

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**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>

**Calidad de la cirugía en el tratamiento del cáncer  
gástrico: estrategias para mejorar los resultados  
quirúrgicos y la supervivencia del paciente**

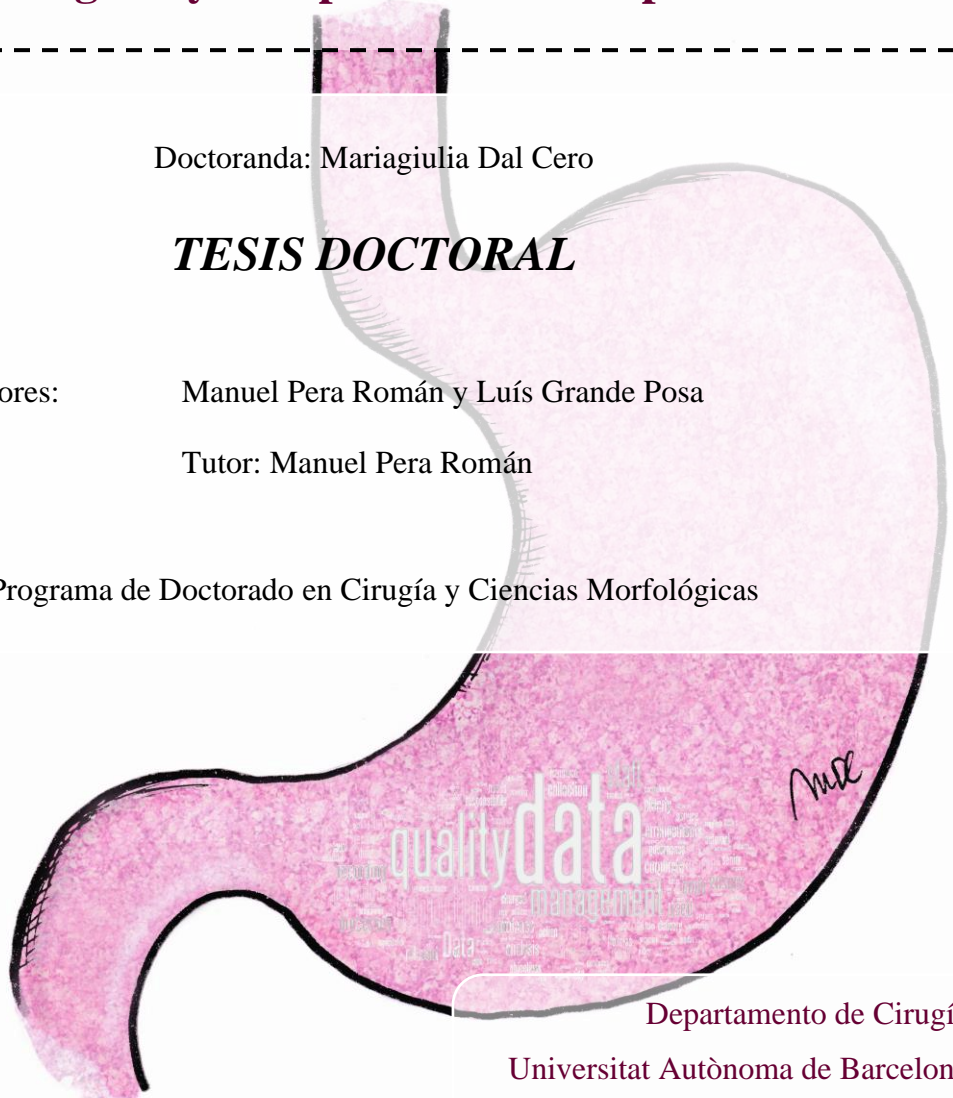
Doctoranda: Mariagiulia Dal Cero

***TESIS DOCTORAL***

Directores: Manuel Pera Román y Luís Grande Posa

Tutor: Manuel Pera Román

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas



Departamento de Cirugía  
Universitat Autònoma de Barcelona

2024





***TESIS DOCTORAL***

**Calidad de la cirugía en el tratamiento del cáncer gástrico:  
estrategias para mejorar los resultados quirúrgicos y la  
supervivencia del paciente**

Doctoranda: Mariagiulia Dal Cero

Directores: Manuel Pera Román y Luís Grande Posa

Tutor: Manuel Pera Román

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas e instituciones que han contribuido de una manera u otra a la realización de esta tesis, sin cuyo apoyo no hubiera sido posible llevarla a cabo.

