5,07; $p < 0,001$) y el género masculino (HR = 1,64 (HR=1,65, 95% CI 1,06-2,57; $p=0,026$) fueron factores pronósticos independientes para el tiempo hasta la recurrencia. Los predictores de supervivencia global fueron el estadio pTNM (HR=10,28, 95% CI 6,51-16,23; $p < 0,001$), el género masculino (HR=1,64, 95% CI 1,17-2,31; $p=0,005$), la edad (HR=1,03, 95% CI 1,02-1,05; $p < 0,001$), y la terapia adyuvante (HR=0,55, 95% CI 0,37-0,83; $p=0,004$).

En conclusión, los resultados de este estudio no confirman el impacto negativo de las complicaciones postoperatorias clasificadas como $CD \geq II$, la sepsis y la sepsis intraabdominal en la supervivencia global y en la recurrencia oncológica tras resección curativa por cáncer gástrico.

Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer[☆]



M. Climent^a, N. Hidalgo^b, Ó. Vidal^b, S. Puig^a, M. Iglesias^c,
M. Cuatrecasas^d, J.M. Ramón^a, X. García-Albéniz^e, L. Grande^a,
M. Pera^{a,*}

^a Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of General and Digestive Surgery, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Service of Pathology, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, Spain

^d Service of Pathology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^e Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA

Accepted 13 August 2015

Available online 3 September 2015

Abstract

Background: We assessed the impact of complications on recurrence and survival after curative gastric cancer resection.

Methods: Patients undergoing R0 resections between 1990 and 2009 were identified in a prospectively maintained database and were categorized by presence of any complication Clavien-Dindo (CD) \geq II, sepsis or intra-abdominal sepsis. Cox regression analyses to relate complications and clinico-pathological variables to time to recurrence (TTR) and overall survival (OS) were performed.

Results: A total of 271 patients were included with a median follow-up of 149.9 months (range 140.1–159.9). Complications CD \geq II occurred in 162 (59.8%) patients, sepsis in 66 (22.5%), and intra-abdominal sepsis in 37 (13.6%). Recurrence developed in 88 (32.4%) patients. Independent predictors of short TTR were pTNM stage (IIIB–IIIC vs. IA–IIA) (hazard ratio [HR] = 37.55, 95% confidence interval [CI] 17.57–80.24; $p < 0.001$), D1 lymphadenectomy (HR = 3.14, 95% CI 1.94–5.07; $p < 0.001$), and male gender (HR = 1.65, 95% CI 1.06–2.57; $p = 0.026$). pTNM stage (IIIB–IIIC vs. IA–IIA, HR = 10.28, 95% CI 6.51–16.23; $p < 0.001$), male gender (HR = 1.64, 95% CI 1.17–2.31; $p = 0.005$), age (HR = 1.03, 95% CI 1.02–1.05; $p < 0.001$), and adjuvant therapy (HR = 0.55, 95% CI 0.37–0.83; $p = 0.004$) were identified as independent predictors of OS.

Conclusions: Evidence provided by this study does not support a negative impact of postoperative complications CD \geq II, sepsis, and intra-abdominal sepsis on the oncologic outcome after curative gastric cancer resection.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Gastric cancer; Postoperative complications; Recurrence; Survival

Introduction

Gastrointestinal cancer surgery is associated with high rates of postoperative complications. It has been suggested that these complications may promote tumor recurrence

and decrease long-term survival, particularly in colorectal cancer surgery.^{1–3} This relationship appears to be stronger for infectious complications.⁴ Conflicting results have been reported regarding the association between postoperative complications and poor survival after resection of oesophageal cancer.^{5–7} A more consistent relationship, however, has recently been described for gastric cancer resection, mainly in series from Eastern Asia, although differences in classifying or grading complications make these results still unclear.^{8–12} It appears plausible that these results can be extrapolated to Western series where the incidence of

[☆] Presented at the International Surgical Congress of the Association of Surgeons of Great Britain and Ireland (ASGBI), Harrogate, UK, April 2014.

* Corresponding author. Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario del Mar, Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2483207; fax: +34 932483433.

E-mail address: pera@parcdesalutmar.cat (M. Pera).

overall and infectious postoperative complications, as well as the percentage of cases with advanced stages (II–III) are higher as compared with Eastern Asia series.¹³

Clinical and experimental data suggest that persistent systemic inflammatory response by infectious complications may promote tumor recurrence and progression after cancer surgery.^{14,15} It is worthwhile to assess the impact of septic events (sepsis and intraabdominal sepsis) uniformly classified on the oncologic outcome of patients undergoing curative gastric cancer resection.

The purpose of the present study was to examine the effects of postoperative complications especially those associated with a systemic inflammatory response, on recurrence and long-term survival after curative surgery for gastric cancer.

Methods

Study population

Between January 1990 and December 2009, 315 consecutive patients with gastric adenocarcinoma underwent R0 resection at the Gastrointestinal Surgical Units of Hospital Universitario del Mar and Hospital Clínic, in Barcelona, Spain. A specialized team following similar perioperative protocols over the time frame of the study performed gastric resection with associated lymphadenectomy. Given the time span of patients included in the study, the extent of lymphadenectomy varied but D2 dissection without splenectomy was commonly performed. The Institutional Review and Boards of both participating hospitals approved data collection and analysis.

Clinicopathological data and follow-up status for all operated patients were collected from a prospectively maintained database, which was common to both institutions. Two experienced pathologists (M.I., M.C) re-reviewed all diffuse and mixed type adenocarcinomas to identify signet ring cell (SRC) types, defined according to World Health Organization criteria.¹⁶ Tumors were re-classified according to the seventh UICC/TNM classification system.¹⁷

In the context of clinical trials carried out during the study period,^{18,19} patients with pathological stage (pStage) II/III disease were treated with adjuvant chemotherapy, which consisted of mitomycin C (MMC), 10–20 mg/m² i.v. bolus 4 courses (period 1990–1994) or MMC plus Tegafur 500 mg/m² p.o. daily for 6 months (since 1995 to 2004). After 2004, adjuvant chemoradiation therapy was also indicated in patients with a high number of affected nodes.

Definition of postoperative complications

Complications were categorized into five grades according to the modified Clavien–Dindo (CD) classification.²⁰ If multiple complications occurred, the higher grade was used. For the purpose of this study, patients with CD \geq II

were considered as the “complication group”. Additionally, the Comprehensive Complication Index (CCI) was calculated as the sum of all complications that are weighted for their severity.²¹ The final formula yields a continuous scale to rank the severity of any combination of complications from 0 to 100 in a single patient.

Perioperative blood transfusion (PBT) was defined as transfusion of allogenic red blood cells from 30 days before surgery until hospital discharge.²² Indication of blood transfusion was left to the discretion of the treating physician. Sepsis was defined as an infection that had evoked a systemic inflammatory response syndrome (SIRS).²³ Respiratory septic complications included pneumonia (defined as new or progressive infiltrate on chest X-ray, accompanied by fever/leukocytosis or leukopenia and purulent sputum, for which antibiotic treatment was started) and pleural empyema. Wound infection was defined as purulent drainage from the deep or superficial incision. Intraabdominal sepsis origins included anastomotic leakage (defined as full thickness gastrointestinal [GI] defect involving the anastomosis), duodenal stump fistula (bile or purulent drainage from a drain placed close to the duodenal stump), intraabdominal abscess (fluid collection diagnosed by ultrasound [US] or computed tomography [CT] with positive culture), pancreatic fistula (drain output with amylase content), and cholecystitis. Catheter-related bloodstream infection was defined as bacteraemia/fungemia in a patient with an intravascular catheter with at least one positive blood culture obtained from a peripheral vein and no other apparent source for the bloodstream infection except the catheter. Finally, catheter-related urinary tract infection (patient had an indwelling urinary catheter and positive urine culture) was also considered.

Follow-up

All patients were seen at the outpatient clinic by a medical oncologist and a surgeon at 3 months intervals during the first 2 years after operation, and every 6 months thereafter for 3 years. After 5 years, patients were followed every year. At follow-up patients underwent clinical examination, biochemistry with serum tumor markers (CEA and CA 19.9) and abdominal CT alternating with ultrasound examination every 6 months. More specific examinations (upper gastrointestinal endoscopy, laparoscopy, magnetic resonance imaging [MRI], or bone scintigraphy) were performed according to the patient’s clinical condition. Histological confirmation of tumor recurrence was sought in all instances. Follow-up was extended to December 2012 ensuring a minimal potential follow-up of 36 months.

Statistical analysis

Data are shown as frequencies and percentages for categorical variables or as median (interquartile range, percentile 25th–75th) for quantitative variables.

TTR was defined as the time from the date of surgery to the date of the first confirmed recurrence. OS was calculated from the date of surgery until death from any cause or the date of last follow-up in living patients. Median follow-up time was calculated using the reverse Kaplan–Meier method. Time to recurrence (TTR) and overall survival (OS) were the primary endpoints of the study. Kaplan–Meier curves were plotted and compared using log-rank statistics. A Cox proportional hazards regression model was used to assess the effects of covariates on TTR and OS for both bivariate and multivariate analyses. Variables achieving a probability value of less than 0.1 in the bivariate analysis or those considered clinically relevant were subsequently entered in the multivariate proportional Cox hazards regression analysis. Then, variables without significance in the model were removed manually one by one, attending a possible confounding factor, until obtaining a final predictor model. Results are expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (95% CI). Statistical significance was set at $P < 0.05$ (two-sided). The SPSS software package (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version

18.0, was used to manage patient data and to perform statistical analyses.

Results

Of the 315 eligible patients, 44 (14%) patients were excluded from the analysis for the following reasons: 18 received neoadjuvant therapy, 11 underwent surgery for gastric stump carcinoma, 6 patients presented with a synchronous primary tumor at the time of diagnosis, and 9 patients died before postoperative day 60. The demographic details and clinicopathological characteristics of the 271 patients finally included in the study are shown in Table 1.

Complications

One hundred sixty-two patients (59.8%) developed complications $CD \geq II$ (II: 116 [42.8%], IIIa: 23 [8.5%], IIIb: 13 [4.8%], IVa: 6 [2.2%], IVb: 4 [1.5%]). A comparison of patient's characteristics between groups with and without complications is depicted in Table 1. Median CCI

Table 1
Clinicopathological characteristics of the study patients.

	Entire group (n = 271)	Non-complication group (n = 109)	Complication group (n = 162)	P^d
Year surgery				
1990–1999	129 (47.6)	56 (51.4)	73 (45.1)	0.750
2000–2009	142 (52.4)	53 (48.6)	89 (54.9)	
Gender				
Male	160 (59)	65 (59.6)	95 (58.6)	0.871
Female	111 (41)	44 (40.4)	67 (41.4)	
Age, mean (SD)	69 (7)	65.5 (13.6)	71.9 (10.5)	< 0.0001
Comorbidities				
Diabetes	51 (18.8)	18 (16.5)	33 (20.4)	0.426
COPD	41 (15.1)	16 (14.7)	25 (15.4)	0.865
Weight loss				
<10%	241 (88.9)	97 (89)	144 (88.9)	0.979
≥10%	30 (11.1)	12 (11)	18 (11.1)	
Cirrhosis	8 (3)	3 (2.8)	5 (3.1)	0.979
Cardiovascular	121 (44.6)	38 (34.9)	83 (51.2)	0.008
ASA score				
I	59 (21.7)	21 (19.2)	38 (23.4)	0.016
II	157 (57.9)	74 (67.8)	83 (51.6)	
III	51 (18.8)	14 (13.3)	37 (23)	
IV	4 (1.5)	0 (0)	4 (2.5)	
Gastrectomy				
Total	150 (55.4)	61 (56)	89 (54.9)	0.868
Subtotal	121 (44.6)	48 (44)	73 (45.1)	
Lymphadenectomy				
D1	88 (32.5)	34 (31.2)	54 (33.3)	0.712
D2	183 (67.5)	75 (68.8)	108 (67.7)	
Splenectomy	57 (21)	23 (21.1)	34 (21)	0.982
Multivisceral resection	54 (19.9)	23 (21.1)	31 (19.1)	0.691
Adjuvant therapy	116 (42.8)	53 (48.6)	63 (38.9)	0.112
Tumor location				
Antropyloric	134 (49.4)	51 (46.8)	83 (51.6)	0.442
Non-antropyloric	137 (50.5)	58 (53.2)	79 (48.7)	

(continued on next page)

Table 1 (continued)

	Entire group (n = 271)	Non-complication group (n = 109)	Complication group (n = 162)	P ^d
Laurén classification ^a				
Intestinal	154 (56.8)	62 (57.4)	92 (59.3)	0.555
Diffuse	100 (36.9)	44 (40.7)	56 (36.1)	
Mixed	9 (3.3)	2 (1.9)	7 (4.5)	
Signet-ring cell ^{a,b}	26 (9.5)	15 (14.2)	11 (7)	0.057
Grade differentiation				
Good	20 (7.4)	9 (8.3)	11 (6.8)	0.903
Moderate	108 (39.9)	43 (39.4)	65 (40.1)	
Poor	143 (52.7)	57 (52.3)	86 (53.1)	
Lymphatic invasion	78 (28)	26 (23.9)	50 (31.6)	0.165
Vascular invasion	53 (19.6)	20 (18.3)	33 (21)	0.592
Perineural invasion	61 (22.5)	18 (16.5)	43 (27.4)	0.038
pT category ^c				
pT1a	21 (7.7)	9 (8.3)	12 (7.4)	0.605
pT1b	36 (13.3)	18 (16.1)	18 (11.1)	
pT2	32 (11.8)	12 (11)	20 (12.3)	
pT3	95 (35.5)	39 (35.8)	56 (34.6)	
pT4a	80 (29.5)	30 (27.5)	50 (30.9)	
pT4b	7 (2.6)	1 (0.9)	6 (3.7)	
pN category ^c				
pN0	123 (45.3)	50 (45.9)	73 (45.1)	0.979
pN1	48 (17.7)	19 (17.4)	29 (17.9)	
pN2	40 (14.8)	17 (15.6)	23 (14.2)	
pN3	60 (22.1)	23 (21.1)	37 (22.8)	
pTNM stage ^c				
Ia	48 (17.7)	23 (21.1)	25 (15.4)	0.737
Ib	22 (8.1)	10 (9.2)	12 (7.4)	
IIa	48 (17.7)	17 (15.6)	31 (19.1)	
IIb	49 (18.1)	17 (15.6)	32 (19.8)	
IIIa	26 (9.6)	12 (11)	14 (8.6)	
IIIb	40 (14.8)	17 (15.6)	23 (14.2)	
IIIc	38 (14)	13 (11.9)	25 (15.4)	

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ASA, American Society of Anesthesiologists.

Statistically significant results shown in bold.

^a Data for Laurén classification and signet-ring cell were missing in 8 patients.

^b According to World Health Organization (WHO) criteria.¹⁶

^c According to the 7th edition of the International Union Against Cancer tumor node metastasis staging system.¹⁷

^d Pearson chi-square test.

was 20.9 (0–30.8) points. The PBT rate in the series was 45% (122 patients); only 7 patients received exclusively pre-operative blood transfusion. In more than half of the patients with CD grade II (52%), PBT was the sole complication.

Sixty-six out of 271 patients (22.5%) developed 84 septic complications. Intraabdominal sepsis was the most common event (37 patients; 13.6%), followed by respiratory sepsis (19 patients; 7.0%), catheter-related bloodstream infection (14 patients; 5.2%), urinary tract infection (8 patients; 2.9%), and wound infection (6 patients; 2.2%). Eleven of these patients had two or more septic events.

Follow-up

The median follow-up was 149.9 months (range 140.1–159.7). Nine patients (3.3%) were lost to follow-up. We confirmed by reviewing data from the National Mortality Register that 7 of these 9 patients died with a median survival of 157 months after surgery. At the end of the

study, 87 patients died from gastric cancer recurrence, 59 due to causes unrelated to gastric cancer, 7 from unknown causes, and 2 (one with confirmed recurrence) were lost to follow-up. A total of 116 remained alive.

Recurrence and risk factors related to the time to recurrence

During the follow-up period, a total of 88 (33.4%) recurrences occurred in 271 patients. Thirty-one patients developed recurrence within 12 months, 62 within 24 months, 73 within 36 months, 81 within 48 months, for a total of 85 at 5 years. Three patients developed late recurrences (74, 85 and 117 months after surgery; liver metastasis, bone metastasis and gastric stump relapse, respectively). The median time to death after the diagnosis of recurrence was 4.2 (range 1.9–9.2) months.

In the bivariate analysis, weight loss >10%, tumor location other than in the antropyloric region, total gastrectomy, diffuse-type adenocarcinoma, lymphatic invasion, vascular

invasion, perineural invasion, advanced pTstage, advanced pNstage and advanced pTNM stage were all factors negatively influencing recurrence (Table 2). However, postoperative complications CD grade \geq II, sepsis, intraabdominal sepsis and PBT were not associated with a lower probability of being free of recurrence (Fig. 1). Time to recurrence curves stratified by pStage in patients with and without complications (CD \geq II, sepsis) did not show statistically differences (data not shown).

In the multivariate Cox regression analysis, male gender (HR 1.65, 95% CI 1.06–2.57; $p = 0.026$), extent of lymphadenectomy D1 (HR 3.14, 95% CI 1.94–5.07;

Table 2

Bivariate Cox regression analysis for time to recurrence after curative gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach.

	Bivariate analysis		
	HR	95% CI	P
Gender (male)	1.28	0.83–1.97	0.263
Age, 1 year increment	1.00	0.99–1.02	0.346
Weight loss $\geq 10\%$	1.96	1.09–3.54	0.025
Cardiac co-morbidities	0.91	0.59–1.40	0.687
ASA score			
II	0.77	0.46–1.29	0.338
III–IV	0.81	0.42–1.57	0.548
Tumor location	1.53	1.00–2.34	0.049
(Non-antropyloric vs. antropyloric)			
Adjuvant therapy	1.41	0.93–2.15	0.103
Perioperative transfusion	1.27	0.83–1.93	0.256
Gastrectomy extent (Total vs. subtotal)	1.58	1.03–2.44	0.036
Splenectomy	1.09	0.65–1.81	0.738
Multivisceral resection	1.08	0.64–1.82	0.755
Lymphadenectomy extent (D1 vs D2)	1.19	0.77–1.86	0.424
Laurén (Diffuse vs. non-diffuse)	1.62	1.05–2.49	0.027
Lymphatic invasion	2.82	1.85–4.31	< 0.001
Vascular invasion	2.07	1.31–3.28	0.002
Perineural invasion	2.38	1.53–3.71	< 0.001
Differentiation grade (compared vs. good)			
Moderate	2.13	0.65–6.94	0.207
Poor	2.35	0.73–7.55	0.150
Signet-ring cell ^a	1.49	0.83–2.69	0.181
pT category ^b (compared vs. T1–T2)			
pT3	3.64	1.57–8.43	0.002
pT4	14.6	6.64–32.22	< 0.001
pN category ^b (compared vs. pN0)			
pN1	2.73	1.28–5.81	0.009
pN2	6.32	3.14–12.74	< 0.001
pN3	11.53	6.25–21.24	< 0.001
pTNM stage ^b (compared vs. IA–IIA)			
IIB–IIIA	4.70	2.16–10.21	< 0.001
IIIB–IIIC	22.30	10.93–45.50	< 0.001
Clavien grade (\geq II vs.0–I)	1.13	0.73–1.73	0.572
CCI (per point)	1.00	0.98–1.01	0.886
Sepsis	1.14	0.70–1.84	0.606
Intraabdominal infection	1.04	0.56–1.91	0.905
Respiratory complications	1.07	0.56–2.01	0.832

Statistically significant results are shown in bold.