En primer lugar, a los profesores Manuel Pera y Luis Grande, directores de esta tesis, por su inestimable orientación, dedicación y confianza. Sus valiosos comentarios y continuo apoyo han sido esenciales tanto para el inicio como para la culminación de este trabajo.

Agradezco también al profesor Giovanni de Manzoni y a la profesora Maria Bencivenga por la oportunidad continua de enriquecer mis conocimientos en cáncer gástrico. Su colaboración constante durante mi estancia en la Universidad Autónoma de Barcelona ha sido fundamental para mi formación y desarrollo en este campo.

Quisiera expresar mi gratitud a Marta Gimeno, Marta Román, Joan Gibert, Lorena Torroni y al profesor Giuseppe Verlato por la ayuda con las bases de datos y el análisis estadístico, aspectos clave para el desarrollo de este trabajo.

A todos los miembros del Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico, del Grupo GASTRODATA y del Grupo Europeo de Estudio de los Tumores Gástricos Pobremente Cohesivos, que han colaborado de manera directa o indirecta en este proyecto, les debo un especial reconocimiento por sus contribuciones, que han sido fundamentales para su desarrollo.

A mis compañeros del Hospital de Feltre, quienes me apoyaron constantemente. De manera muy especial, al Doctor Mauro Dal Soler, por sus profundos conocimientos en las técnicas quirúrgicas, que fueron de gran inspiración y contribuyeron significativamente a mi crecimiento profesional durante estos años.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.



## **ABREVIACIONES**

ACS – American College of Surgeons

ASA – American Society of Anesthesiologists

AUC – Area Under Curve

AUPRC – Area Under the Precision-Recall Curve

CCI – Comprehensive Complication Index

DECV – Danish Esophagus, Cardia and Stomach Neoplasm Database

DM – Data Manager

DRG – Diagnosis Related Group

DUCA – Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit

ECCG – Esophageal Complications Consensus Group

ECCO – European CanCer Organisation

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EGCCG – European Gastrectomy Complications Consensus Group

ESSO – European Society of Surgical Oncology

EURECCA – European Registration of Cancer Care

FREGAT – French Research in Esophageal and Gastric Tumors

FTR – Failure to Rescue

GAND – Gastric Network Database

GCCG – Gastrectomy Complications Consensus Group

HDGC – Cáncer gástrico difuso hereditario

HR – Hazard Ratio

HRRP – Hospital Readmission Reduction Program



IA – Inteligencia Artificial

IC 95% – Intervalo de confianza del 95%

IESG – International Esodata Study Group

IGCA – International Gastric Cancer Association

IMC – Índice de masa corporal

MeSH – Medical Subject Headings

ML – Machine Learning

NCRI – National Cancer Registry Ireland

NOGCA – National Oesophagogastric Cancer Audit

NREV – National Register for Esophageal and Gastric Cancer

NSQIP – National Surgical Quality Improvement Program

OMS – Organización Mundial de Salud

OR – Odds Ratio

PC NOS – PC not-otherwise specified

PC NOS/SRC – PC not-otherwise specified with SRC component

PDA – Poorly Differentiated Adenocarcinoma

PRESTO – Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours in Ontario

R0 – Resección microscópica radical

SEEGCR – Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry

SRCC – Signet Ring Cell Carcinoma

TO – Textbook Outcome

VPP – Valor predictivo positivo

VPN – Valor predictivo negativo





# ÍNDICE

RESUMEN.....	13
SUMMARY .....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Registros en la cirugía del cáncer esofagogástrico .....	21
1.2 Proyecto Europeo EURECCA.....	25
1.3 Registro Español EURECCA del cáncer esofagogástrico.....	25
1.4 Auditoría de los datos .....	30
1.5 Indicadores de calidad .....	31
1.5.1 Mortalidad a los 30 y 90 días.....	31
1.5.2 Complicaciones .....	31
1.5.3 Readmisiones.....	32
1.5.4 Failure to Rescue .....	34
1.5.5 Textbook outcome .....	34
1.6 Modelos predictivos y su validación .....	35
1.7 Colaboraciones internacionales en el ámbito de la cirugía del cáncer gástrico .....	37
2. HIPÓTESIS .....	41
3. OBJETIVOS.....	45
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES .....	49
4.1 Aclaraciones con respecto a la metodología.....	49
4.2 Artículo 1.....	51
4.3 Artículo 2.....	59

4.4 Artículo 3 .....	67
4.5 Artículo 4 .....	81
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS .....	107
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN .....	111
6.1 Discusión de la auditoría del registro SEEGCR .....	111
6.2 Discusión del análisis del “ <i>textbook outcome</i> ” en el registro SEEGCR .....	112
6.3 Discusión de la validación externa de un modelo predictivo de mortalidad a los 90 días mediante inteligencia artificial .....	114
6.4 Revisión sistemática y metaanálisis sobre los SRCC .....	115
6.5 Puntos fuertes y limitaciones .....	116
7. CONCLUSIONES .....	123
8. LÍNEAS FUTURAS .....	127
9. BIBLIOGRAFÍA .....	131

## **RESUMEN/SUMMARY**



## RESUMEN

**Introducción:** Para mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico es crucial contar con datos completos y fiables que permitan evaluar la calidad quirúrgica y comparar los resultados entre hospitales. Los registros clínicos juegan un papel fundamental en este proceso, ya que permiten monitorizar, comparar y establecer patrones de referencia en busca de la "excelencia clínica". El SEEGCR es un registro poblacional que incluye 84 hospitales públicos de 10 comunidades autónomas y abarca una población de más de 25 millones de personas. Hasta la fecha se han registrado más de 7500 pacientes. El objetivo de esta tesis es evaluar la calidad de la cirugía del cáncer esofagogástrico en el registro SEEGCR verificando las tasas de integridad de los casos y exactitud de los datos y analizando el "*textbook outcome*". Asimismo, llevar a cabo una validación externa de un modelo de predicción del riesgo de mortalidad a los 90 días desarrollado a través de inteligencia artificial y finalmente investigar el uso de las clasificaciones del carcinoma gástrico con células en anillo de sello a través de una revisión exhaustiva de la literatura y metaanálisis.

**Métodos:** Para los dos primeros estudios, se utilizaron datos del SEEGCR. En la auditoría se evaluó la integridad de los casos y la exactitud de los datos. En el segundo estudio se evaluó el cumplimiento de un resultado quirúrgico ideal ("*textbook outcome*"). Además, se validó externamente un modelo predictivo basado en inteligencia artificial para predecir el riesgo de mortalidad a los 90 días tras gastrectomía con intención curativa por cáncer gástrico, a través de una colaboración con el Registro Europeo GASTRODATA. Paralelamente, se realizó una revisión de la literatura y un metanálisis sobre el subtipo SRCC de cáncer gástrico.

**Resultados:** La auditoría reveló una integridad de los casos y exactitud de los datos del 97% y 95%, respectivamente. El "*textbook outcome*" se alcanzó en el 41,1% de los pacientes. La supervivencia global en los pacientes que lograron



un “*textbook outcome*” fue significativamente mayor en comparación con los que no lo obtuvieron. En el análisis multivariante se demostró que los factores independientes para no alcanzar el “*textbook outcome*” eran la edad  $\geq 65$  años, un CCI  $\geq 3$ , la quimiorradioterapia neoadyuvante, la resección multivisceral y la cirugía en un hospital comunitario. Los valores del AUC para las cohortes de desarrollo y validación externa fueron de 0,844 y 0,716, respectivamente, lo que indicó una reducción del rendimiento del 11,3%. El pronóstico de los SRCC en términos de metástasis ganglionares, invasión linfovascular y supervivencia fue mejor en estadios precoces en comparación con otros histotipos, sin diferencias significativas en estadios localmente avanzados, pero con un pronóstico peor en pacientes metastásicos.