ASA, American Society of Anesthesiologists; CCI, Comprehensive Complication Index. HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

^a According to World Health Organization (WHO) criteria.¹⁶

^b According to the 7th edition of the International Union Against Cancer tumor, node metastasis staging system.¹⁷

$p < 0.001$), and advanced pTNM stage (IIB–IIIA versus IA–IIA HR 6.10, 95% CI 2.79–13.37; $p < 0.001$, IIIB–IIIC versus IA–IIA HR 37.55, 95% CI 17.57–80.24; $p < 0.001$) remained as independent negative factors for the development of recurrence disease.

Survival and risk factors related to OS

The cumulative 1, 3, 5, and 10-year OS for the study cohort were 87.8%, 66.3%, 55.8% and 48.1% from the date of surgery, respectively.

The bivariate analysis retained age, weight loss $> 10\%$, cardiac co-morbidities, lymphatic invasion, perineural invasion, pT4 stage, pN stage, and advanced pTNM stage as factors negatively influencing overall survival (Table 3). OS was not significantly lower for patients who had complications CD \geq II, postoperative sepsis and intraabdominal sepsis than for those without. Patients not receiving PBT showed significantly higher OS (Fig. 1).

Multivariate analysis identified age (HR 1.03, 95% CI 1.02–1.05; $p < 0.001$), male gender (HR 1.64, 95% CI 1.17–2.31, $p = 0.005$), and advanced pTNM stage (IIB–IIIA versus IA–IIA, HR 2.40, 95% CI 1.50–3.84; $p < 0.001$, IIIB–IIIC versus IA–IIA, HR 10.28, 95% CI 6.51–16.23; $p < 0.001$) as independent negative factors affecting survival. On the other hand, adjuvant therapy showed an independent protective effect (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.83; $p = 0.004$).

Influence of complications Clavien–Dindo \geq II, sepsis, and intraabdominal sepsis on TTR and OS

Additional multivariate analyses adjusting each complication category (complications CD \geq II, sepsis, and intraabdominal sepsis) for patient, disease and treatment-related variables were performed using two models (Table 4). In both models, complications CD \geq II, sepsis, and intraabdominal sepsis were not associated with a significantly shorter time to recurrence or worse long-term OS.

Discussion

This study in 271 patients undergoing curative resection for gastric cancer does not provide evidence supporting that either postoperative complication classified as Clavien–Dindo \geq II or sepsis or intraabdominal sepsis had a negative effect on tumor recurrence and OS. Advanced pathologic stage, however, remained as the most powerful predictor of recurrence and survival. Adjuvant therapy had a beneficial effect on OS.

The potential negative effect of postoperative complications and, in particular infectious complications, on long-term oncologic outcome after curative surgery for gastrointestinal cancer has been mainly examined in the setting of colorectal cancer.^{1–4} A recent meta-analysis demonstrated

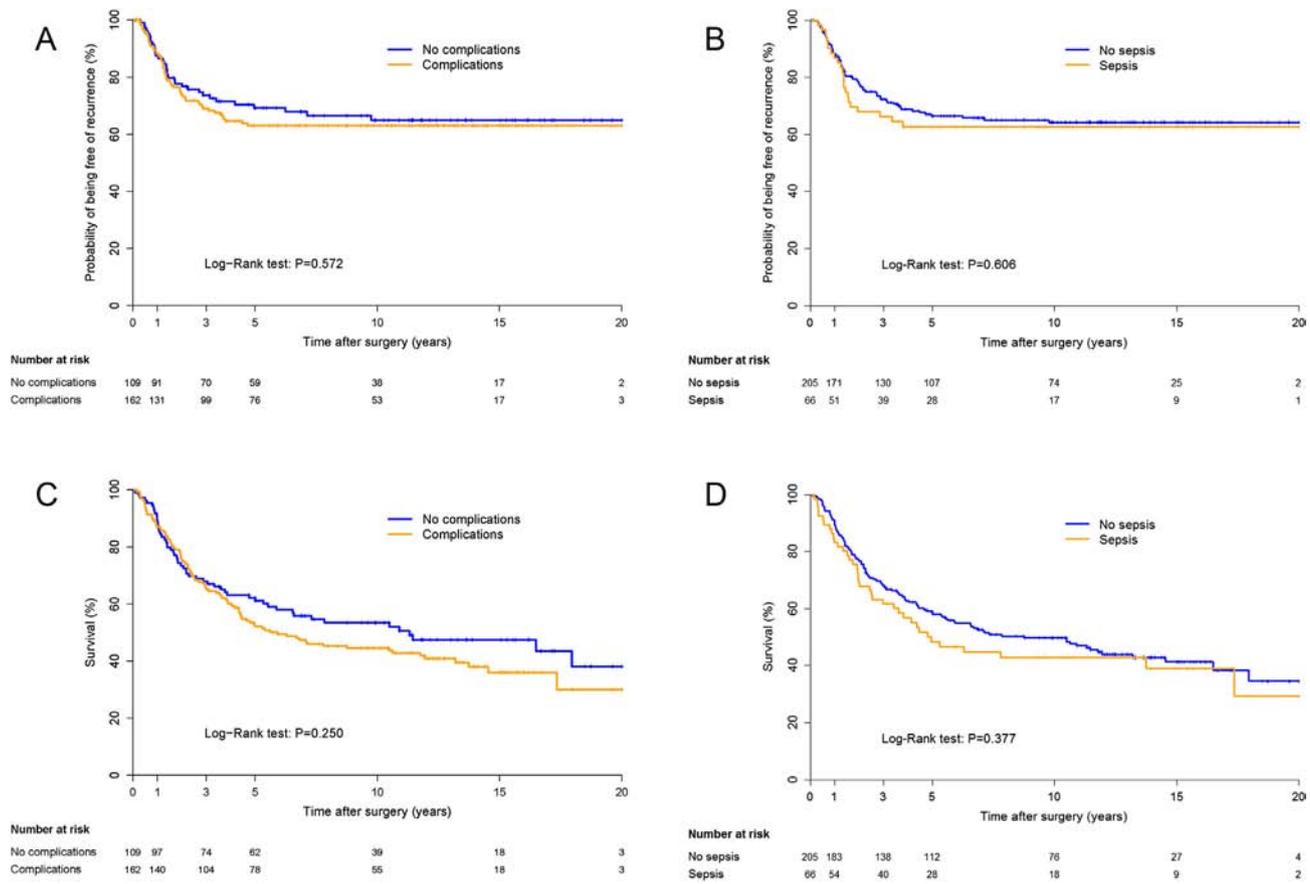


Figure 1. Kaplan–Meier curves comparing time to recurrence and overall survival in patients with and without complications (A and C), and in patients with and without sepsis (B and D), respectively.

that anastomotic leakage increases the risk of local tumor recurrence and reduces long-term cancer-specific survival after curative resection for rectal cancer.¹ Some groups have reported contradictory results especially when the impact of anastomotic leakage on tumor recurrence and survival was analyzed in patients after colonic anastomosis only.

Also, there is conflicting evidence regarding the effects of postoperative complications on long-term survival after resection for esophageal and gastric cancer. In esophageal cancer, four research groups have reported no effect of surgical complications on overall and disease-specific survival.^{5,24–26} Four other studies,^{6,7,27,28} however, have found a correlation between postoperative complications and decreased OS, shorter time interval until death due to cancer and early recurrence.

To date, only seven studies, six of them from Eastern Asia, have analyzed the influence of postoperative complications on the oncologic outcome in patients undergoing gastric cancer resection.^{8–10,12,29,30} Their findings support a negative effect of anastomotic leakage,^{9,29} postoperative infection,^{8,30} intraabdominal infection,¹⁰ or complications Clavien–Dindo \geq II¹² on recurrence and survival after gastric cancer resection. The results of the present study,

however, do not replicate these findings, even in a more adverse scenario with a higher rate of complications and more advanced tumor stages (stages II–III, 74.6%). Postoperative complications occurred at a high rate of 61% in our study cohort, which is higher than what has been reported in series from Japan and Korea assessing the same question. It is of interest that PBT accounted for half of our reported Clavien–Dindo II complications (42.8%). The present study, confirming the results of two recent large series, shows that PBT is not an independent prognostic factor for OS in patients having curative gastric cancer resection.^{31,32}

As complications Clavien–Dindo \geq II include not only infectious complications, we specifically assessed the impact of sepsis after carefully having identified all infections that induced a systemic inflammatory response syndrome, but even in this setting no impact on recurrence and long-term OS was found.

The present findings should be interpreted taking into account the limitation of the retrospective design of the study covering a 20-year period (1990–2009) and the relatively small series of patients. Although we are aware of the wide time span of the study and that this might include heterogeneity in the perioperative care of the patients, further

Table 3
Bivariate Cox regression analysis for overall survival after curative gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach.

	Bivariate analysis		
	HR	95% CI	P
Gender (male)	1.25	0.89–1.73	0.192
Age, 1 year increment	1.04	1.02–1.05	< 0.001
Weight loss >10%	1.66	1.03–2.66	0.036
Cardiac co-morbidities	1.38	1.00–1.90	0.047
ASA score			
II	1.02	0.67–1.55	0.916
III–IV	1.56	0.96–2.57	0.075
Tumor location	1.17	0.85–1.61	0.336
(non (Antropylic vs. antropylic)			
Adjuvant therapy	0.89	0.65–1.24	0.506
Perioperative transfusion	1.38	1.00–1.91	0.051
Gastrectomy extent (Total vs. subtotal)	1.20	0.87–1.66	0.258
Splenectomy	1.07	0.73–1.57	0.721
Multivisceral resection	1.05	0.71–1.55	0.814
Lymphadenectomy extent (D1 vs. D2)	1.20	0.86–1.68	0.289
Laurén (Diffuse vs. non-diffuse)	1.39	1.00–1.94	0.051
Lymphatic invasion	1.74	1.24–2.46	0.002
Vascular invasion	1.47	1.00–2.18	0.051
Perineural invasion	1.83	1.27–2.65	< 0.001
Differentiation grade (compared vs. good)			
Moderate	0.83	0.43–1.59	0.538
Poor	1.03	0.55–1.94	0.917
Signet-ring cell ^a	1.01	0.59–1.72	0.978
pT category ^b (compared vs. T1–T2)			
pT3	1.49	0.96–2.39	0.770
pT4	4.19	2.75–6.38	< 0.001
pN category ^b (compared vs. pN0)			
pN1	1.68	1.03–2.73	0.037
pN2	2.99	1.87–4.76	< 0.001
pN3	4.87	3.23–7.35	< 0.001
pTNM stage ^b (compared vs. IA–IIA)			
IIB–IIIA	1.81	1.17–2.80	0.008
IIIB–IIIC	6.80	4.56–10.16	< 0.001
Clavien grade (\geq II vs 0–I)	1.21	0.87–1.69	0.250
CCI (per point)	1.01	1.00–1.02	0.182
Sepsis	1.19	0.83–1.71	0.354
Intraabdominal infection	0.90	0.55–1.47	0.660
Respiratory complications	1.13	0.71–1.78	0.611

Statistically significant results are shown in bold.

ASA, American Society of Anesthesiologists; CCI, Comprehensive Complication Index. HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

^a According to World Health Organization (WHO) criteria.¹⁷

^b According to the 7th edition of the International Union Against Cancer tumor, node metastasis staging system.¹⁸

adjustment per year of surgery in the multivariate models did not affect the results obtained (see models “2” in Table 4). It should be noted that patient data was collected prospectively by the same surgeon (M.P), surgery was performed by a reduced specialised team led by the same surgeon (M.P) in both institutions, and the follow-up assessment was achieved, in collaboration with the same oncologists, with a high degree of compliance during the whole study period. The potential impact of adjuvant therapy variability was limited as we mostly used the same protocol.

Table 4
Multivariate Cox regression analyses for time to recurrence and overall survival adjusting for patient, disease and treatment factors.

	Time to recurrence		Overall survival	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Clavien–Dindo \geq II				
^a Model 1	0.93 (0.56–1.54)	0.779	0.76 (0.51–1.12)	0.167
^b Model 2	0.99 (0.49–1.98)	0.971	0.72 (0.41–1.26)	0.254
Sepsis				
^a Model 1	1.00 (0.55–1.83)	0.996	1.08 (0.70–1.67)	0.724
^b Model 2	1.23 (0.68–2.25)	0.497	1.13 (0.73–1.75)	0.578
Intraabdominal sepsis				
^a Model 1	0.88 (0.43–1.82)	0.733	0.87 (0.49–1.52)	0.619
^b Model 2	0.96 (0.45–2.01)	0.903	0.89 (0.50–1.56)	0.673

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

^a Adjusted for patient and disease factors (age, gender, cardiovascular co-morbidities, ASA score, weight loss, tumor location, Laurén classification, signet-ring cell, grade of differentiation, lymphatic invasion, vascular invasion, perineural invasion, and pTNM stage).

^b Adjusted for patient, disease and treatment factors (year of surgery, age, gender, cardiovascular co-morbidities, ASA score, Laurén classification, signet-ring cell, grade of differentiation, lymphatic invasion, vascular invasion, perineural invasion, pTNM stage, type of gastrectomy, extent of lymphadenectomy, splenectomy, multivisceral resection, adjuvant therapy, and perioperative blood transfusion).

Taking into account the sample size and the event rate in the group of patients without postoperative complications, our study had a 80% of power to detect a 13% increase in 5-year overall survival and a 15% increase in 5-year recurrence-free survival due to complications classified as Clavien–Dindo \geq II. Thus, besides the lack of a true association, the absence of a statistically significant association could be due to (i) the presence of an association smaller than those depicted above or, (ii) a type II error (20%). The apparent high mortality due to unrelated causes (59 patients) can be explained as the mean age of our patients was high at the time of surgery (almost 70 years) and the follow-up period was very long. In fact, the majority of patients died due to cardiovascular (47%) or respiratory (25%) causes. Despite the lack of an effect on recurrence and survival, a priority for improvement should be to reduce postoperative complications after curative gastric cancer surgery.

In conclusion, our results do not support the hypothesis that postoperative complications Clavien–Dindo \geq II, sepsis, and intraabdominal sepsis have a negative impact on the oncologic outcome after curative gastric cancer surgery, which seems to depend mostly on the pathological stage of the disease.

Grant support

None.

Conflicts of interest

None to be disclosed by any of the authors.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Sergi Mojal, from the Statistics Unit, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) for expert help in the statistical analysis, Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance, and Professor Jan van Lanschot (Department of Surgery, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands) for helpful discussions.

References

- Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;**253**:890–9.
- Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;**94**:1548–54.
- Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;**15**:120–9.
- Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg* 2015;**261**:497–505.
- Ancona E, Cagol M, Epifani M, et al. Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *J Am Coll Surg* 2006;**203**:661–9.
- Lerut T, Moons J, Coosemans W, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg* 2009;**250**:798–807.
- Lagarde SM, de Boer JD, Ten Kate FJ, Busch OR, Obertop H, van Lanschot JJ. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg* 2008;**247**:71–6.
- Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, et al. Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;**16**:311–8.
- Yoo HM, Lee HH, Shim JH, Jeon HM, Park CH, Song KY. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;**104**:734–40.
- Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;**20**:1575–83.
- Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;**19**:4060–5.
- Kubota T, Hiki N, Sano T, et al. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;**21**:891–8.
- Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Fraker DL, Karakousis GC. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery* 2014;**156**:298–304.
- Bohle B, Pera M, Pascual M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery* 2010;**147**:120–6.
- Salvans S, Mayol X, Alonso S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2014;**260**:939–43.
- Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of oesophageal and gastric tumors. WHO international histological classification of tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
- Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
- Grau JJ, Martin M, Fuster J, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2003;**82**:234–40.
- Grau JJ, Palmero R, Marmol M, et al. Time-related improvement of survival in resectable gastric cancer: the role of Japanese-style gastrectomy with D2 lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2006;**4**:53. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-4-53>.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;**250**:187–96.
- Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;**258**:1–7.
- Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;**87**:1553–62.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;**136**(5 Suppl):e28. 2009.
- Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;**27**:3–7.
- Hii MW, Smithers BM, Gotley DC, et al. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *Br J Surg* 2013;**100**:95–104.
- Lindner K, Fritz M, Haane C, Senninger N, Palmes D, Hummel R. Postoperative complications do not affect long-term outcome in esophageal cancer patients. *World J Surg* 2015;**39**:1322–4.
- Rutegard M, Lagergren P, Rouvelas I, Mason R, Lagergren J. Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2012;**38**:555–61.
- Rizk NP, Bach PB, Schrag D, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;**198**:42–50.
- Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Polish Gastric Cancer Study G. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2010;**97**:1035–42.
- Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, et al. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence. *Gastric Cancer* 2015;**18**:368–74.
- Pacelli F, Rosa F, Marrelli D, et al. Do perioperative blood transfusions influence prognosis of gastric cancer patients? Analysis of 927 patients and interactions with splenectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;**18**:1615–23.
- Zhou HY, Yi W, Wang J, Zhang J, Wang WJ, Hu ZQ. Association of perioperative allogeneic blood transfusions and prognosis of patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Am J Surg* 2014;**208**:80–7.

2. Pérdida de peso y CVRS en los pacientes que sobreviven 2 años a una resección por cáncer gástrico

Se analizó la asociación entre la CVRS y la pérdida de peso a los dos años después de la resección curativa por cáncer gástrico. Se incluyeron 76 pacientes a los cuáles se les practicó gastrectomía y linfadenectomía con intención radical, que sobrevivieron a los 2 años de la cirugía y estaban libres de enfermedad.

La prevalencia de desnutrición de nuestra serie a los 2 años de la cirugía fue del 10,5% ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), con un INR del 93,9, y hasta el 67% de la serie experimentaron una pérdida de peso \geq del 10% (51 pacientes). El IMC fue inferior en el grupo de pacientes a quienes se les practicó una gastrectomía total respecto a quienes se les practicó una gastrectomía subtotal ($25,3 \pm 4,5$ vs $22,5 \pm 3,4$; $P=0,005$). Se administraron los cuestionarios de la EORTC (EORTC QLQ-C30) y el módulo específico para el cáncer gástrico (EORTC-STO22) apreciándose que aquellos pacientes que perdieron mayor pérdida de peso a largo plazo, presentaron un mayor deterioro de todos los aspectos funcionales de la calidad de vida. Los síntomas más referidos a los 2 años de la cirugía fueron: el dolor (21,6%), la diarrea (13,7%) y la presencia de náuseas y vómitos (12,7%) tal y como está representado en las Figuras 7-10 (a continuación del artículo). Por el contrario, ninguno de los pacientes que experimentaron menor pérdida de peso presentó náuseas, vómitos, dolor o diarrea cuantificados como graves. Los pacientes sometidos a gastrectomía total fueron más sintomáticos a los 24 meses de la cirugía en comparación con los pacientes a quienes se les practicó una gastrectomía subtotal, con resultados clínicamente relevantes para la fatiga, disfagia, insomnio, repercusión financiera, dolor, restricciones dietéticas, ansiedad, sequedad de boca y alteraciones del gusto (Figura 11, a continuación del artículo).