**Conclusiones:** La auditoría confirmó que los datos del SEEGCR son fiables, con altos índices de integridad y exactitud. Casi la mitad de los pacientes del registro obtuvieron resultados quirúrgicos ideales que se relacionan con una supervivencia más larga. El algoritmo de inteligencia artificial del SEEGCR para predecir el riesgo de mortalidad a los 90 días mostró un rendimiento del 11,3% inferior en el estudio de validación externa a nivel europeo, manteniendo, sin embargo, su utilidad para evaluar la evolución postoperatoria en esta población. Los resultados contradictorios en la literatura sobre el SRCC podrían atribuirse a la falta de estandarización en su definición.

## SUMMARY

**Introduction:** To improve the care of patients with gastric cancer, it is crucial to have complete and reliable data that allows for the evaluation of surgical quality and the comparison of outcomes between hospitals. Clinical registries play a key role in this process by enabling monitoring, comparison, and the establishment of reference patterns in the pursuit of "clinical excellence." The SEEGCR involves 84 public hospitals across 10 autonomous communities, covering a population of over 25 million people and registering more than 7.500 patients. The objective of this thesis is to evaluate the quality of esophagogastric cancer surgery in the SEEGCR registry by verifying data integrity and accuracy rates and analyzing the "textbook outcome". Also, to carry out an external validation of a model for predicting the risk of mortality at 90 days developed through artificial intelligence and, finally, to investigate the use of signet ring cell gastric carcinoma classifications through a comprehensive literature review and meta-analysis.

**Methods:** For the first two studies, data were collected from SEEGCR. The audit assessed the integrity and accuracy of the data, as well as a "textbook outcome". Additionally, an externally validated predictive model, based on artificial intelligence, was used to estimate the 90-day mortality risk after curative-intent surgery for gastric cancer, in collaboration with the European registry GASTRODATA. Simultaneously, a literature review and meta-analysis on the SRCC subtype were conducted.

**Results:** The audit demonstrated high data integrity and accuracy, with rates of 97% and 95%, respectively. The "textbook outcome" was achieved in 41,1% of patients. Overall survival in patients who achieved a "textbook outcome" was significantly higher compared to those who did not. The multivariate analysis showed that age  $\geq 65$ , CCI  $\geq 3$ , neoadjuvant chemoradiotherapy, multivisceral resection and surgery in a community hospital were independent factors for not reaching the "textbook outcome". The area under the curve (AUC) values for

the development and external validation cohorts were 0.844 and 0.716, respectively, indicating a performance reduction of 11,3%. The prognosis for SRCC in terms of lymph node metastasis, lymphovascular invasion, and survival was better in early-stage SRCC compared to other histotypes, with no significant differences in locally advanced stages but worse outcomes in metastatic patients.

**Conclusions:** The audit confirmed that SEEGCR data is reliable, with high levels of completeness and accuracy. Almost half of the patients on the registry had a “textbook outcome” and that is related to longer survival. The SEEGCR artificial intelligence-based algorithm for predicting mortality risk at 90 days showed a performance of 11.3% lower in the external validation study at European level, still useful to evaluate the postsurgical clinical outcome in this population. The contradictory results in the literature on CCRS could be attributed to the lack of standardization in its definition

## **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

Pese a un notable descenso en su incidencia en los últimos años, el cáncer gástrico sigue siendo en Europa el duodécimo cáncer más frecuente y la octava causa de muerte por cáncer. En 2022, 74.580 pacientes fueron diagnosticados de cáncer gástrico en Europa, con una incidencia de 15,4/100.000/año (1).

La intervención quirúrgica, dentro de un planteamiento multimodal en muchos casos, sigue siendo la principal opción potencialmente curativa para los pacientes con cáncer gástrico (2). Se trata de un procedimiento quirúrgico que en el mundo occidental todavía se asocia con altas tasas de morbilidad grave (17,9% en Europa, 23,6% en Estados Unidos) y mortalidad a los 30 días (4,3% en Europa, 4,1% en Estados Unidos) (3, 4). En Asia, los resultados son globalmente mejores que en Occidente con una tasa de morbilidad grave de 11,5-18,3% y una mortalidad a los 30 días de 0,5-0,9% (5, 6).

Sin embargo, esta cirugía puede asociarse con resultados óptimos en pacientes “*benchmark*”, pacientes de referencia que describen el mejor resultado posible en condiciones ideales y que se definieron como pacientes de 18 a 65 años, con un ASA grado II, un ECOG 1, un IMC entre 18 y 30 kg/m<sup>2</sup>, y sin comorbilidades significativas. El análisis de los resultados quirúrgicos de estos pacientes de referencia en centros de gran experiencia a nivel mundial resultó en una tasa de morbilidad grave del 7,5% y una tasa de mortalidad a 30 y 90 días del 0,3% y el 0,5%, respectivamente (7). Asimismo, en el estudio, se definieron valores de referencia después de la gastrectomía, que indican los mejores resultados alcanzables para varios indicadores de resultado quirúrgico (estancia hospitalaria, resección R0, número de los ganglios linfáticos extirpados, transfusión de sangre, intensificación del tratamiento, reintervención, readmisión, complicaciones globales, complicaciones graves, CCI, mortalidad a 30 y 90 días). Los valores de referencia se validaron en el subgrupo de pacientes de referencia, en pacientes de más de 65 años, en pacientes con comorbilidades mayores demostrando que los valores se

encontraban dentro de los límites de referencia también en pacientes subóptimos, excepto en tasas ligeramente elevadas de complicaciones generales y principales, lo que indica que se pueden lograr resultados aceptables en centros de volumen, incluso para estos pacientes. Los valores muestran considerables diferencias regionales y es evidente que, dadas las mayores tasas de comorbilidad, estadios tumorales más avanzados, y las diferencias en el número de casos y la centralización, no se pueden esperar los mismos resultados en centros europeos/americanos en comparación con centros de alto volumen oriental. Por consiguiente, se recomienda la aplicación de los respectivos parámetros regionales como medida realista y alcanzable de los resultados (7).

Para mejorar la atención a los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de estómago debemos, por tanto, acercarnos a estos resultados ideales. Por eso, es imprescindible disponer de un conocimiento claro de lo que está ocurriendo realmente en los hospitales donde se realizan estos procedimientos, y evaluar los resultados e indicadores de calidad quirúrgica (8).

Tener datos completos y fiables es fundamental para comparar estos resultados entre distintos hospitales, regiones o países, y así identificar posibles áreas de mejora. Por ello, se ha impulsado el desarrollo de registros y la utilización de bases de datos administrativas (9).

Las bases de datos administrativas han sido la de la fuente principal para la investigación y mejora de la calidad. A pesar de ello, los datos administrativos dependen de la precisión de la codificación de diagnósticos y procedimientos (códigos *ICD-9* o *ICD-10*), y, en general, presentan inexactitudes y limitaciones, como la pérdida de la granularidad de la información clínica. A diferencia de las bases de datos administrativas, los registros son más difíciles de implementar, pero ofrecen datos clínicos más específicos sobre todo en relación con aspectos técnicos de la cirugía, complicaciones, reingresos o seguimiento (9-11).

Entre los beneficios que proporcionan este tipo de registros se encuentran los siguientes:

- Monitorizar los resultados de los distintos hospitales;
- Comparar los resultados respecto a otros hospitales o al global del registro (*“feedback”*); (3)
- Establecer patrones de referencia;
- Identificar los mejores resultados, que posteriormente puedan permitir aproximarse a la “excelencia clínica” mediante un proceso de *“benchmarking”* (3, 7).

## **1.1 Registros en la cirugía del cáncer esofagogástrico**

A lo largo de los años, los registros de cirugía del cáncer esofagogástrico se han ido desarrollando en varios países europeos. En la actualidad, existen registros poblacionales, es decir, que recogen la información de todos los pacientes de una determinada área geográfica, y registros creados para estudios específicos que pueden no recoger la información de todos los pacientes.