Podemos concluir que el 10% de los pacientes de nuestra serie que sobreviven 2 años a una gastrectomía por cáncer siguen presentando desnutrición. Los pacientes que perdieron más del 10% de peso a los 2 años de la cirugía estuvieron más sintomáticos que los que experimentaron menor pérdida de peso, expresando más dolor, diarrea, náuseas y vómitos. Además, en el preoperatorio ya expresaron más ansiedad, fatiga y estreñimiento que el grupo con menor pérdida de peso.

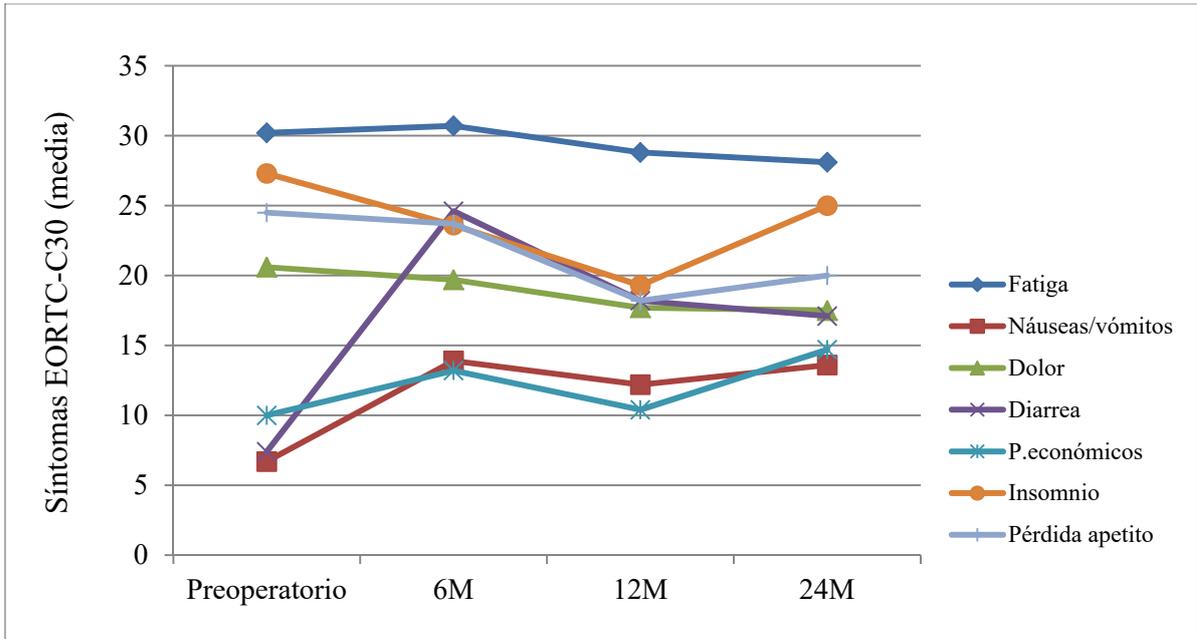


Figura 7. Evolución de los síntomas entre los supervivientes de la resección gástrica. A mayor puntuación en la escala, más sintomáticos.

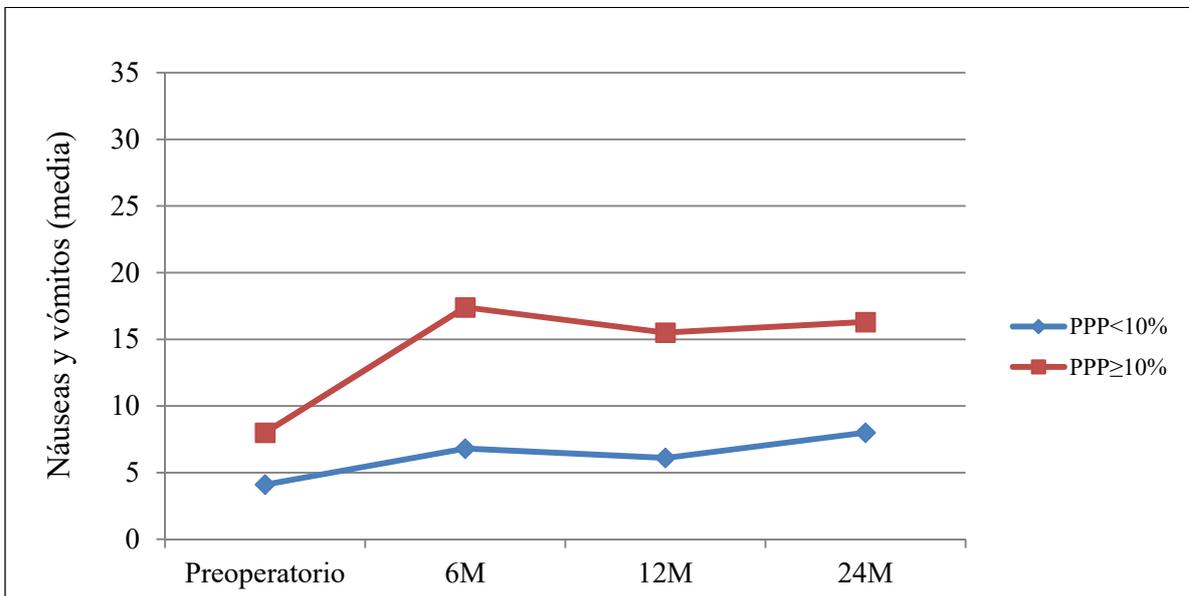


Figura 8. Evolución de las náuseas y vómitos entre los supervivientes a los 2 años de la resección gástrica, clasificados según la pérdida de peso postoperatoria

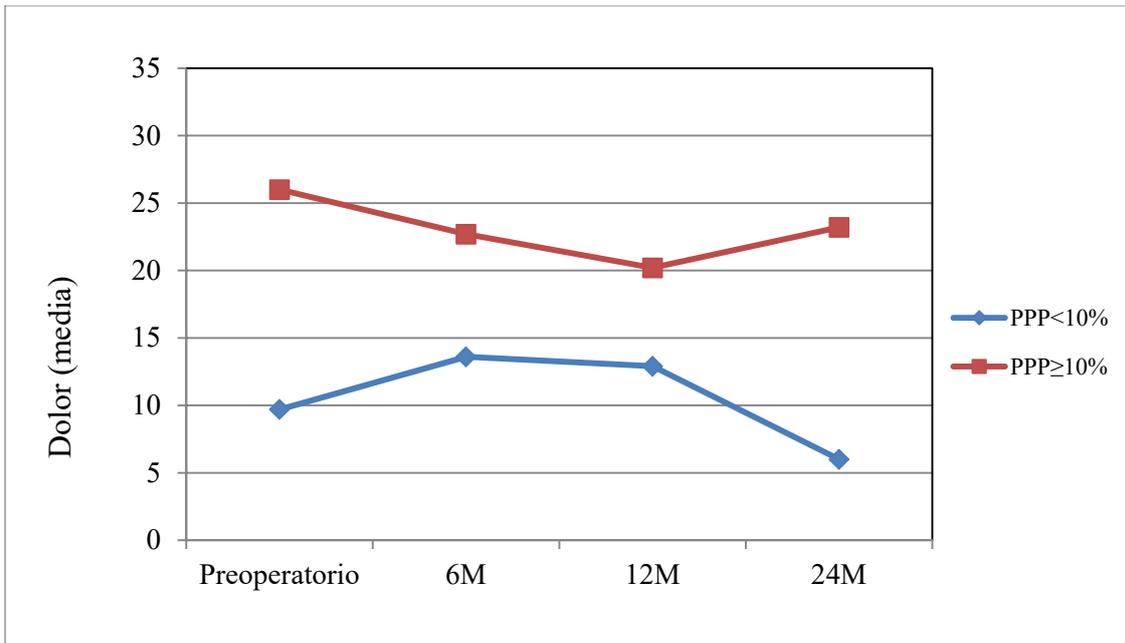


Figura 9. Evolución del dolor entre los supervivientes a los 2 años de la resección gástrica, clasificados según la pérdida de peso postoperatoria

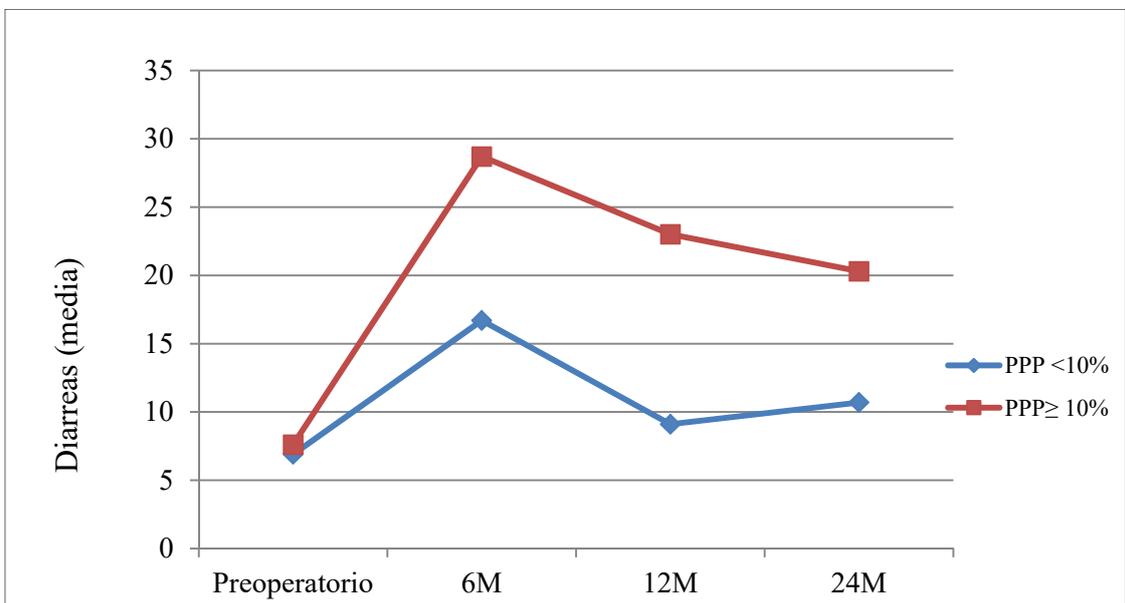


Figura 10. Evolución de las diarreas entre los supervivientes a los 2 años de la resección gástrica, clasificados según la pérdida de peso postoperatoria

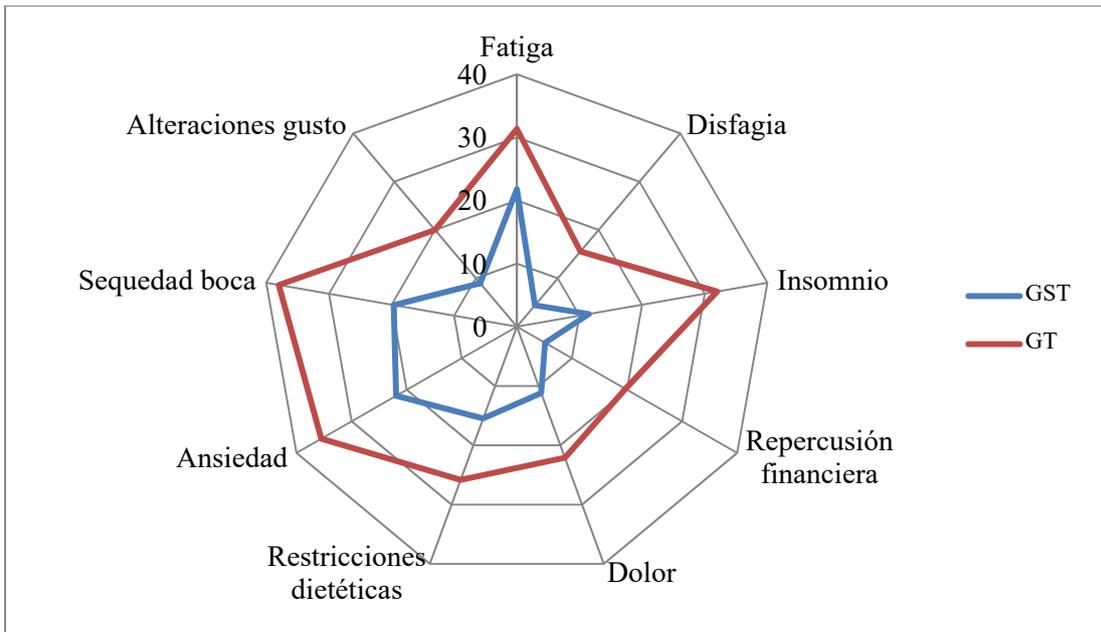


Figura 11. Síntomas que presentan los supervivientes a los 2 años de la resección gástrica, clasificados según el tipo de resección gástrica, gastrectomía total (GT) vs gastrectomía subtotal (GST)



Weight loss and quality of life in patients surviving 2 years after gastric cancer resection

M. Climent^a, M. Munarriz^a, J.M. Blazeby^b, D. Dorcaratto^a,
J.M. Ramón^a, M.J. Carrera^c, L. Fontane^c, L. Grande^a, M. Pera^{a,*}

^a Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitari del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b School of Social and Community Medicine, University of Bristol, and University Hospital Bristol National Health Services Foundation Trust, Bristol, UK

^c Nutrition Unit, Service of Endocrinology, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

Accepted 24 January 2017

Available online ■ ■ ■

Abstract

Background: Malnutrition is common in patients undergoing gastric cancer resection, leading to weight loss, although little is known about how this impacts on health-related quality of life (HRQL). This study aimed to explore the association between HRQL and weight loss in patients 2 years after curative gastric cancer resection.

Methods: Consecutive patients undergoing curative gastric cancer resection and surviving at least 2 years without disease recurrence were recruited. Patients completed the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the specific module for gastric cancer (STO22) before and 2 years postoperatively and associations between HRQL scores and patients with and without $\geq 10\%$ body weight loss (BWL) were examined.

Results: A total of 76 patients were included, of whom 51 (67%) had $\text{BWL} \geq 10\%$. At 2 years postoperatively, $\text{BWL} \geq 10\%$ was associated with deterioration of all functional aspects of quality of life, with persistent pain (21.6%), diarrhoea (13.7%) and nausea/vomiting (13.7%). By contrast, none of the patients with $\text{BWL} < 10\%$ experienced severe nausea/vomiting, pain or diarrhoea.

Conclusions: Disabling symptoms occurred more frequently in patients with $\geq 10\%$ BWL than in those with $< 10\%$ BWL, with a relevant negative impact on HRQL. A cause–effect relationship between weight loss and postoperative outcome remains unsolved.

© 2017 Elsevier Ltd, BASO ~ The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

Keywords: Gastric cancer; Surgery; Quality of life; Weight loss

Introduction

Surgical resection, either alone or in combination with perioperative chemotherapy or adjuvant chemotherapy, or chemoradiation is the main curative treatment for locally advanced gastric cancer.^{1–3} Malnutrition has been widely recognized in gastric cancer patients because of the disease itself or because of the surgical and oncological treatments.^{4,5} Gavazzi et al.⁵ analysed the nutritional status at

the beginning of gastric cancer treatment and reported a body weight loss (BWL) $\geq 10\%$ of usual weight in 17% of patients, having a negative influence on health-related quality of life (HRQL). Several studies have defined HRQL as an important additional outcome measure in gastric cancer patients undergoing resection, showing differences between surgical techniques^{6–8} as well as providing prognostic information.^{9–11}

A greater than 10% baseline BWL has been considered as a severe nutritional risk indicator in patients with gastrointestinal cancer.^{12,13} Previous studies have found that patients undergoing total gastrectomy will lose 7%–15% of their body weight, usually within the first year of surgery, and will not return to a preoperative weight.^{14–16} The

* Corresponding author. Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitari del Mar, Passeig Marítim 25–29, E-08003 Barcelona, Spain. Fax: +34 932483433.

E-mail address: pera@parcdesalutmar.cat (M. Pera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.239>

0748-7983/© 2017 Elsevier Ltd, BASO ~ The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

reduction in calorie intake as well as malabsorption are considered the main factors responsible for BWL.¹⁴ The extent of postoperative BWL seen postoperatively has been related to a deterioration of HRQL after oesophageal cancer resection.¹⁷

Little is known, however, about long-term HRQL after gastrectomy and especially, how postoperative BWL may affect HRQL. In this study we assessed HRQL in patients surviving at least 2 years after curative gastric cancer resection. It was hypothesised that the magnitude of BWL may be related to HRQL impairment.

Methods

Study population

Consecutive patients undergoing curative gastric cancer resection were recruited between October 2004 and May 2014 at Hospital Universitari del Mar (Barcelona, Spain). Total or subtotal gastric resection, depending upon the location and the extent of the tumour, with modified D2 lymphadenectomy was undertaken. A 70 cm Roux-en-Y loop reconstruction was performed in all cases. In the context of clinical trials carried out during the study period, perioperative chemotherapy or adjuvant chemoradiation was offered to a subgroup of patients with clinical stage II/III disease. Tumour stage was defined according to the system of the International Union Against Cancer.¹⁸ Postoperative complications were categorised according to a modified Clavien-Dindo classification.¹⁹ Sepsis was defined as an infection that had evoked a systemic inflammatory response syndrome (SIRS).²⁰

Patients who had survived for at least 2 years without recurrence, and had completed the HRQL questionnaires were eligible for the study. Excluded were those who do not survive for 2 years after surgery with or without recurrence. Other exclusion criteria were concurrent malignancy, multivisceral resections, cognitive deterioration, and those who declined to complete the study questionnaires. The Ethics Committee of Hospital Universitari del Mar approved the study and written informed consent was obtained from all participants.

All patients were seen at the outpatient clinic by a medical oncologist and a surgeon at 3 months intervals during the first 2 years after surgery; and every 6 months until they completed 5 years postoperatively. After surgery, patients were referred to the Nutrition and Dietetic Outpatient Clinic for nutritional guidance, although no specific strategy for the provision of oral nutritional supplements was instituted.

Assessment of preoperative and postoperative weight

Height and weight were measured at the first visit (less than 2 weeks) before the operation. Preoperative BWL was calculated using the formula average weight (kg) minus

weight at time of surgery (kg)/average weight (kg).¹⁴ Body mass index (BMI), using the standard formula weight (kg)/height (m²), was calculated at baseline and at 6, 12 and 24 months after surgery. The percentage of postoperative weight change was calculated using the formula weight at time of surgery (kg) minus current weight (kg)/weight at time of surgery (kg) at 6 months, 12 months and 2 years postoperatively.

Health-related quality of life

HRQL was assessed with the validated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) core questionnaire, EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) (version 3.0) and the specific module for gastric cancer EORTC QLQ-STO22. Permission from EORTC was obtained in order to use them. EORTC QLQ-C30 is a 30-item questionnaire composed of multi-item scale and single items that reflects the multidimensionality of the quality of life in patients with cancer. It incorporates five functional scales (physical, role, cognitive, emotional and social), three symptom scales (fatigue, pain and nausea and vomiting) and a global health scale. It also includes single items commonly reported by cancer patients.^{10,21} The validated EORTC QLQ-STO22 contains 22 items structured in five scales (dysphagia, eating restrictions, pain, reflux and anxiety) and three single items.²² Patients were asked to complete the questionnaires by themselves at home. If patients showed difficulties to understand questionnaires, additional help was provided. Baseline HRQL assessment was performed less than 2 weeks before surgery. Subsequent assessments during the follow-up period were carried out at 6, 12, and 24 months after surgery. When questionnaires were completed or returned, they were checked for missing response. If answers were absent, patients were asked to respond.^{9,11} If responses were still missing from more than half of the questions within a scale, these questionnaires were excluded from the analyses, according to EORTC recommendations.^{21,23}

All responses to the EORTC QLQ-C30 and STO22 questionnaires were linearly transformed into scores from 0 to 100 to standardise the raw score. In the functional scales, high scores represent better quality of life (better function), whereas high scores in symptom scales and items represent worse problems with symptoms.⁹

Data analyses

Baseline characteristics and HRQL scores were analysed in relation to BWL <10% or ≥10% at 2 years. Based on previous studies, a cut-off of 10% was chosen because this percentage of BWL is considered as a severe nutritional risk marker.^{12–14,16} Mean scores and 95% confidence intervals (CIs) for HRQL were calculated preoperatively and at 2 years after surgery. Changes of 10 or more points

on a 0 to 100 scale were considered clinically relevant.^{9,24} Statistical analyses were performed using *t* test and X^2 test. $P < 0.05$ was considered statistically significant (two-sided). Responses to symptom scales were dichotomised based on whether the patients reported minimal or severe symptoms, with “not at all” and “a little” categorised as minimal and “quite a bit” or “very much” categorised as severe.^{25,26} The SPSS software package (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version 20.0, was used.

Results

Demographics and cohort features

During the study period, 119 patients undergoing curative gastric cancer resection were recruited. Forty-three patients were excluded from the analysis due to reasons depicted in Fig. 1. Thus, 76 patients remained for the final analysis. Of these patients, baseline measurement of HRQL was missing in four patients: one underwent emergency gastric resection and the other three patients did not complete them. Preoperative clinical and demographic

characteristics in both groups are shown in Table 1. BWL $\geq 10\%$ at 2 years was detected in 51 patients (67%) whereas the rest of patients (25 patients) experienced BWL $< 10\%$. No differences were observed between both groups in any variable except for the type of gastrectomy and grade ASA.

HRQL 2 years after surgery in relation to weight loss

Patients with $\geq 10\%$ BWL at 2 years after surgery had lower scores in all items of the functional scales of EORTC QLQ-C30 but in none of them there were clinically relevant differences (mean reduction of >10 points) (Table 2). Of the symptoms reported, patients with $\geq 10\%$ BWL at 2 years postoperatively were generally more symptomatic than patients without such percentage of BWL. Clinically relevant differences were identified with pain, diarrhoea, eating restrictions and financial difficulties (Table 2). Results at 2 years after surgery showed that up to one third of patients reported symptoms categorised as severe (“quite a bit” or “very much”) with anxiety (Table 3). Moreover, more than one fifth of these patients also reported severe problems with fatigue (20.4%), pain (21.6%), eating

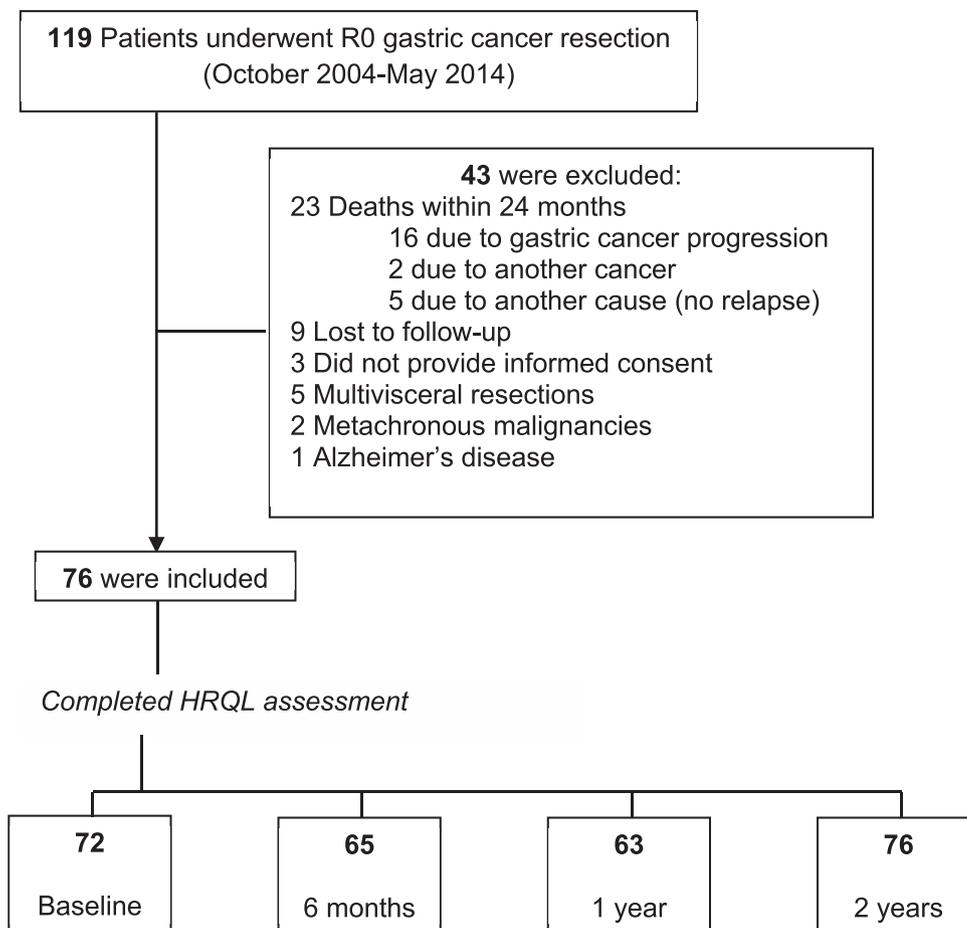


Figure 1. Flow chart of patients included in the study with number of patients who completed the health-related quality of life (HRQL) questionnaires.

Table 1

Baseline and clinical characteristics of 76 patients who survived at least 2 years after curative gastric cancer resection in relation to weight loss \geq or $<10\%$ at 2 years.

Characteristics	Entire group N = 76	Weight loss $<10\%$ N = 25	Weight loss $\geq 10\%$ N = 51	P value
Sex				
Female	31	11	20	0.69
Male	45	14	31	
Age, years				
<75	39	14	25	0.56
≥ 75	37	11	26	
ASA, grade				
I–II	43	19	24	0.017
III–IV	33	6	27	
Preoperative weight loss				
<10%	62	20	42	0.80
≥ 10	14	5	9	
Preoperative BMI (kg/m ²)				
<25	24	8	16	0.95
≥ 25	52	17	35	
Preoperative albumin (g/dL)				
Mean (\pm SD)	40.1 (\pm 4.5)	40.4 (\pm 4.2)	39.9 (\pm 4.6)	0.67
pT ^a				
Tis/T1	24	11	13	0.35
T2	15	4	11	
T3	26	6	20	
T4	11	4	7	
pN ^a				
N0	42	12	30	0.54
N1	16	7	9	
N2/N3	18	6	12	
pTNM ^a				
0/I	31	12	19	0.44
II	29	7	22	
III	16	6	10	
Type of operation				
Subtotal gastrectomy	26	14	12	0.005
Total gastrectomy	50	11	39	
Neoadjuvant chemotherapy				
Yes	10	2	8	0.35
No	66	23	43	
Adjuvant therapy				
Yes	16	4	12	0.44
No	60	21	39	
Dindo-Clavien grade				
0–I	36	12	24	0.93
\geq II	40	13	27	
Anastomotic leak	9	2	7	0.72
Sepsis				
Yes	15	3	12	0.23
No	61	22	39	

ASA, American Society of Anesthesiologists, BMI: Body mass index.

^a According to the 7th edition of the International Union Against Cancer tumor, node metastasis staging system.¹⁸ Results are expressed as number of patients unless otherwise stated.

restrictions (29.4%), having dry mouth (25.5%) and body image (23.6%). In addition, 13.7% of patients with BWL $\geq 10\%$ experienced severe diarrhoea and severe nausea and vomiting (Table 3). By contrast, none of the patients with BWL $<10\%$ experienced severe nausea/vomiting, pain or diarrhoea.

HRQL before surgery in relation to weight loss

Most of the baseline functional scores were poorer in patients who subsequently experienced more than 10% of BWL compared to those without this extent of BWL (Table 2). However, only differences in role and physical function were clinically relevant (i.e. >10 points different). Baseline symptoms scores were higher among patients with BWL $\geq 10\%$. Clinically relevant differences were only observed in relation to fatigue, pain and constipation. Results at baseline showed that one third of patients with $\geq 10\%$ BWL reported severe symptoms with anxiety (54.2%), fatigue (36.9%) and constipation (31.2%). Moreover, more than one fifth of these patients also reported severe symptoms with insomnia (25%), dry mouth (25%), appetite loss (22.9%) and pain (20.8%). Severe nausea and vomiting, dyspnoea and financial difficulties were only reported by patients that experienced $\geq 10\%$ BWL.

Discussion

This prospective study examined the relation between HRQL and BWL in patients surviving 2 years after curative gastric cancer resection. In our study, 67% of patients experienced $\geq 10\%$ of BWL at 2 years of surgery. The patients with $\geq 10\%$ BWL after 2 years usually reported more symptoms compared with those patients with less BWL. It is of note that severe symptoms with nausea and vomiting, pain and diarrhoea were only reported in patients with BWL over 10%. Preoperative measurement of HRQL allowed us to explore HRQL differences between patient groups before surgery. This showed that patients losing at least 10% of weight at 2 years experienced preoperatively more fatigue, pain, and constipation with a significant reduction in role and physical function as compared to patients with a lower percentage of BWL. Moreover, severe symptoms were more frequently reported in patients who experience more BWL at 2 years after surgery. These findings suggest some relation between weight loss and quality of life in long-term survivors after gastric cancer resection and it make us aware of the need for potential early interventions that could minimise this significant problem. The findings also provide us with information to inform future patients undergoing surgery for gastric cancer of postoperative symptoms that may occur and occasionally be severe.

A number of studies have described the great impact of gastric resection on HRQL in patients with curable gastric cancer.^{6,10} It has been shown that HRQL is influenced by the extent of resection (total vs. subtotal or proximal gastrectomy)^{4,6} and there is a significant impairment of several aspects of HRQL reported by patients in the immediate postoperative period.⁶ Whilst studies show that symptoms improve after 6 or 12 months postoperatively, there is also evidence that some symptoms such as fatigue, nausea, pain or diarrhoea remain at 2 years after surgery as we

Table 2

EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO-22 scales/items before and 2 years after gastric cancer resection in relation to weight loss \geq or $<10\%$ at 2 years.

EORTC QLQ C-30 scales/items	Before surgery N = 72			2 Years after surgery N = 76		
	Weight loss $<10\%$ N = 24	Weight loss $\geq 10\%$ N = 48	MSD	Weight loss $<10\%$ N = 25	Weight loss $\geq 10\%$ N = 51	MSD
Functional scales*						
Global health	74.6 (66–83)	65.6 (58–72)	–9	71.7 (64–80)	64.7 (60–71)	–7
Physical function	91.4 (86–96)	81 (76–88)	–10.4	87.2 (81–94)	79.9 (76–87)	–7.3
Role function	93.7 (88–99)	77.4 (69–89)	–16.3	90 (84–96)	82 (78–90)	–8
Emotional function	76 (67–84)	68.9 (64–77)	–7.1	76.7 (66–87)	74.4 (70–83)	–2.3
Cognitive function	84 (77–91)	85.4 (80–92)	1.4	83.3 (75–91)	78.1 (74–87)	–5.2
Social function	90.3 (84–97)	86.4 (80–93)	–3.9	91.3 (83–99)	85.3 (80–93)	–6
Symptom scales/items**						
Fatigue	16.7 (8–25)	36.9 (26–43)	20	21.8 (12–31)	31.1 (24–35)	9.3
Nausea and vomiting	4.2 (0–8)	7.9 (2–10)	3.7	8 (2–14)	16.3 (6–20)	8.3
Pain	9.7 (3–16)	26 (16–31)	16.3	6 (1–11)	23.2 (14–29)	17.2
Dyspnoea	0	7.6 (0–14)	7.6	5.3 (0–10)	6.5 (2–12)	1.2
Insomnia	22.2 (9–36)	29.9 (19–39)	7.7	26.7 (12–41)	24.2 (14–31)	–2.5
Appetite loss	20.8 (8–33)	26.4 (14–34)	5.6	20 (7–32)	20 (10–24)	–
Constipation	22.2 (9–35)	33.3 (23–42)	11.1	14.7 (4–25)	8.8 (2–15)	–5.9
Diarrhoea	6.9 (–1 to 15)	7.6 (1–13)	0.7	10.6 (4–17)	20.6 (11–27)	10
Financial difficulties	5.5 (0–11)	12.3 (4–20)	6.8	6.7 (0–13)	18.7 (8–26)	12
EORTC QLQ-STO-22 scales/items**						
Dysphagia	5.5 (0–12)	9.9 (4–12)	4.4	6.9 (–2 to 16)	14.2 (9–18)	7.2
Pain	12.8 (4–23)	20.4 (12–26)	7.6	8.7 (1–16)	23.1 (15–31)	14.4
Reflux symptoms	11.8 (2–24)	9 (6–13)	2.8	11.3 (4–19)	14.4 (8–18)	3.1
Eating restrictions	8.7 (2–16)	16.3 (9–22)	7.6	14.4 (8–25)	26.1 (18–34)	11.7
Anxiety	44.4 (32–52)	45.2 (37–51)	0.8	25 (12–31)	33.8 (24–40)	8.8
Having dry mouth	25 (11–42)	34.7 (23–43)	9.7	27.1 (13–47)	34 (21–41)	6.9
Taste	6.9 (–2 to 18)	11.8 (3–18)	4.9	10.7 (–2 to 18)	18.9 (12–34)	8.2
Body image	13.8 (3–30)	15.3 (4–21)	1.5	17.3 (5–31)	23.5 (4–21)	6.2
Hair loss	6 (–1 to 15)	12.7 (0–14)	6.7	13.9 (0–23)	6.8 (0–14)	–7.1

Results are expressed as mean (95% CI). Abbreviation: EORTC QLQ, European Organization for Research and treatment of cancer Quality of Life Questionnaire – C30 and STO22; *Higher score represent better function; ** Higher score represent more symptoms. MSD: Mean score difference.

Table 3

Percentage of patients reporting “quite a bit” or “very much” with regard to symptoms before and 2 years after gastric cancer resection in relation to weight loss \geq or $<10\%$ at 2 years.

	Before surgery N = 72		2 Years after surgery N = 76	
	Weight loss $<10\%$ N = 24	Weight loss $\geq 10\%$ N = 48	Weight loss $<10\%$ N = 25	Weight loss $\geq 10\%$ N = 51
QLQ-C30				
Fatigue	12.5 (4–31)	36.9 (23–49)	20 (9–39)	20.4 (11–32)
Nausea and vomiting	–	10.4 (1–22)	–	13.7 (7–26)
Pain	4.1 (1–20)	20.8 (12–34)	–	21.6 (12–35)
Dyspnoea	–	6.2 (2–17)	–	2 (1–10)
Insomnia	16.7 (7–36)	25 (15–39)	24 (11–43)	19.6 (11–32)
Appetite loss	16.7 (7–36)	22.9 (13–36)	20 (9–39)	14 (7–26)
Constipation	12.5 (4–31)	31.2 (20–45)	8 (2–25)	6.1 (2–16)
Diarrhoea	8.3 (2–26)	6.2 (2–17)	–	13.7 (7–26)
Financial difficulty	–	10.9 (4–22)	4 (1–19)	16 (8–28)
QLQ-STO22				
Dysphagia	25 (12–45)	8.5 (3–19)	8 (2–25)	11.8 (5–23)
Pain	17.4 (7–36)	18.7 (10–32)	4 (1–19)	18 (10–30)
Reflux symptoms	21.7 (9–40)	6.2 (2–17)	12 (4–30)	12 (5–23)
Eating restrictions	29.1 (15–49)	12.5 (6–25)	24 (11–43)	29.4 (19–43)
Anxiety	70.8 (51–85)	54.2 (40–67)	32 (17–52)	33 (22–47)
Having dry mouth	37.5 (21–57)	25 (15–39)	24 (11–43)	25.5 (15–39)
Taste	20.8 (9–40)	4.2 (1–14)	12 (4–30)	11.8 (5–23)
Body image	20.8 (9–40)	10.4 (4–22)	8 (2–25)	23.6 (23–36)
Hair loss	13.6 (4–31)	19.1 (10–32)	17 (6–34)	10 (4–20)

observed in the present study.^{6,7} Other authors have investigated how baseline HRQL assessment may predict clinical outcomes.^{9,10} Avery et al.¹⁰ reported worse global health, more nausea and vomiting, pain and fatigue at baseline assessment among those patients dying within 2 years after gastric cancer resection. A difference in the baseline dyspnoea score, measured by HRQL questionnaires, was suggested by Djärv et al.⁹ as an independent predictive factor of death, but in this study gastric and oesophageal resection cases were analysed together. These studies have used a variety of measures to assess HRQL including the Gastrointestinal Quality of Life Index, the FACT-G and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 (as used in this study). Whilst these tools differ in their scoring systems and presentation they also cover very similar Quality of Life domains (e.g. nausea and vomiting, diarrhoea, etc). Improved consistency in what is measured in studies following surgery could be achieved by the use of Core Outcome Sets, which are an agreed minimum set of outcomes scientifically identified and reported in all studies of a particular condition.²⁷ A Core Outcome Set for gastric cancer surgery is currently under development.