Entre los registros poblacionales, unos cuantos son nacionales, ya que recogen información de todos los pacientes operados en un determinado país. El primer registro poblacional nacional fue el registro japonés creado en 1963 (12), seguido del registro de Irlanda -NCRI-, creado en 1994 (13), Dinamarca -DECV-, creado en 2003 (14), Suecia -NREV- (15) e Inglaterra y Gales -NOGCA-, creados en 2006 (16) y Países Bajos -DUCA-, creado en 2011 (17). Otros registros poblacionales son regionales, es decir, recogen datos de todos los pacientes de una sola región, como el registro PRESTO de Ontario-Canadá (18), o de varias regiones, como el registro español SEEGCR, que en la actualidad abarca 10 comunidades autónomas españolas (19). Los registros de NCRI, NREV, DECV, NOGCA, PRESTO recogen información de todos los



pacientes diagnosticados de cáncer de esófago y estómago, los registros DUCA y SEEGCR solo incluyen pacientes sometidos a resección quirúrgica con pretensión curativa y el registro japonés a pacientes sometidos a resección quirúrgica o endoscópica (**Tabla 1**).

Los registros que no son poblacionales recogen solo información de un grupo limitado de hospitales, cuya participación es voluntaria, como el registro francés FREGAT (20) que incluye desde el 2010 a todos los pacientes diagnosticados y tratados de cáncer esofagogástrico en 38 hospitales universitarios franceses. Registros similares son el italiano GAND (21) o el registro clínico de Estados Unidos -ACS-NSQIP-. Este último es multiinstitucional, y recoge desde 1991 datos perioperatorios de más de 500 centros académicos y comunitarios de bajo y alto volumen de Estados Unidos y Canadá (22, 23).

Asimismo, hay registros colaborativos desarrollados para estudios específicos, centrados, por ejemplo, en las complicaciones postoperatorias como el GASTRODATA (24) y el IESG (International Esodata Study Group) (25). El GASTRODATA fue creado a partir de la cooperación entre expertos europeos dentro del Capítulo Europeo de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico (European Chapter of IGCA). Inicialmente, un Grupo de Consenso sobre las Complicaciones después de Gastrectomía (EGCCG: European Gastrectomy Complications Consensus Group), desarrolló una lista estandarizada que comprende 27 complicaciones perioperatorias que son actualmente consideradas como referencia (26). Con el fin de evaluar la incidencia y la importancia de estas complicaciones, finalmente se creó el registro GASTRODATA con la participación de 27 centros en 11 países europeos (27). De la misma manera, el IESG, con la participación de más de 80 centros a nivel internacional ha utilizado su registro para analizar las complicaciones después de la cirugía por cáncer de esófago (28) según las recomendaciones del Esophageal Complications Consensus Group (ECCG) (29).

**Tabla 1. Registros poblacionales**

Variable	Japón	Irlanda	Ontario	Dinamarca	Suecia	Inglaterra-Gales	Países Bajos	España
<b>Nombre oficial</b>	National Gastric Cancer Registry, incorporado en el National Clinical Database en 2011	National Cancer Registry Ireland	Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours in Ontario, PRESTO	Danish Esophagus, Cardia and Stomach Neoplasm Database, DECV	National Register for Esophageal and Gastric Cancer, NREV	National Oesophagogastric Cancer Audit, NOGCA	Dutch Upper Gastrointestinal Cancer, Audit DUCA	Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry, SEEGCR
<b>Inicio</b>	1963	1994	2002	2003	2006	2006	2011	2014
<b>Tipo de registro</b>	Clinical quality database	Clinical quality database	Clinical quality database from administrative data sets	Clinical quality database	Clinical quality database	Clinical quality database	Clinical quality database	Clinical quality database
<b>Tipo de hospital</b>	NA	Públicos y privados	Público	Público	Públicos y privados	Público	Público	Público
<b>Tipo de tratamiento</b>	Solo quirúrgicos/endos cópicos (Resecados)	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	Solo quirúrgicos (intención de resección)	Solo quirúrgicos (Resecados)
<b>Obligatorio</b>	NO ( $\geq 95\%$ )	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO
<b>Tipo de regulación</b>	NA	Gobierno	NA	Gobierno	Gobierno	Agencia externa por encargo del National Health Service	Dutch Society of Surgeons	NO
<b>Financiación</b>	Japan Surgical Society	Gobierno	NA	Gobierno	Gobierno	Gobierno a través del Healthcare Quality Improvement Partnership	Compañías de seguros/ gobierno	NO