There are a few studies reporting the relation between postoperative malnutrition and HRQL.^{14,17,28} Although some of them have HRQL baseline assessment, none related HRQL to postoperative BWL. Our study identifies some baseline HRQL items related to long-term greater BWL. Two studies have previously described 7–15% of BWL after gastric cancer resection.^{14,15} Another study has even identified cachexia in half of the patients.⁹ In agreement with these previous studies, our results show that more than half of the patients experienced at least 10% of BWL after gastric cancer resection. These results highlight the need for more active clinical interventions to counteract malnutrition particularly in patients with ASA III–IV grade undergoing total gastrectomy. Starting nutritional counselling and oral nutritional supplementation before surgery should be considered, and especially increasing nutritional support within 6 months after surgery, when it seems represent the period of greatest weight loss according to our data (data not shown). Although nutritional intervention is recommended in the management of BWL, there is still lack of evidence to support oral nutritional interventions as an individual strategy.²⁹ Furthermore, physiotherapy, psychological assessment and other healthcare support might facilitate improvement in common symptoms reported by patients after gastric cancer resection, such as fatigue, deterioration in emotional function or pain control.³⁰

In line with our results, previous studies have found a high prevalence of diarrhoea after gastric cancer resection ranging from 20% to 30%.^{6,7,10,11} In the present study, severe diarrhoea was more common in the group of patients with $\geq 10\%$ BWL (13% versus 0%). In a recent systematic study of a prospective consecutive series of 45 disease-free patients after oesophagectomy or gastrectomy, Henegham

et al.¹⁶ found that the incidence of malabsorption at 18–24 months postoperatively was 71% in the gastrectomy group. The proportion of patients with more than 15% weight loss had significantly lower nutritional risk index scores, and a higher incidence of malabsorption compared with those who had less than 15% weight loss at 24 months. Additionally, of those patients with malabsorption, 44% had exocrine pancreatic insufficiency and 38% had evidence of small intestinal bacterial overgrowth. Further studies are required to define a well-established diagnostic and therapeutic strategy for amelioration of malabsorption, including the substitution with pancreatic enzymes and the treatment of bacterial overgrowth, to reduce its incidence and potentially minimise BWL and improve HRQL after gastric resection.

A high incidence of nausea and vomiting has also been reported in patients undergoing gastrectomy, reaching 19% and 35% at 6 and 18 months respectively after surgery.^{6,11} It has been proposed that total gastrectomy may induce more nausea and vomiting than subtotal gastrectomy³¹ due to early satiety, oesophageal reflux, and dumping symptoms.³² In this sense, our prevalence of total gastrectomy is high, reaching 66%.

Although our data has been collected accurately, with high compliance even in the baseline assessment, the current study was not powered to perform a multivariate analysis introducing confounders to identify predictive factors for long-term BWL after curative gastric cancer resection. Moreover, It is a single centre study and a multicentre study would provide data that is more generalizable.

In summary, more than 50% of patients surviving 2 years after curative gastric cancer resection experienced $\geq 10\%$ BWL. Disabling symptoms such as persistent pain, nausea/vomiting and diarrhoea occurred more frequently in patients with $\geq 10\%$ BWL than in those with $< 10\%$ BWL. Disabling symptoms had a negative impact on HRQL. However, a cause–effect relationship between weight loss and postoperative outcome remains unsolved, and the present study was not intended to establish a cause and effect relationship. From a clinical point of view, early nutritional support and counselling in gastric cancer patients undergoing curative surgical treatment seems advisable, but whether extensive feeding recommendations lead to a reduction of disabling symptoms in these patients or do they have functional problems leading to disabling symptoms with BWL $\geq 10\%$ is a matter under discussion that could be clarified in future studies.

Authors' contribution

M. Climent: Conception and design, collection of data, assessment of the HRQL, critical review of results and writing of the first draft, and approval of the final draft.

M. Munarriz: Conception and design, collection of data, critical review of results and approval of the final draft.

J. Blazeby: Conception and design, critical review of results and approval of the final draft.

D. Dorcaratto: Conception and design, critical review of results and approval of the final draft.

M.J Carrera: Nutritional follow-up of patients, critical review of results and approval of the final draft.

L. Fontane: Nutritional follow-up of patients, critical review of results and approval of the final draft.

L. Grande: Conception and design, critical review of results and writing of the first draft, and approval of the final draft.

M. Pera: Contribution of design and interpretation of results, critical review of results and writing of the first draft, and approval of the final draft.

Conflicts of interest

None to be disclosed by any of the authors.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Sergi Mojal, from the Statistics Unit, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) for expert help in the statistical analysis, and Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance. Blazeby was supported by the MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures – MR/K025643/1).

References

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Engl J Med* 2006;**355**:11–20.
- Noh S, Park S, Yang H, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:1389–96.
- Macdonald J, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;**345**:725–30.
- Luu C, Arrington AK, Falor A, Kim JAE, Lee B. Impact of gastric cancer resection on body mass index. *Am Surg* 2014;**80**:1022–6.
- Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr* 2011;**106**:1773–8.
- Karanicolas PJ. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2013;**257**:1039–46.
- Kim AR, Cho J, Hsu Y-J, et al. Changes of quality of life in gastric cancer patients after curative resection a longitudinal cohort study in Korea. *Ann Surg* 2012;**256**:1008–13.
- Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg* 2011;**35**:357–64.
- Djävrv T, Metcalfe C, Avery KNL, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1666–70.
- Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J. Health-related quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;**36**:148–54.
- Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D, Barham CP, Blazeby JM. Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. *Br J Surg* 2008;**95**:353–61.
- Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;**96**:1308–14.
- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;**25**:260–74.
- Carey S, Storey D, Biankin AV, Martin D, Young J, Allman-Farinelli M. Long term nutritional status and quality of life following major upper gastrointestinal surgery – a cross-sectional study. *Clin Nutr* 2011;**30**:774–9.
- Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg* 1998;**22**:254–61.
- Heneghan H, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;**262**:803–8.
- Martin L, Lagergren P. Risk factors for weight loss among patients surviving 5 years after esophageal cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;**22**:610–6.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009; p. 20–4.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;**250**:187–96.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;**101**:1481–3.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran DBA. *The EORTC QLQ-C30 scoring manual*. 3rd ed. Eur Organ Res Treat Cancer; 2001; p. 1–78.
- Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004;**40**:2260–8.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:365–76.
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;**16**:139–44.
- Derogar M, van der Schaaf M, Lagergren P. Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population. *Acta Oncol* 2012;**51**:10–6.
- Djävrv T, Blazeby JM, Lagergren P. Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1963–8.
- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. *Trials* 2012;**13**:132.
- Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;**10**:480–7.
- Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. *Proc Nutr Soc* 2015;**74**:397–404.
- Martin L, Lagergren J, Lindblad M, Rouvelas I, Lagergren P. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. *Br J Surg* 2007;**94**:1496–500.
- Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg* 1998;**22**:1048–55.
- Bradley EL, Isaacs J, Hersh T, Davidson ED, Millikan W. Nutritional consequences of total gastrectomy. *Ann Surg* 1975;**4**:415–29.

3. La salud ósea en supervivientes a los 2 años de resección por cáncer gástrico. Estudio prospectivo con un esquema de administración fácil de dosis altas de vitamina D

Este estudio investiga la salud ósea de los pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico y la efectividad de suplementos de vitamina D a elevadas dosis en aquellos pacientes que presentan bajos niveles de 25(OH)D.

Se incluyeron 40 pacientes libres de enfermedad y que estuvieran al menos en el segundo año postoperatorio de gastrectomía por cáncer gástrico. El tiempo medio desde la cirugía fue de 48,9 (24-109) meses. Se observó insuficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en 38 (95%) y en 20(50%) pacientes, respectivamente. No se detectaron diferencias entre los pacientes a quienes se les realizó gastrectomía total frente a los que se les practicó gastrectomía subtotal en cuanto a la vitamina D, la PTH o a la prevalencia de osteoporosis, pero si se apreció mayor número de fracturas vertebrales por fragilidad en el grupo a quienes se les practicó gastrectomía total (37,5% en la gastrectomía total vs 2,5% para la gastrectomía subtotal; $p= 0,015$). La densitometría practicada mostró osteoporosis en 14 mujeres y en 7 hombres (52,5%) y se registraron fracturas por fragilidad en 12 mujeres y en 6 hombres (45% de la serie) en el análisis basal. Después de 3 meses de suplementación con vitamina D, 35 (87,5%) de los pacientes alcanzaron valores de 25(OH)D por encima de 30 ng/mL. Después de 12 meses, 38 (95%) estaban en el rango normal de 25(OH)D. Al mismo tiempo, los niveles de iPTH y los marcadores de recambio óseo [concentración sérica de fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (OC) y el telopéptido carboxiterminal (CTX)] disminuyeron significativamente después de la intervención con suplementos de vitamina D.

En conclusión, la administración oral de elevadas dosis de vitamina D se implementa fácilmente y restablece los valores de 25(OH)D y de la iPTH, que habitualmente están alterados después de una resección gástrica por cáncer gástrico.

Bone health in long-term gastric cancer survivors. A prospective study of high-dose vitamin D supplementation using an easy administration scheme

Marta Climent¹, Manuel Pera¹, Isabel Aymar², José M. Ramón¹, Luis Grande¹,
Xavier Nogués²

¹Section of Gastrointestinal Surgery and ²Service of Internal Medicine, Hospital Universitario del Mar, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Barcelona, Spain.

Category: Original article

Running head: Bone metabolism after gastric cancer resection

Conflicts of interest: None to be disclosed by any of the authors

Corresponding author: Manuel Pera, MD, PhD, Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario del Mar, Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain.

Phone: +34 93 2483207, fax: +34 932483433

e-mail: pera@parcdesalutmar.cat

ABSTRACT

Background: Bone disease in long-term survivors after gastric cancer resection has received little research attention. This study aimed to investigate bone health after curative resection of gastric cancer and the effectiveness of high-dose vitamin D supplementation in patients with low levels of 25-(OH)-vitamin D.

Method: Disease-free patients at least 24 months after gastric cancer resection represented the study cohort. Serum markers of bone metabolism were assessed at baseline and at 3 and 12 months. Bone mineral density and presence of fractures were assessed by X-ray at baseline. Patients with 25-(OH)-vitamin D \leq 30 ng/mL at baseline received 16 000 IU of vitamin D3 every 10 days during the one-year follow-up.

Results: Forty patients were included in the study. Mean time from surgery was 48.9 (24-109) months. Vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism were observed in 38 and 20 patients, respectively. Densitometry showed osteoporosis in 14 women and 7 men and prevalent fractures in 12 women and 6 men at baseline. After 3 months of vitamin D supplementation, 35 patients reached values of 25-(OH)-vitamin D over 30 ng/mL. After 12 months, 38 patients were in the normal range of 25-(OH)-vitamin D. At the same time, iPTH levels and markers of bone turnover (C-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen, serum concentrations of bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin) significantly decreased after vitamin D intervention.

Conclusion: Oral administration of high doses of vitamin D is easily implemented and restored 25-(OH)-vitamin D and iPTH values, which are frequently disturbed after gastric cancer resection.

KEYWORDS: Gastric cancer; Gastrectomy; Bone health; Osteoporosis, Vitamin D.

INTRODUCTION

Combination of radical surgery and adjuvant therapy has resulted in improved survivorship in patients with gastric cancer. Five-year survival rates in the range of 60-78% have been reported in recent trials⁽¹⁾. Increasing attention is now being focused on the long-term sequelae of the therapy, particularly weight loss, nutritional deficiencies, and deterioration in quality of life. Patients with gastric cancer usually undergo more or less extensive gastric resections with different types of intestinal reconstruction that reduce absorption of minerals, proteins and vitamins. Adequate absorption of calcium and vitamin D are important for calcium-phosphorous homeostasis and vitamin D deficiency leads to hyperparathyroidism, bone loss, osteomalacia, osteoporosis and fractures⁽²⁾. Bone loss and the risk of osteoporosis and fractures can have a significant negative impact on the lives of long-term gastric cancer survivors⁽³⁾.

The effects of partial or total gastrectomy on bone metabolism have been studied for many years by several authors⁽⁴⁻⁶⁾. Some research has demonstrated that post-gastrectomy patients have bone metabolism alterations as a consequence of surgical intervention, with impaired absorption of calcium and rapid intestinal transit⁽⁷⁾. In iliac crest biopsies, gastrectomy has also been associated with severe osteomalacia, marrow fibrosis, and impaired calcium distribution, partially explained by secondary hyperparathyroidism and low calcium absorption⁽⁸⁾.

However, only a few studies have evaluated the specific impact of surgery in long-term gastric cancer survivors^(5, 9, 10). Treatment and doses of vitamin D supplementation remain a contradictory topic that has to be resolved.

The present study investigated the prevalence of osteoporosis, fractures and bone metabolism changes in a cohort of long-term survivors after gastric cancer resection. The effects of an easily implemented oral administration of high doses of vitamin D in those patients with low levels of 25-(OH)-vitamin D were also assessed.

METHODS

Study design

A prospective, non-selected, observational, clinical cohort study was conducted at the Section of Gastrointestinal Surgery and the Musculoskeletal Unit in the Hospital del Mar, Barcelona, Spain. An intervention with oral supplements of vitamin D was performed in patients with low levels of 25-(OH)-vitamin D. The Ethics Committee of the institution approved the study and written informed consent was obtained from all participants.

Patients

We selected from our prospectively maintained database all patients with gastric cancer who underwent curative total or subtotal gastric resection between 2004 and 2013, and had survived at least 2 years without disease recurrence. A 70 cm Roux-en-Y loop reconstruction was performed in all cases. Patients with history of chronic renal failure, chronic liver disease, rheumatoid arthritis, Paget bone disease, and concurrent or previous treatment with bisphosphonates, oral corticosteroids, or any other bone-active drugs were

excluded. Patients eligible for the study were contacted by telephone and invited to participate.

Bone history

All patients were asked about osteoporosis risk factors, menopause status, and years since menopause. Previous non-fragility fractures, height decrease, and back pain were recorded. Dietary calcium intake was estimated using a weekly food-intake frequency questionnaire, validated for the Spanish population⁽¹¹⁾.

Measurements

Serum levels of 25-(OH)-vitamin D and iPTH

Plasma concentrations of 25-(OH)-vitamin D and iPTH were measured at baseline and at 3 and 12 months after intervention with vitamin D supplements, when required. The 25-(OH)-vitamin D levels were analyzed using a competitive electrochemiluminescence protein-binding assay intended for the quantitative determination of total 25-(OH)-vitamin D in human serum and plasma. The assay employs a vitamin D binding protein as capture protein, which binds to both 25-OH VitD3 and 25-OH VitD2 (Cobas e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Intra-assay Coefficient of Variation (CV) was 7.8% and 8.1% at mean concentrations of 15.7 and 26.2 ng/mL respectively, using quality control material provided by Roche Diagnostics.

iPTH was analyzed with a solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme-labeled immunometric assay (IMMULITE 2000 Siemens, Los Angeles, CA, USA). CV was 7.0% at mean concentrations of 47 pg/mL, using quality control material provided by Siemens.

Biochemical bone metabolism

Calcium (Ca) and Phosphorus (P) and Albumin levels were determined using a chemical autoanalyzer (MODULAR® ANALYTICS, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) with a CV value less than 5%.

Biochemical markers of bone turnover (BTM): serum concentrations of bone-specific alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OC) and C-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen (CTX) were measured at baseline and at 3 and 12 months of follow-up. BAP was measured using the Access Ostase enzyme assay (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA), OC by a solid-phase two-site chemiluminescence assay (IMMULITE 2000 Siemens, Los Angeles, CA, USA), and CTX by chemiluminescence assay (ECLIA, MODULAR ANALYTICS E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Bone mineral density (BMD) analysis

At baseline, BMD at lumbar spine (L1–L4), femoral neck, and total hip was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Hologic QDR4500SL bone densitometer (Hologic, Waltham, MA, USA), and following the usual protocol provided by the manufacturer. The in vivo CV is 1.0 % for the lumbar spine and 1.65 % for femoral neck.

Assessment of vertebral fractures

Lateral X-ray films of the thoracic and lumbar spine were obtained at baseline to identify prevalent vertebral fractures (VF). Spine fractures were defined according to the semiquantitative method of Genant et al.^(12, 13).

Intervention

According to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline definition of 25-(OH)-vitamin D deficiency and insufficiency⁽¹⁴⁾, patients with 25-(OH)-vitamin D concentration ≤ 30 ng/mL at the baseline visit were treated with oral vitamin D. An easy scheme with 0.266 mg (16 000 IU) of vitamin D₃ (calcifediol, Hydroferol[®], FAES FARMA) every 10 days during the one-year follow-up was used. Moreover, patients with fragility fractures or diagnosis of osteoporosis by DXA were treated with intravenous bisphosphonate once a year.

Statistical Analysis

Data are presented as mean (SD). One-tailed Student t-test for paired measures was used to compare 25-(OH)-vitamin D levels at different time points. Correlation between pairs of quantitative variables was assessed by adjusting the distribution to a polynomial curve using the least square method. P values < 0.05 were considered statistically significant. All analysis was performed using IBM SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

Forty patients (20 men and 20 women) out of 123 who had undergone gastric cancer resection were included in the study after signing the informed consent document. Eighty-three patients were excluded for reasons depicted in Figure 1. Baseline and bone-related characteristics of study participants are shown in Table 1 and Table 2.

Vitamin D concentrations at baseline

In the study population, baseline levels of 25-(OH)-vitamin D were 13.4 ± 9.1 ng/mL; 38 patients had concentrations < 30 ng/ml (vitamin D insufficiency), 29

<20 ng/mL (vitamin D deficiency), and 21 <10 ng/mL (severe vitamin D deficiency). All patients had serum calcium and serum phosphorus levels within the normal range despite low levels of 25-(OH)-vitamin D.

A weak but significant correlation was observed between 25-(OH)-vitamin D concentrations at baseline and iPTH levels ($R^2 = 0.190$; $p=0.005$) (Figure 2). No significant correlations were observed between 25-(OH)-vitamin D concentrations at baseline and other variables such as age, body mass index, and time since surgery.

iPTH levels at baseline

In the study population, levels of iPTH were 90.2 ± 68.4 pg/mL (range 23-377); 21 patients had concentrations >70 pg/mL in the range of hyperparathyroidism, all with normal serum levels of corrected total calcium. Overall, 13 patients with severe vitamin D deficiency had levels of iPTH >70 pg/mL. Three patients had very high values of iPTH and were evaluated to rule out primary hyperparathyroidism.

Restoration of 25-(OH)-vitamin D levels and iPTH levels after 3 and 12 months of intervention

Significant increases in 25-(OH)-vitamin D levels were achieved after 3 and 12 months of vitamin D supplementation (Figure 3). At 3 months, 35 patients reached values over 30 ng/mL, 5 had values within the range of insufficiency

and no one remained in the range of vitamin D deficiency or severe deficiency. After 12 months, all patients were in normal range of 25-(OH)-vitamin D except two who reported non-adherence to treatment. Moreover, five patients reached high 25-(OH)-vitamin D values (> 100 ng/mL) but maintaining serum calcium in normal range.

iPTH levels decreased after vitamin D intervention. Mean levels were 58.6 ± 33.0 , and only 11 patients maintained concentrations >70 pg/mL at 3 months. A fall in iPTH levels was observed in all patients. The response of vitamin D and iPTH levels after 3 and 12 months of supplementation did not show any correlation with BMI and vitamin D at baseline.

Calcium intake, BMD, and fractures at baseline

The mean calcium intake was 720 mg per day, range (121-1,454). Only 6 patients reached the 1,000-1,200 mg of recommended calcium intake^(15, 16). Mean DXA values at baseline are shown in Table 2. In men, only one patient had normal BMD values at all sites measured, 12 patients had osteopenic values, and 7 had osteoporosis, according to WHO criteria⁽¹⁷⁾. In women, only one had normal BMD values, 5 had osteopenia, and 14 had osteoporosis. The majority of fragility fractures were observed in women (12 vs. 6 in men), as shown in Table 3. Only 2 men had non-vertebral fractures and 4 had vertebral fractures, one grade 1 and three grade 3 according to Genant's criteria in the spine X-ray.