<b>Centralización</b>	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO
<b>Conectado a otros registros</b>	National Clinical Database	National Cancer Registry Ireland	Ontario Cancer Registry	Danish Cancer Registry, National Patient Register, National Register of Pathology y National Cause of Death Register	Swedish Cancer Registry	Hospital Episode Statistics (HES), Office of National Statistics (ONG), RTDS (National radiotherapy dataset), NCRAS (National Cancer Registration and Analysis Service Dataset)	NO	NO
<b>Auditoria</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>¿Quién hace la auditoría?</b>	Enfermeros o data manager	NA	Médicos para informes de AP	Cirujanos	Monitorización continua por “data managers” en los 6 centros de cáncer regionales. Adicionalmente, auditoria formal por auditores independientes	Los datos registrados por los hospitales (cirujanos o “data managers”) son cruzados con otras bases de datos y se contacta de nuevo con los hospitales para verificación	Auditores externos independientes del hospital y del DUCA	Cirujanos que forman parte del SEEGCR
<b>Feedback</b>	Informe anual con análisis	Informe anual con análisis y recomendaciones	NO	Informe anual con análisis y recomendaciones	SI	Informe completo anual e informes preliminares cada 4 meses	Informe anual, pero se pueden consultar los datos cada día	Informe cada 3 años

## **1.2 Proyecto Europeo EURECCA**

En 2007, las sociedades oncológicas ECCO (European CanCer Organisation) y ESSO (European Society of Surgical Oncology) iniciaron el programa EURECCA (EUropean REGistration of Cancer CAre), un proyecto europeo para mejorar la atención de los pacientes con cáncer (30). Finalmente, en el año 2013, el proyecto se diferenció en 4 líneas de estudio diferentes, el proyecto EURECCA de cáncer de colon y recto, el de cáncer de mama, el del tracto gastrointestinal superior y el hepato-pancreato-biliar. La misión del proyecto EURECCA es lograr y garantizar una gestión multidisciplinaria del cáncer en Europa, accesible a todos los pacientes, mediante el desarrollo y apoyo de una estructura internacional que garantice la calidad (31).

El objetivo es construir una plataforma e infraestructura europea para cooperar con los registros o las estructuras de auditoría nacionales, ampliar la recogida de los datos sobre los resultados de los pacientes oncológicos. Proporcionando así una mejor información interna dentro de los mismos registros nacionales, análisis comparativos entre diferentes registros y una transparencia que puede conducir a mejoras en la atención del cáncer (31).

## **1.3 Registro Español EURECCA del cáncer esofagogástrico**

En España, la centralización de la cirugía del cáncer esofágico y gástrico se inició en Cataluña y Navarra, respectivamente en los años 2011 y 2012 y hasta la fecha en ninguna otra Comunidad Autónoma se ha desarrollado un proceso similar. En 2013, a propuesta del proyecto europeo EURECCA, se decidió crear un registro nacional español, denominado Registro Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico (SEEGCR). En 2022, el Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico y su Registro se constituyen como asociación científica sin ánimo de lucro, con reuniones bimensuales para la actualización del

registro, la organización de una jornada anual, la presentación de nuevos proyectos de investigación y la integración de nuevos centros. El comité científico del grupo, además de evaluar y supervisar la calidad científica de los proyectos de investigación, organiza también auditorias periódicas en cada una de las comunidades autónomas que forman parte del grupo.