Biochemical markers of bone turnover at baseline and after 3 and 12 months of intervention

As defined in the protocol, all patients with osteoporosis received treatment with intravenous bisphosphonate and, as expected, the BTM values decreased after 3 and 12 months (table 4). Six patients with levels of BAP >30 had levels of 25-(OH)-vitamin D in the range of severe deficiency.

Discussion

Our study found a high prevalence of vitamin D deficiency with secondary hyperparathyroidism and osteopenia/osteoporosis in almost all long-term survivors after gastric cancer resection. The main consequence of these bone metabolism disorders is the high prevalence of fractures. Even severe deficiency after surgery was reversed with high doses of oral vitamin D supplements.

Long-term survivors after gastric cancer resections are under systematic controls by oncologists and surgeons to rule out recurrence, and they often receive treatment with vitamin B12 to prevent anemia. However, they are not usually evaluated for other chronic disease such as osteoporosis. Bone loss is one of the adverse health effects in cancer survivors^(18, 19). Bone metabolism disorders in patients undergoing other types of surgical procedures, such as bariatric surgery, have been known for many years⁽²⁰⁾. Although the majority of guidelines have recommended calcium and vitamin D supplementation after gastrointestinal surgery⁽²¹⁾, there are no recommendations about doses and

timing. In our study, we supplemented every 10 days with high doses of calcifediol and we achieved levels of 25-(OH)-vitamin D in a normal range without any adverse effects and with normalization of iPTH levels.

Lim and colleagues published a study with 133 patients and found a prevalence of osteoporosis and reported fractures of 39.6% and 18% respectively⁽¹⁰⁾. In our study, the prevalence was higher, especially among women, because age and time since gastrectomy were also higher. Therefore, time since menopause was added as an important risk factor for bone loss in women. Although Lim et al.⁽¹⁰⁾ reported 13.5% of patients with high serum alkaline phosphatase (AP) as suspected osteomalacia, they did not analyze 25-(OH)-vitamin D to confirm the diagnosis⁽¹⁰⁾. Our study found a high prevalence of secondary hyperparathyroidism, with 6 patients having high levels of BAP. No bone biopsy was performed to establish the diagnosis of osteomalacia. In a prospective study, Baek et al.⁽²²⁾ did not find statistical differences in vitamin D levels before and 12 months after gastrectomy; they explained that their patients were instructed to increase calcium and vitamin D intake. Based on their results, Baek et al.⁽²²⁾ recommended supplementation with vitamin D to avoid secondary hyperparathyroidism. In a similar study, Heiskanen et al.⁽⁵⁾ showed significantly lower BMD values in 18 patients after gastrectomy than that of the control group and also found low levels of 25 (OH)-vitamin D. However, they did not analyze iPTH levels to find secondary hyperparathyroidism.

The current study provides additional data to support the use of supplementation with a very easy and safe scheme of 16 000 IU of oral vitamin D in order to avoid or reverse hyperparathyroidism. Glatzle et al.⁽⁷⁾ obtained good results using a complicated scheme combining extremely high

intramuscular and oral doses of vitamin D. However, a recent randomized clinical trial in community-dwelling men and women⁽²³⁾ showed an increased incidence of falls and no benefit in lower extremity function, dissuading clinicians from using the extremely high doses of vitamin D used by Glatzle et al. (7).

Safety of vitamin D supplementation is an important issue. The use of calcitriol is not usually recommended because it could increase hypercalcemia. Cholecalciferol and calcifediol are quite safe; hypercalcemia is very unusual at regular and even high oral doses, and happens only as a prescription or medication error⁽²⁴⁾. In our study, five patients had 25-(OH)-vitamin D values over 100 ng/mL but no participant had hypercalcemia. Another safety aspect is the risk of falls when high doses of vitamin D are used. Although falls was not a specific objective of our study, the investigators asked about falls at each follow-up visit (3 and 12 months after supplementation) and none of the patients reported falling.

The resorption marker CTX showed a moderate decrease in patients with vitamin D supplementation alone and very high reduction in patients with osteoporosis and intravenous bisphosphonate treatment, as expected. On the other hand, bone formation markers showed a clear and significant decrease in patients with intravenous bisphosphonates. Our results are consistent with a previous study where authors looked at the short-term changes in bone metabolism after one year of gastrectomy⁽²²⁾ and confirmed the effect of long-term vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism on BTM, and also showed the reversibility of this situation with vitamin D supplementation.

One important aspect of our study is the high prevalence of fragility fractures, especially in women. Glatzle et al.⁽⁷⁾ also showed a high prevalence of vertebral deformity in women as more time elapsed since gastrectomy. Based on these results, an important recommendation would be to use thoracic and lumbar lateral X-ray to perform an active search for vertebral fragility fractures in all patients before and after gastrectomy during their annual gastric cancer check-up.

Our main study limitation was the small sample size, which did not allow for a broad analysis of all bone metabolism factors. However, the selection of a homogenous sample of patients with long-term survival without any treatment or other disease that could affect bone metabolism was an important strength of the study. We ruled out many factors, including alcoholism, use of corticosteroids, or many other drugs that have some influence in bone metabolism, in order to assess how the gastrectomy itself affects skeletal bone.

In summary, the current study highlights the importance of analyzing bone health and diagnosing vitamin D deficiency or insufficiency and the secondary hyperparathyroidism that may occur several years after gastrectomy. The study showed that a simple scheme of high doses of oral vitamin can restore normal 25-(OH)-vitamin D and iPTH values with no adverse effects.

References

1. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1389-96.
2. Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:224-8.
3. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
4. Nicolaysen R, Ragard R. The calcium and phosphorus metabolism in gastrectomized patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1955;7:298-9.
5. Heiskanen JT, Kroger H, Paakkonen M, Parviainen MT, Lamberg-Allardt C, Alhava E. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone.* 2001;28:123-7.
6. Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen OH, Hesselso I. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut.* 1991;32:1303-7.
7. Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schafer JF, Konigsrainer A, et al. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. *Br J Surg.* 2005;92:579-85.
8. Krause M, Keller J, Beil B, van Driel I, Zustin J, Barvencik F, et al. Calcium gluconate supplementation is effective to balance calcium homeostasis in patients with gastrectomy. *Osteoporos Int.* 2015;26:987-95
9. Lim JS, Lee JI. Prevalence, pathophysiology, screening and management of osteoporosis in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer.* 2011;11:7-15

10. Lim JS, Kim SB, Bang HY, Cheon GJ, Lee JI. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *W J Gastroenterology*. 2007;13:6492-7
11. Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215:515- 26.
12. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Mineral Research*. 1993;8:1137-48.
13. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1994.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
15. Moyer VA, LeFevre ML, Siu AL. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults. *Ann Intern Med*. 2013;159:856-7.
16. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*. 2011;14:938-9.
17. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
18. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30:3665-74.

19. Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2009;3:75-88.
20. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1061-5.
21. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:791-4.
22. Baek KH, Jeon HM, Lee SS, Lim DJ, Oh KW, Lee WY, et al. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone.* 2008;42:61-7.
23. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:175-83.
24. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:204-10.

Table 1. Clinical variables of 40 patients included in the study

Characteristics	
Sex	
Men	20
Women	20
Age, years (mean \pm SD)	68.9 \pm 11.7
Months since gastrectomy, median (range)	48.9 (24-109)
BMI at baseline study (kg/m ²) (mean \pm SD)	23.3 \pm 4.2
pT	
T1	14
T2	9
T3	12
T4	5
pN	
N0	26
N1	6
N2/N3	8
pTNM	
0 / I	22
II	12
III	6
Operation type	
Total gastrectomy	29
Subtotal gastrectomy	11
Neoadjuvant therapy	
Yes	9
No	31
Adjuvant therapy	
Yes	11
No	29

Results are expressed as number of patients with percentages in parentheses unless otherwise stated.

Table 2. Bone-related characteristics at baseline

	Women (n=20)	Men (n=20)	p
Calcium intake (mg/day)	704 ± 335	734 ± 220	ns
25-(OH)-vitamin D (ng/ml)	14.4 ± 11.1	12.4 ± 6.8	ns
iPTH(pg/mL)	119.3 ± 121.8	82.1 ± 53.6	ns
Lumbar spine (DXA)	0.789 ± 0.13	0.881 ± 0.13	0.037
Femoral neck (DXA)	0.597 ± 0.10	0.693 ± 0,11	0.010
Total hip (DXA)	0.696 ± 0.12	0.828 ± 0.14	0.003

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry. Values are mean (standard deviation)

UNDER REVIEW

Table 3. Number of patients with fragility fractures and their location at baseline

	Women** (n=12)	Men (n=6)
Vertebral fractures*	6	4
Grade 1	2	1
Grade 2	3	0
Grade 3	1	3
Wrist	2	1
Humerus	2	0
Hip	1	0
Others	2	1

* According to the Genant classification⁽¹²⁾; **one woman had two prevalent fractures.

Table 4. Bone turnover markers in patients with vitamin D supplementation alone and patients with osteoporosis and intravenous bisphosphonate treatment

	Vitamin D			Vitamin D and Bisphosphonate		
	Baseline	3 months	12 months	Baseline	3 months	12 months
CTX	0.615± 0.32	0.525 ± 0.26	0.506 ±0.25	0.834 ± 0.28	0.616 ± 0.43**	0.264 ±017#
BAP	22.6 ± 13.2	19.3 ± 11.2*	21.6 ± 11.1	25.4 ± 13.6	21.1 ± 13.5 &	16.2 ± 8.5 &&
OC	8.4 ± 3.9	9.7±6	17.2 ± 12.2	13.0 ± 9.1	12.3 ± 7.2	3.9 ± 1.5 ##

CTX: C-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen; BAP: serum concentrations of bone-specific alkaline phosphatase; OC: osteocalcin. *P=0.004, ** p=0.034, #p=0.0001, & p=0.007, &&p=0.001, ##p=0.001 versus baseline

UNDER REVIEW

Legends

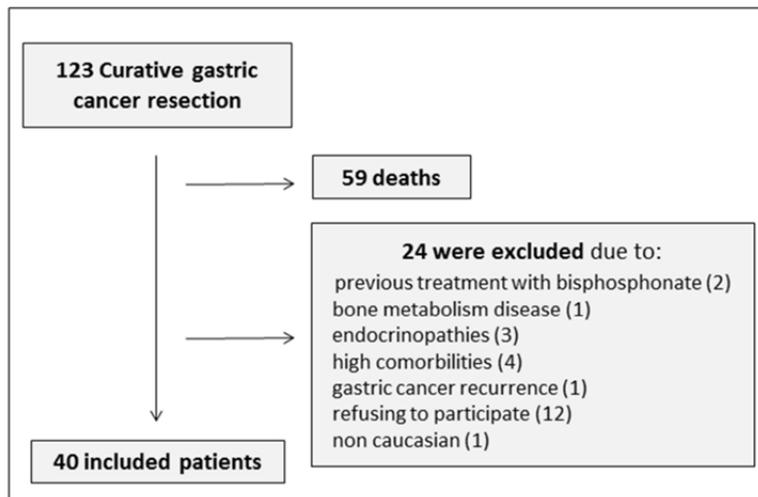


Figure 1. Flow chart of patients included in the study

UNDER

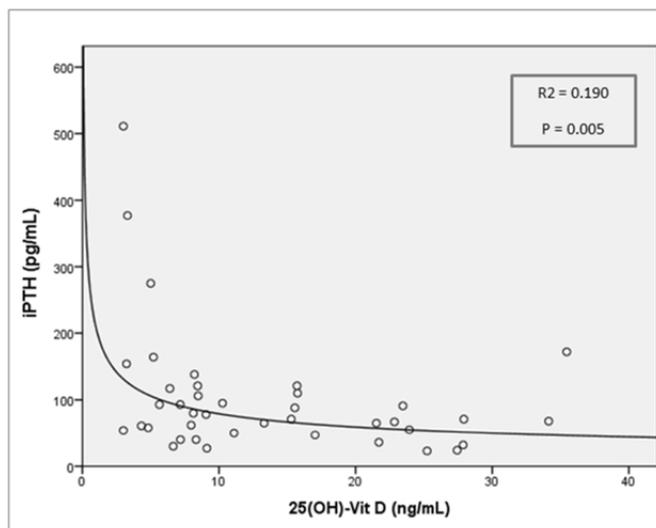


Figure 2. Correlation between levels of 25(OH) vitamin D and iPTH at baseline

UNDEI

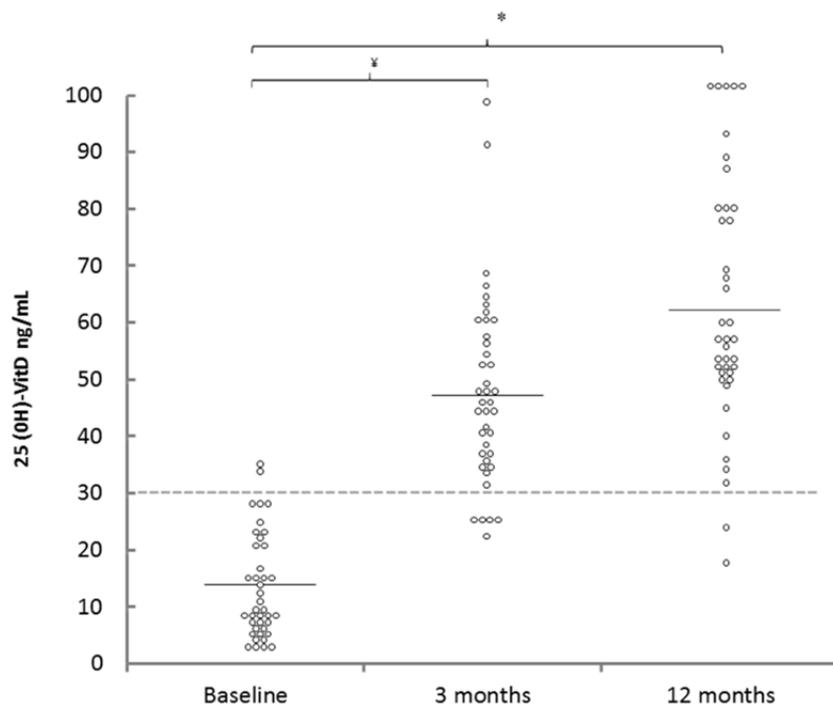


Figure 3. Serum levels of 25(OH)vitD for each patient at baseline and at 3 and 12 months after oral vit D supplementation. Horizontal bars indicate mean values. Dotted line represents the limit for defining vitD insufficiency

● ● ● ● ● **VI. DISCUSIÓN**

VI. DISCUSIÓN

El primer estudio que se incluye en esta tesis ha analizado el efecto de las complicaciones postoperatorias, de la sepsis y de la sepsis intraabdominal, en la supervivencia y la recurrencia tumoral sin poder demostrar un impacto negativo significativo. Sin embargo, el estadio avanzado del tumor se ha mantenido como el principal factor de riesgo de recurrencia y supervivencia, y el tratamiento adyuvante como el principal factor protector de supervivencia.

El efecto negativo de las complicaciones postoperatorias, especialmente las sépticas, en la supervivencia global y en la recurrencia tras una resección curativa ha sido estudiado por numerosos grupos, principalmente en relación con el cáncer colorrectal. El grupo de Mirnezami et al (59) publicó un metaanálisis en 2011 de pacientes con cáncer colorrectal y concluyó que la dehiscencia anastomótica aumentaba el riesgo de recurrencia local y condicionaba menor supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, otros grupos han presentado resultados contradictorios a este estudio, como es el caso del estudio multicéntrico llevado a cabo por un grupo español, que muestra que la dehiscencia anastomótica tras resección anterior baja de recto no se asociaba a recurrencia locorregional y no condicionó menor supervivencia (63). Estos resultados son similares a los del registro nacional noruego de cáncer rectal publicados en el 2005, en que analizaron una cohorte de 1958 pacientes y no encontraron asociación entre la dehiscencia de la anastomosis coloanal o colorrectal practicada y la recurrencia local (136).

También existen resultados contradictorios respecto al efecto de las complicaciones en la supervivencia después de esofagectomía. Hasta la fecha, cuatro grupos de trabajo (65,68,69,137) han referido que no existe asociación significativa entre las complicaciones postoperatorias y la supervivencia global y libre de enfermedad. Sin embargo, otros cuatro grupos (66,67,70,138) si encontraron un impacto negativo de las complicaciones en la supervivencia global y un menor tiempo hasta la recurrencia tumoral.

Respecto al cáncer gástrico, hay pocos trabajos que estudien la influencia de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia y la recurrencia, y la mayoría son

orientales (41,56,60,71,139,140). Sus conclusiones son que existe una asociación negativa entre la dehiscencia anastomótica (56,71), la sepsis postoperatoria (139,140), la sepsis intraabdominal (60) y las complicaciones postoperatorias en la recurrencia tumoral y en la supervivencia después de la resección gástrica. Sin embargo, nuestros resultados no concuerdan con sus hallazgos, incluso en un escenario más adverso, ya que nosotros tenemos una prevalencia de complicaciones superior (59,8%) y nuestros pacientes presentan estadios tumorales más avanzados en el momento del diagnóstico (estadio II-III 74,6%). Es de interés destacar que en nuestra serie, la transfusión de hemoderivados peroperatoria fue la única complicación en más de la mitad de los pacientes clasificados como Clavien II (52%), hecho que justifica nuestra tasa elevada de complicaciones postoperatorias. Nuestros resultados están en concordancia con otras series Occidentales (36% de complicaciones postoperatorias (141) y estadios II-III 70% (56)), mientras que las series Orientales refieren tasas de complicaciones más bajas (15%) y sus pacientes tienen estadios tumorales más precoces (sólo el 23% tenían estadio tumoral II-III en el momento del diagnóstico (41)).

Como las complicaciones $CD \geq II$ incluyen no sólo complicaciones sépticas, hemos querido analizar el impacto de la sepsis, después de identificar todos los signos de SIRS de cada paciente, pero aun así no hemos podido demostrar un impacto negativo en la recurrencia o en la supervivencia global. También hemos analizado la transfusión de hemoderivados peroperatoria, mostrando que no es un factor pronóstico independiente para la supervivencia después de una resección gástrica, de acuerdo con los resultados de dos estudios recientes (142,143).

Uno de los problemas que hemos detectado a la hora de comparar los datos con otros trabajos, es la falta de consenso universal en la definición de las complicaciones postoperatorias. En una revisión llevada a cabo por Bruce et al (127) se identificaron 29 definiciones diferentes de dehiscencia de sutura entre los 49 estudios de cirugía gastrointestinal analizados. Recientemente, el grupo *The Esophageal Complications Consensus Group* ha nombrado y definido las complicaciones postoperatorias más frecuentes tras la resección esofágica, para así poder facilitar estudios comparativos y mejorar la calidad de las intervenciones de forma universal (144). En nuestro país se está confeccionando una base de datos multicéntrica que recoge características de la presentación del cáncer gastroesofágico, su tratamiento y complicaciones postoperatorias, y datos de la anatomía patológica tras la resección gastroesofágica

(proyecto EURECCA (145)), con el propósito de estandarizar y unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por esta patología, para disminuir las diferencias obvias existentes entre las distintas zonas geográficas.

Nuestros datos deben ser interpretados con cautela ya que se trata de un diseño retrospectivo y que abarca un periodo de 20 años de estudio (1990-2009). Con el objetivo de poder tener un número suficiente de casos de cáncer gástrico con resección curativa y llevar a cabo el estudio, hemos incluido pacientes intervenidos en un rango de tiempo muy amplio, hecho que limita nuestro estudio por la variabilidad en los esquemas de tratamiento. Para compensar la heterogeneidad de datos en el tratamiento recibido, se llevó a cabo un ajuste por el periodo quirúrgico en el análisis multivariante realizado, sin alterar los resultados obtenidos. Hay que mencionar también que los pacientes de este estudio provienen de dos instituciones diferentes, pero en ambas se llevó a cabo el mismo protocolo terapéutico, liderado por el mismo cirujano y además, los datos fueron recogidos de forma prospectiva por la misma persona.

Teniendo en cuenta el tamaño muestral y la tasa de eventos en el grupo de pacientes sin complicaciones postoperatorias, nuestro estudio tuvo un 80% de potencia para detectar un aumento del 13% de la supervivencia global y un aumento del 15% de recidiva a los 5 años de la supervivencia libre de enfermedad debido a las complicaciones, clasificadas como $CD \geq II$. Por lo tanto, a pesar de la falta de una asociación verdadera, la ausencia de una asociación estadísticamente significativa podría deberse a: la presencia de una asociación más pequeña que la descrita anteriormente o, un error de tipo II (20%).

La cifra de pacientes que fallecieron durante el seguimiento de nuestra serie de pacientes es elevada, aunque casi la mitad fue por causas no relacionadas con el cáncer gástrico (59 pacientes). Estos datos pueden ser explicados porque nuestro estudio tiene una población de pacientes con edad media elevada (70 años) y un largo periodo de seguimiento.

En los últimos años se ha experimentado un aumento en la supervivencia a los 5 años tras resección gástrica, por lo que es mandatorio prevenir y tratar las secuelas a corto y largo plazo de la terapia realizada. El tratamiento curativo del cáncer gástrico es una resección gástrica más o menos extensa con diferentes tipos de reconstrucción del

tránsito intestinal, que comporta malabsorción y ciertos problemas digestivos, con un deterioro en la CVRS como consecuencia.

Siguiendo con los objetivos de la presente tesis, en el segundo estudio se analizó la relación entre la CVRS y la pérdida de peso entre los pacientes que sobreviven 2 años a una resección curativa por cáncer gástrico. Más de la mitad de los pacientes experimentaron $PP \geq$ del 10% (51 pacientes) a los dos años de la cirugía, y hasta el 10,5% de los pacientes de nuestra serie presentaron desnutrición ($IMC < 18,5$). El IMC fue inferior en el grupo de pacientes a quienes se les practicó una gastrectomía total respecto a quienes se les practicó una gastrectomía subtotal, siendo los resultados estadísticamente significativos. El grupo con $PP \geq 10\%$ fue el más sintomático, medido por los cuestionarios de CVRS, y sólo en este grupo se detectaron síntomas graves durante el seguimiento, en cuanto a las náuseas, vómitos, dolor y diarrea. El análisis preoperatorio de la CVRS nos permitió confirmar que ya existen diferencias antes de la cirugía entre ambos grupos. Los pacientes que perdieron $\geq 10\%$ de su peso durante el seguimiento, mostraban ya antes de la intervención quirúrgica más cansancio, estreñimiento y dolor, con una reducción significativa en la función del rol y física en comparación con los pacientes con menor pérdida de peso. Estos datos sugieren cierta relación entre el deterioro de la CVRS y la pérdida de peso de los pacientes que sobreviven después de una resección gástrica curativa, y nos indica la necesidad de intervenciones tempranas para poder minimizar su impacto a corto y largo plazo. Estos hallazgos también nos aportan información útil que proporcionar a los pacientes sobre los síntomas que experimentarían después de la gastrectomía, algunos de ellos graves.

Un gran número de estudios han descrito el impacto de la resección gástrica en la CVRS de los pacientes, con ciertas diferencias según la extensión de la resección (total vs subtotal vs proximal) (79,93). A pesar de no haber incluido los datos en el manuscrito publicado, hemos detectado que los pacientes sometidos a gastrectomía total fueron más sintomáticos a los 24 meses de la cirugía en comparación con los pacientes a quienes se les practicó una gastrectomía subtotal.

Algunos grupos han investigado cómo algunos aspectos de la CVRS preoperatoria pueden ser factores pronósticos de supervivencia. Avery et al (88) refirieron en su estudio que los pacientes que fallecieron a los dos años tras la resección gástrica presentaron más vómitos, dolor y fatiga, así como menor puntuación para su situación

global en el preoperatorio. La diferencia en la puntuación basal de la disnea, medida por cuestionarios de CVRS, fue sugerida por Djarv et al (95) como factor pronóstico de muerte, pero en su estudio analizaron conjuntamente pacientes con resección gástrica y esofágica. Sin embargo, muchos de estos estudios han usado gran variedad de herramientas para medir la CVRS, como el *Gastro intestinal Quality of Life Index*, el FACT-G y el EORTC-QLQ-C30 y el QLQ-STO22, siendo a veces difícil la comparación de datos. Sería recomendable aumentar la consistencia en las mediciones de CVRS usando los cuestionarios validados de la EORTC.

Aunque en la literatura hay algunos trabajos que relacionan la malnutrición postoperatoria y la CVRS (81,84,85), ninguno de ellos relaciona la CVRS con la pérdida de peso postoperatoria. Dos grupos describieron una pérdida de peso del 7-15% tras la resección gástrica (81,83), y otro incluso detectó caquexia en la mitad de los pacientes incluidos (95). De acuerdo con estos datos, el porcentaje de pacientes de nuestra serie con $PP \geq 10\%$ en el preoperatorio fue del 18,4%, triplicándose a los 6 meses de la resección gástrica (68,4%), con una discreta recuperación a los 2 años de la cirugía (67,1%). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de realizar intervenciones de forma temprana, en especial entre aquellos pacientes ASA III-IV y a quienes se les ha practicado una gastrectomía total, únicos factores estadísticamente significativos en el análisis bivalente llevado a cabo entre el grupo que perdió $\geq 10\%$ y $< 10\%$ a los 2 años de la cirugía. Es primordial iniciar el soporte y los suplementos nutricionales en el preoperatorio, y especialmente aumentar el seguimiento nutricional durante los 6 primeros meses después de la cirugía. A partir de entonces, existe un grupo de pacientes que presentan una recuperación progresiva del peso a los 2 años de seguimiento; pero existe otro grupo que no recuperará nunca el peso original.

Debería ser considerado un manejo multidisciplinar de los pacientes después de la resección gástrica, incluyendo fisioterapia, valoración por una unidad del dolor y soporte psicológico (146), para facilitar la mejoría de los síntomas referidos por los pacientes, como la fatiga, el deterioro emocional o el control del dolor, que tal y como se muestra en las gráficas son más acusados a los 6 meses de la cirugía. Sin embargo, algunos síntomas como el cansancio, las náuseas, el dolor o la diarrea persisten a los dos años de la intervención quirúrgica, tal y como se muestra en este estudio y de acuerdo con otros trabajos ya publicados (85,87).

Estudios previos han demostrado elevada prevalencia de diarrea después de la resección gástrica, alrededor del 20 - 30% según las series (88,91–93). En nuestro estudio, la diarrea puntuada como grave fue más habitual en el grupo de pacientes que perdieron $\geq 10\%$ de peso (13% vs. 0%). En un reciente estudio prospectivo, de una serie de 45 pacientes libres de enfermedad después de esofagectomía o gastrectomía, Heneghan et al (77) encontraron que la incidencia de malabsorción de los 18 a los 24 meses después de la resección fue del 71% en el grupo de la gastrectomía. Los pacientes con pérdida de peso superior al 15% presentaron puntuaciones más bajas en el índice de riesgo nutricional (INR), así como mayor malabsorción en comparación con aquellos que perdieron menos del 15% entre los 18 y 24 meses después de la cirugía. Entre aquellos pacientes que experimentaron malabsorción, el 44% presentaron insuficiencia pancreática exocrina y el 38% sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Sin embargo, se requieren más estudios para poder establecer el diagnóstico de malabsorción, su algoritmo terapéutico con enzimas pancreáticas y el tratamiento específico del sobrecrecimiento bacteriano.

La elevada incidencia de náuseas y vómitos después de gastrectomía ya ha sido previamente descrita, alcanzando el 19% y el 35% de la población a los 6 y 18 meses respectivamente del postoperatorio (92,93). Se ha propuesto que la gastrectomía total podría inducir más náuseas y vómitos que la gastrectomía subtotal (147), debido a la saciedad precoz, al reflujo gastroesofágico y los síntomas de dumping (148). Algunos grupos también defienden que la gastrectomía total conlleva una mayor pérdida de peso con IMC inferiores respecto a la gastrectomía subtotal (100), datos que se confirman en nuestro estudio, en el cual la prevalencia de gastrectomía total es elevada (66% de pacientes con gastrectomía total vs 34% de pacientes con gastrectomía subtotal).

Aunque nuestros datos han sido recogidos de forma minuciosa, con un elevado cumplimiento incluso en el preoperatorio, no podemos establecer relación de causalidad. Nuestro estudio no tiene la potencia suficiente para realizar un cálculo multivariante que permita la introducción de factores confusores y así identificar factores pronósticos de la pérdida de peso a largo plazo después de una resección gástrica. Sólo podemos identificar algunos ítems preoperatorios relacionados con la pérdida de peso postoperatoria a largo plazo. Además, se trata de un estudio de un único centro, hecho que limita nuestras conclusiones, por lo que el diseño de un estudio multicéntrico proporcionaría datos más generalizables.

Los pacientes que presentan larga supervivencia después de la resección gástrica reciben frecuentemente vitamina B12 para prevenir la anemia. Sin embargo, tal vez deberían ser evaluados de otros déficits nutricionales y enfermedades crónicas para poderles dar correcta suplementación. Es el caso del déficit de vitamina D y otros marcadores del metabolismo del calcio.

El tercer estudio que complementa esta tesis doctoral demuestra una elevada prevalencia de déficit de vitamina D, que condiciona hiperparatiroidismo secundario y osteopenia/osteoporosis secundaria, en casi todos los pacientes con larga supervivencia tras la gastrectomía por cáncer gástrico. La principal consecuencia de la alteración del metabolismo óseo es la elevada prevalencia de fracturas óseas por fragilidad. Nuestro principal objetivo ha sido demostrar que incluso el déficit grave postquirúrgico, se puede revertir con dosis elevadas de suplementos de vitamina D, sin efectos adversos para el paciente.

La pérdida de DMO es uno de los efectos adversos que experimentan los pacientes con larga supervivencia después de una resección gástrica por cáncer (149,150). La alteración del metabolismo óseo en pacientes a quienes se les ha practicado otros procedimientos quirúrgicos como la cirugía bariátrica, es conocida desde hace muchos años (151). Aunque la mayoría de guías terapéuticas recomiendan calcio y suplementos de vitamina D después de cirugía gastrointestinal (152), no hay recomendaciones sobre las dosis y los periodos de tiempo. En nuestro estudio, damos suplementos cada 10 días con elevadas dosis de calcifediol, consiguiendo niveles de 25(OH)D en el rango de la normalidad sin efectos adversos y con normalización de la iPTH.

Lim et al (106) publicaron un estudio con 133 pacientes y encontraron una prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad del 39,6% y del 18%, respectivamente. En nuestro estudio la prevalencia es mayor, especialmente entre las mujeres, debido a que la edad media de los pacientes es mayor, y también es más largo el periodo de tiempo desde la gastrectomía. Por lo tanto, el tiempo transcurrido desde la menopausia fue considerado como un importante factor de riesgo para la pérdida ósea en las mujeres. En este mismo trabajo Lim et al (106) detectaron el 13,5% de sus pacientes con cifras elevadas de FAO, sugiriendo que presentaban osteomalacia. Sin embargo, no cuantificaron 25(OH)D para confirmar el diagnóstico. Nuestro estudio encontró una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario, con 6 pacientes

con niveles elevados de FAO, pero no se realizaron biopsias óseas para establecer el diagnóstico de osteomalacia ya que no era el propósito del estudio.

En un estudio prospectivo, Baek et al (112) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D antes y a los 12 meses después de la gastrectomía. Su explicación fue que durante el seguimiento postoperatorio, a los pacientes se les enseñó a incrementar la ingesta de calcio y vitamina D. Basándose en sus propios resultados, recomiendan suplementos de vitamina D para evitar el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes tras gastrectomía. En un estudio similar, Heiskanen et al (153) mostraron valores significativamente menores de DMO en 18 pacientes después de gastrectomía en comparación con el grupo control, y también encontraron niveles de 25(OH)D menores. Sin embargo, no analizaron iPTH para poder definir hiperparatiroidismo secundario.

Algunos grupos han comparado los valores de vitamina D y de DMO según el tipo de resección gástrica practicada (100,153). En nuestro estudio, no se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la vitamina D, la PTH o a la prevalencia de osteoporosis, pero sí se detectó mayor número de fracturas vertebrales por fragilidad en el grupo a quienes se les practicó gastrectomía total. A pesar de que estudios previos han relacionado la pérdida de peso con una disminución en la DMO (112,154), nuestros datos no confirman dicha correlación. Podría explicarse la ausencia de correlación porque la determinación de la DMO de nuestro estudio se realiza a los 48,9 meses (periodo de tiempo medio desde la gastrectomía), cuando los pacientes presentan una recuperación total o parcial de su peso (IMC medio $23,3 \pm 4,2 \text{ Kg/m}^2$). Para poder mostrar dicha correlación, deberíamos realizar la detección de la DMO en el momento de máxima pérdida de peso, que es a los 6 meses de la resección gástrica.

El presente estudio proporciona datos adicionales para el uso de suplementos de vitamina D con un esquema fácil y seguro de 16000 UI de vitamina D oral para evitar o revertir el hiperparatiroidismo. Glatze et al (100) obtuvieron buenos resultados usando un complicado esquema combinando dosis altas vía intramuscular y oral de vitamina D. Sin embargo, un reciente estudio clínico aleatorizado (155) en un grupo de hombres y mujeres mayores de 70 años y residentes en su domicilio, demostró mayor incidencia de caídas y ningún beneficio en la función motora de las extremidades inferiores,

disuadiendo al grupo médico del uso de elevadas dosis de vitamina D usadas por Glatze et al (100).

La seguridad de los suplementos de vitamina D es un aspecto importante a tener en cuenta. El uso de calcitriol no se recomienda de rutina porque puede conllevar hipercalcemia. El colecalciferol (Vitamina D3 Khern Pharma®, Deltius®) y el calcifediol (Hidroferol®, FAES FARMA) son seguros; la hipercalcemia es inusual tanto en dosis estándar como elevadas, y se ha descrito sólo en casos de errores en la prescripción médica (120). En nuestro estudio, 5 pacientes presentaron niveles de 25(OH)D por encima de 100 ng/mL, y ninguno de ellos presentó hipercalcemia. Otro aspecto a evaluar es el riesgo de caídas durante la toma de dosis elevadas de vitamina D. Aunque las caídas no fueron un objetivo específico de nuestro estudio, los pacientes fueron interrogados en cada visita (a los 3 y a los 12 meses tras el inicio de la suplementación) y ninguno de ellos explicó caídas.

El marcador de resorción ósea CTX presentó un descenso moderado en los pacientes con suplementos de vitamina D y una gran reducción en los pacientes con osteoporosis y tratamiento endovenoso de bifosfonatos, como era esperado. Por otro lado, los marcadores de formación ósea presentaron un claro y significativo descenso en los pacientes con bifosfonatos endovenosos. Nuestros resultados son consistentes con un estudio previo (112) donde los autores miraban los cambios a corto plazo en el metabolismo óseo después de un año de la gastrectomía, y confirmaron el efecto a largo plazo del déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario en los marcadores de recambio óseo, y la reversibilidad de la situación con suplementos de vitamina D.

Un aspecto importante de nuestro estudio es la elevada prevalencia de fracturas por fragilidad, especialmente en mujeres. Glatze et al (100) también muestran una elevada prevalencia de deformidad vertebral en mujeres, que se incrementa con el paso del tiempo desde la gastrectomía. Basándonos en estos resultados, podemos recomendar la realización de radiografías de perfil tanto torácicas como lumbares, para buscar fracturas vertebrales por fragilidad en todos los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico, antes de la gastrectomía y durante el seguimiento posterior.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, que no permite el análisis amplio de todos los factores de metabolismo óseo. Sin embargo, la selección de una muestra homogénea de pacientes con una supervivencia larga sin ningún

tratamiento o enfermedad que pueda alterar el metabolismo óseo es un punto importante de nuestro estudio. Descartamos muchos factores, como el alcohol, el uso de corticoides u otros fármacos que pueden interferir en el metabolismo óseo, para así poder valorar el efecto de la gastrectomía en el esqueleto óseo.

En conclusión, el presente estudio subraya la importancia de valorar la salud ósea y el diagnóstico de déficit o insuficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario, que pueden tener lugar años después de la gastrectomía. Además, el estudio muestra un simple esquema de dosis elevadas de vitamina D oral que pueden restablecer los valores normales de 25(OH)D e iPTH sin efectos adversos.

● ● ● ● ● **VII. CONCLUSIONES**

VII. CONCLUSIONES

- 1) Nuestros resultados no confirman la hipótesis inicial que establecía un impacto negativo entre las complicaciones postoperatorias, la sepsis y la infección intraabdominal en la supervivencia y la recurrencia tras la resección gástrica curativa.
- 2) El estadio patológico de la enfermedad, clasificado según pTNM, es el principal factor pronóstico de recurrencia oncológica y de supervivencia de los pacientes con resección curativa por cáncer gástrico.
- 3) A pesar de no poder establecer una relación entre las complicaciones postoperatorias, la supervivencia global y la recurrencia oncológica, debemos intentar reducir el número de complicaciones postoperatorias después de una cirugía gástrica.
- 4) Más del 50% de los supervivientes de cáncer gástrico a los 2 años de la resección gástrica curativa experimentaron una pérdida de peso $\geq 10\%$, y hasta el 10,5% presentaron desnutrición ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$).
- 5) Los pacientes ASA III-IV y a quienes se les practicó una gastrectomía total tuvieron más síntomas a los dos años de la cirugía, respecto al resto de pacientes. Aquellos con gastrectomía total además presentaron menor IMC.
- 6) Los pacientes con pérdida de peso $\geq 10\%$ a los 2 años de la resección gástrica curativa estuvieron más sintomáticos respecto a los que experimentaron menor pérdida de peso, y sólo en este grupo se detectaron náuseas, vómitos, dolor y diarrea puntuadas como graves.
- 7) Los pacientes con pérdida de peso $\geq 10\%$ a los 2 años de la resección gástrica presentaban antes de la intervención quirúrgica más cansancio, estreñimiento y dolor, con una reducción significativa en la función de rol y física, en comparación con los pacientes con menor pérdida de peso. Estos datos confirman nuestra hipótesis sobre la asociación entre la pérdida de peso y la CVRS, aunque no podemos afirmar que exista una relación de causalidad.

- 8) Casi la totalidad de los pacientes (95%) con larga supervivencia después de resección gástrica por cáncer presentaron déficit de vitamina D (< 30 ng/mL) y el 72,5% insuficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL)
- 9) Más del 50% de los pacientes con larga supervivencia después de resección gástrica curativa presentaron hiperparatiroidismo secundario con cifras de calcio normales.
- 10) Después de 3 meses de tratamiento con suplementos de Vitamina D, el 87,5% de los pacientes de nuestra serie alcanzaron niveles de vitamina D > 30 ng/mL, y a los 12 meses casi la totalidad de la serie presentó cifras de vitamina D en el rango de la normalidad.
- 11) Más de la mitad de los pacientes con larga supervivencia después de resección gástrica presentaron osteoporosis, siendo más frecuente en las mujeres; el 45% de nuestra serie tuvieron además fracturas óseas por fragilidad.
- 12) Los pacientes a quienes se les practicó gastrectomía total experimentaron 15 veces más fracturas vertebrales por fragilidad que los pacientes a quienes se les practicó gastrectomía subtotal.

● ● ● ● ● **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359–86.
2. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer : ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24:57–63.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Barrera VH, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:165–73.
4. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010;21:14–20.
5. Layke J, Lopez P. Gastric Cancer: Diagnostic and Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2005;69:1133–40.
6. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban RH. WHO classification of tumours of the digestive system. Ed 4. 2010;4:48–54.
7. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta path. et microbiol. scandinav*. 1965;64:31–49.
8. Dicken B., Bigam D., Cass C, Mackey J., Anil A., Stewart M. Gastric adenocarcinoma. *Annals*. 2005;241:27–39.
9. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009;250:878–87.
10. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N AJ. *Patología Humana Robbins*. 9º Ed. Else. 2013;612–6.
11. Mrena J, Mattila A, Böhm J, Jantunen I, Kellokumpu I. Surgical care quality and oncologic outcome after D2 gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:13294–301.

12. Stahl A, K O, Weber W., K B, Link T, Siewert J., et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med.* 2003;30:288–95.
13. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2006;9:192–6.
14. Ajani J, Barthel J, Lee PH, Bentrem DJ, D TA, Das P, et al. Gastric Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2010;8:378–409.
15. Edge S., Compton C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471–4.
16. Jiang L, Yang K-H, Chen Y, Guan Q-L, Zhao P, Tian J-H, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg.* 2014;101:595–604.
17. Kim SH, Karpeb MS, Klimstra DS, Leung D, Brennan ME. Effect of Microscopic Resection Line Disease on Gastric Cancer Survival. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:24–33.
18. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yakuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs. laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002;131:306–11.
19. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, Ryu SY, Park YK, Kim S, et al. Comparison of outcomes after laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg.* 2015;102:1500–5.
20. Memon M, Khan S, Yunus R, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc.* 2008;22:1781–9.
21. Quan Y, Ao Huang B, Min Ye B, Ming Xu B, Biao Zhuang B, Peng Zhang B, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19:939–50.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer.* 1998;1:10–24.
23. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer.* 2011;14:113–23.

24. Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, et al. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2006;9:51–66.
25. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Joypaul V, Sydes M, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer*. 1999;79:1522–30.
26. Hartgrink H, Van De Velde C, Putter H, Bonenkamp J, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2069–77.
27. Kajitani T. Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in Surgery and Pathology. *Jpn J Surg*. 1981;11:127–45.
28. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F, Allone T, Andreone D, et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:1727–32.
29. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, Sasako M, H van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439–49.
30. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453–62.
31. Ajani J, Bentrem D, Besh S, D’Amico T, Das P, Denlinger C, et al. Gastric Cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11:531–46.
32. Martin R, Brennan MF, Jaques DP. Quality of Complication Reporting in the Surgical Literature. *Ann Surg*. 2002;235:803–13.
33. MacDonald J, Smalley S, Benedetti J. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med*. 2001;345:725–30.
34. Ychou M, Boige V, Pignon J, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*.

2011;29:1715–21.

35. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4387–93.
36. Bang Y, Kim Y, Yang H, Chung H, Park Y, Lee K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:315–21.
37. Lee J, Lim D, Kim S, Park S, Park J, Park Y, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:268–73.
38. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:38–49.
39. Ajani J, D'Amico T., Almhanna K, Bentrem D., Chao J, Prajanan D. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2016;14:1286–312.
40. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van De Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New Engl J Med.* 2006;355:11–20.
41. Kubota T, Hiki N, Sano T, Nomura S, Nunobe S, Kumagai K, et al. Prognostic Significance of Complications after Curative Surgery for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;21:891–8.
42. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg.* 2000;87:353–7.
43. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, et al. The Ratio Between Metastatic and Examined Lymph Nodes (N Ratio) Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer Regardless of the Type of Lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2007;245:543–52.
44. Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended Local Resection for Advanced Gastric Cancer Increased Survival Versus Increased Morbidity. *Ann Surg.*

2002;236:159–65.

45. Smith D, Schwarz R, Schwarz R. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005;23:7114–24.
46. Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, Ouyang M, Zhang W. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion is Associated With Worse Clinical Outcome for Patients Undergoing Gastric Carcinoma Surgery A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1–7.
47. Ding Y, Zhang H, Zhong M, Zhou Z, Zhuang Z, Yin H, et al. Clinical significance of the uPA system in gastric cancer with peritoneal metastasis. *Eur J Med Res*. 2013;18:1–7.
48. Ma Y-Y, Tao H-Q. Role of Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Gastric Cancer: A Potential Therapeutic Target. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27:285–91.
49. Fondevila C, Metges J, Fuster J, Grau J, Palacín A, Castells A, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:206–15.
50. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968–76.
51. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687–97.
52. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Feinglass JM, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Directing surgical quality improvement initiatives: Comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol*. 2008;26:4626–33.
53. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, 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;22:2767–73.
54. Li Q, Li P, Tang D, Chen J, Wang D. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol*.

- 2013;19:4060–5.
55. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open , laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg.* 2012;99:1681–7.
 56. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 2010;97:1035–42.
 57. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *EJSO.* 2004;30:303–8.
 58. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
 59. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253:890–9.
 60. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1575–83.
 61. Salvans S, Mayol X, Alonso S, Messeguer R, Pascual M, Mojal S, et al. Postoperative peritoneal Infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro. *Ann Surg.* 2014;260:939–44.
 62. Artinyan A, Orcutt S., Anaya D., Richardson P, Chen G., Berger D. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2015;261:497–505.
 63. Espin E, Ciga M., Pera M, Ortiz H. Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *Br J Surg.* 2015;102:416–22.
 64. Smith J, Philip B, Guillem J, Temple L, Weiser M, Nash G. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012;256:1034–8.
 65. Ancona E, Cagol M, Epifani M, Cavallin F, Zaninotto G, Castoro C, et al. Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *J Am Coll Surg.* 2006;203:661–9.

66. Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg.* 2009;250:798–807.
67. Lagarde S., De Boer J., ten Kate FJ., Busch OR., Obertop H, Van Lanschot JJ. Postoperative Complications After Esophagectomy for Adenocarcinoma of the Esophagus Are Related to Timing of Death Due to Recurrence. *Ann Surg.* 2008;247:71–6.
68. Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:3–7.
69. Hii MW, Smithers BM, Gotley DC, Thomas JM, Thomson I, Martin I, et al. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2013;100:95–104.
70. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198:42–50.
71. Yoo H, Lee H, Shim J, Jeon H, Park C, Song K. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2011;104:734–40.
72. Bohle B, Pera M, Pascual M, Alonso S, Mayol X, Salvado M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery.* 2010;147:120–6.
73. Pera M, Nelson H, Rajkumar S.V, Young-Fadok T.M, Burgart L. Influence of Postoperative Acute-Phase Response on Angiogenesis and Tumor Growth : Open vs . Laparoscopic-Assisted Surgery in Mice. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:783–90.
74. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished Survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004;240:255–9.
75. Elaraj DM, Weinreich DM, Varghese S, Puhlmann M, Hewitt SM, Carroll NM, et al.

- The Role of Interleukin 1 in Growth and Metastasis of Human Cancer Xenografts. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1088–96.
76. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34:335–40.
 77. Heneghan H., Zaborowski A, Fanning M, McHugh A, Doyle S, Moore J, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg.* 2015;262:803–8.
 78. Blackburn G, Bistrain B, Maini B, Schlamm H, Smith M. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am.* 1979;63.5:1103–15.
 79. Luu C, Arrington AK, Falor A, Kim JAE, Lee B. Impact of Gastric Cancer Resection on Body Mass Index. *Am Surg.* 2014;80:1022–6.
 80. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* 2011;106:1773–8.
 81. Carey S, Storey D, Biankin A V., Martin D, Young J, Allman-Farinelli M. Long term nutritional status and quality of life following major upper gastrointestinal surgery - A cross-sectional study. *Clin Nutr.* 2011;30:774–9.
 82. Liedman B, Andersson H, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled, prospective clinical trial. *World J Surg.* 1997;21:416–21.
 83. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg.* 1998;22:254–61.
 84. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:480–7.
 85. Martin L, Lagergren P. Risk Factors for Weight Loss Among Patients Surviving 5 Years After Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2014;22:610–6.
 86. Dorcaratto D, Grande L, Ramón JM, Pera M. Quality of life of patients with cancer of the oesophagus and stomach. *Cir Esp.* 2011;89:635–44.
 87. Langenhoff BS, Krabbe PFM, Wobbes T, Ruers TJM. Quality of life as an outcome measure in surgical oncology. *Br J Surg.* 2001;88:643–52.
 88. Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J. Health-related

- quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:148–54.
89. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D BA. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). *Eur Organ Res Treat Cancer*. 2001;2:1–78.
 90. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:2260–8.
 91. Kim AR, Cho J, Hsu Y-J, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, et al. Changes of Quality of Life in Gastric Cancer Patients After Curative Resection A Longitudinal Cohort Study in Korea. *Ann Surg*. 2012;256:1008–13.
 92. Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D, Barham CP, Blazeby JM. Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. *Br J Surg*. 2008;95:353–61.
 93. Karanicolas PJ. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2013;257:1039–46.
 94. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut*. 2001;49:227–30.
 95. Djärv T, Metcalfe C, Avery KNL, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1666–70.
 96. Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg*. 2011;35:357–64.
 97. Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, et al. Long-term quality of life after laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective multi-institutional comparative trial. *Gastric Cancer*. 2015;18:417–25.
 98. Rosen CJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8 Ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2013.
 99. González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis. *An Med interna*. 2007;24:212–20.

100. Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schäfer JF, Königsrainer A, et al. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. *Br J Surg.* 2005;92:579–85.
101. Lim JS, Lee J-I. Prevalence, Pathophysiology, Screening and Management of Osteoporosis in Gastric Cancer Patients. *J Gastric Cancer.* 2011;11:7–15.
102. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
103. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
104. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–8.
105. Zittel T, Zeeb B, Maier G, Wolf Kaiser G, Zwirner M, Liebich H, et al. High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg.* 1997;174:431–8.
106. Lim J, Kim S, Bang H, Cheon G, Lee J. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6492–7.
107. Wojtyczka A, Berge B, Ru G, Menapf, Schuille P, Ballanti P, et al. Gastrectomy osteopenia in the rat: the role of vitamin B 12 deficiency and the type of reconstruction of the digestive tract. *Clin Sci.* 1998;95:735–44.
108. Rino Y, Takanashi Y, Yamamoto Y, Inagaki D, Kawamoto M, Harada H, et al. Bone disorder and vitamin D after gastric cancer surgery. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1596–600.
109. Raoof M, Näslund I, Rask E, Szabo E. Effect of Gastric Bypass on Bone Mineral Density, Parathyroid Hormone and Vitamin D: 5 Years Follow-up. *Obes Surg.* 2016;26:1141–5.
110. Nogués X, Goday A, Peña M, Benaiges D, de Ramón M, Crous X, et al. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: Estudio prospectivo comparativo con el bypass gástrico. *Cir Esp.* 2010;88:103–9.
111. Bisballe S, Eriksen E, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen O, Hessov I. Osteopenia and

- osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut*. 1991;32:1303–7.
112. Baek KH, Jeon HM, Lee SS, Lim DJ, Oh KW, Lee WY, et al. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone*. 2008;42:61–7.
 113. Krause M, Keller J, Beil B, van Driel I, Zustin J, Barvencik F, et al. Calcium gluconate supplementation is effective to balance calcium homeostasis in patients with gastrectomy. *Osteoporos Int*. 2015;26:987–95.
 114. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural Trends in the Aging Femoral Neck and Proximal Shaft: Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Data. *J Bone Miner Res*. 2000;15:2297–304.
 115. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215:515–26.
 116. World health Organization (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva.
 117. Nogués X, Orriols M, Garcés J., Díez-Pérez A. Riesgo de fractura, cálculo y prevención. *An Med interna*. 2007;24:221–4.
 118. Mellibovsky L, Güerri R, Garcés J, Díez A. Fractura vertebral. Una entidad propia. *An Med interna*. 2007;24:225–9.
 119. Genant HK, Wu CY, Kuijk C Van, Nevitp MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–48.
 120. Heaney R, Davies M, Chen T, Holick M, Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:204–10.
 121. Watanabe H, Jass J, Sobin L. Histological typing of oesophageal and gastric tumors. WHO international hitological classification of tumors. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1990.

122. Grau JJ, Palmero R, Marmol M, Domingo- J, Monzo M, Fuster J, et al. Time-related improvement of survival in resectable gastric cancer: the role of Japanese-style gastrectomy with D2 lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy. *World J Surg.* 2006;9:1–9.
123. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–96.
124. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan M a., Clavien P-A. The Comprehensive Complication Index. *Ann Surg.* 2013;258:1–7.
125. Peel ALG TE. Proposed definitions for the audit of postoperative infection : a discussion paper. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:385–8.
126. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess.* 2001;5:1–194.
127. Bruce J, Krukowski ZH, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88:1157–68.
128. Bone R, Sibbald W, Sprung C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101:1481–3.
129. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 1985;21:357–60.
130. Gillespie B, Chen Q, Reichert H, Franzblau A, Hedgeman E, Lepkowski J, et al. Estimating Population Distributions When Some Data Are Below a Limit of Detection by Using a Reverse Kaplan-Meier Estimator. *Epidemiology.* 2010;21:64–70.
131. Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96:1308–14.
132. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in Health-Related Quality-of-Life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44.
133. Djärv T, Blazeby JM, Lagergren P. Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1963–8.

134. Derogar M, van der Schaaf M, Lagergren P. Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population. *Acta Oncol.* 2012;51:10–6.
135. Orozco P, Zwart M, Vilert E, Olmos C. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. Estudio INDICAD 2001. *Aten Primaria.* 2004;33:237–43.
136. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Color Dis.* 2005;7:51–7.
137. Lindner K, Fritz M, Haane C, Senninger N, Palmes D, Hummel R. Postoperative Complications Do Not Affect Long-Term Outcome in Esophageal Cancer Patients. *World J Gastroenterol.* 2014;38:2652–61.
138. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Mason R, Lagergren J. Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:555–61.
139. Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugasawa H, Hiraki S, Sakamoto N, et al. Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. *Ann Surg.* 2009;16:311–8.
140. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Hasegawa S, Yamada T, Tsuchida K. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence. *Gastric Cancer.* 2014;18:368–74.
141. Bartlett E, Roses R, Kelz R, Drebin, JFraker D, Karakousis G. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery.* 2014;156:298–304.
142. Pacelli F, Rosa F, Marrelli D, Pedrazzani C, Bossola M, Zoccali M, et al. Do Perioperative Blood Transfusions Influence Prognosis of Gastric Cancer Patients? Analysis of 927 Patients and Interactions with Splenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1615–23.
143. Zhou HY, Yi W, Wang J, Zhang J, Wang WJ, Hu ZQ. Association of perioperative allogeneic blood transfusions and prognosis of patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Am J Surg.* 2014;208:80–7.
144. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang A, Darling G, Benoit D'Journo X, et al.

- International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262:286–94.
145. Allum W, Osorio J. El proyecto EURECCA para el cáncer gastroesofágico. *Cir Esp.* 2016;94:255–6.
 146. Martin L, Lagergren J, Lindblad M, Rouvelas I, Lagergren P. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. *Br J Surg.* 2007;94:1496–500.
 147. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J, Griffith J, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg.* 1998;22:1048–55.
 148. Bradley EL, Isaacs J, Hersh T, Davidson ED, Millikan W. Nutritional Consequences of Total Gastrectomy. *Ann Surg.* 1975;4:415–29.
 149. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol.* 2012;30:3665–74.
 150. Stava C, Jimenez C, Hu M, Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv Pract.* 2009;3:75–89.
 151. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1061–5.
 152. Bernstein C, Leslie W, Leboff M. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795–841.
 153. Heiskanen JT, Oger HK, Ak Onen M, Parviainen MT, Lamberg-Allardt C, Alhava E. Bone Mineral Metabolism After Total Gastrectomy. *Bone.* 2001;28:123–7.
 154. Ricci T, Chowdhury H, Heymsfield S, Stahl T, Pierson R, Shapses S. Calcium Supplementation Suppresses Bone Turnover During Weight Reduction in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1045–50.
 155. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Orav E, Staehelin H, Meyer O, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline A Randomized Clinical Trial. *JAMA Int Med.* 2016;176:175–83.

● ● ● ● ● **IX. APÉNDICE**



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente



EORTC QLQ – STO22

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor Indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la última semana:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido algún problema al comer alimentos sólidos?	1	2	3	4
32. ¿Ha tenido algún problema al comer alimentos licuados o blandos?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido algún problema al beber líquidos?	1	2	3	4
34. ¿Ha sentido molestias mientras comía?	1	2	3	4
35. ¿Ha sentido dolor en la zona del estómago?	1	2	3	4
36. ¿Ha sentido molestias en la zona del estómago?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido sensación de hinchazón en el abdomen?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido problemas de subida de acidez o bilis a su boca?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido indigestión con acidez o ardor de estómago?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido dificultad al eructar?	1	2	3	4
41. ¿Se ha sentido saciado(a) al poco tiempo de comenzar a comer?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido dificultad al disfrutar de sus comidas?	1	2	3	4
43. ¿Tardó mucho tiempo en acabar de comer?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido la boca seca?	1	2	3	4
45. ¿Le saben la comida y la bebida diferente de lo normal?	1	2	3	4
46. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de otras personas?	1	2	3	4
47. ¿Ha pensado en su enfermedad?	1	2	3	4
48. ¿Se ha preocupado por tener un peso demasiado bajo?	1	2	3	4
49. ¿Se ha sentido menos atractivo/a físicamente como consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
50. ¿Ha estado preocupado por su salud futura?	1	2	3	4
51. ¿Se le cayó algo de pelo?	1	2	3	4
52. Conteste a esta pregunta solo si le cayó algo de pelo: ¿Se sintió preocupado por la caída del pelo?	1	2	3	4