En la actualidad, este registro recoge, de forma prospectiva, datos clínicos de todos los pacientes operados con intención curativa de cáncer de esófago, de la unión gastroesofágica y de estómago, en los 84 hospitales públicos de 10 comunidades autónomas (Cataluña, Navarra, País Vasco, La Rioja, Castilla-La Mancha, Baleares, Murcia, Andalucía, Asturias y Cantabria), que cubren una población de más de 25 millones de personas.

Para la introducción de los datos se dispone de un registro en línea seguro ([www.proyecto eurecca.com](http://www.proyecto eurecca.com)) que anonimiza los datos, con acceso mediante usuario y contraseña donde cada investigador accede a los datos de su propio hospital. Cada caso contiene un total de 116 variables que recogen información de 4 categorías distintas (**Tabla 2**).

Forman parte de estas variables los ítems propuestos por de Steur y cols. en 2014, a partir de las variables que ya se recogían en varios registros europeos (30). Además, las definiciones de las variables relacionadas con las complicaciones siguen las recomendaciones del European Gastrectomy Complications Consensus Group (EGCCG) para la gastrectomía (26) y del Esophageal Complications Consensus Group (ECCG) para la esofagectomía (29), y son clasificadas según la clasificación Clavien-Dindo (32).

Fruto del trabajo de todos los investigadores que participan en el registro, en la actualidad se dispone de información de más de 7500 pacientes intervenidos desde el 2014. Esta información ha permitido el desarrollo de varios proyectos de investigación con 11 publicaciones en el momento actual (33-43) y varios otros proyectos en marcha que puedan dar respuesta a determinados problemas clínicos.

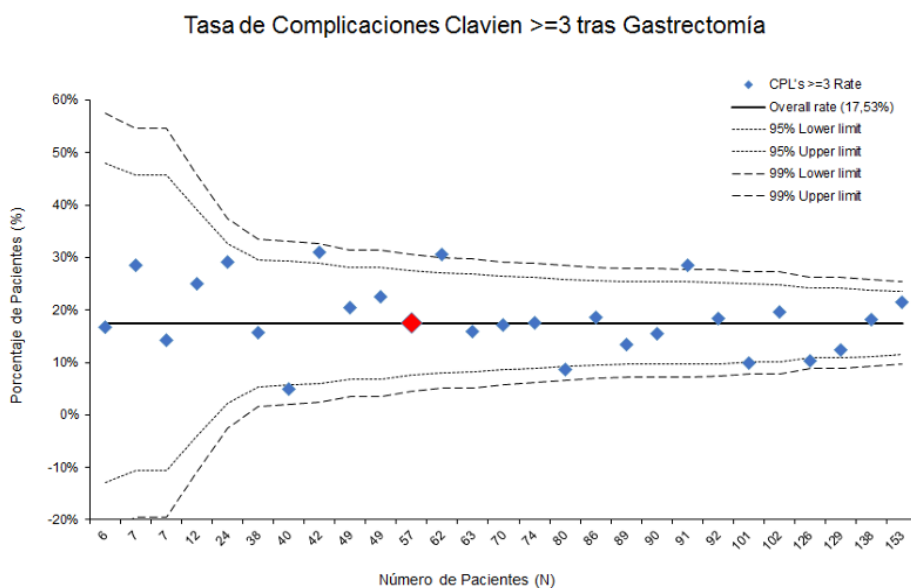
**Tabla 2. Variables del registro SEEGCR**

<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</b>	Datos del paciente	Sexo, edad, talla, peso, IMC
	Comorbilidades	Índice ASA, ECOG, Índice de Comorbilidad de Charlson
<b>PROCESO ASISTENCIAL PREOPERATORIO</b>	Diagnóstico y estudio de extensión	Fecha del diagnóstico, localización del tumor, cTNM, marcadores tumorales, pruebas preoperatorias realizadas, fecha del comité multidisciplinar de tumores
	Optimización preoperatoria	Hemoglobina al diagnóstico y en el preoperatorio y tratamiento de la optimización
	Tratamiento neoadyuvante	Tipo de tratamiento neoadyuvante realizado y número de ciclos completados
<b>CIRUGÍA E HISTOPATOLOGÍA</b>	Cirugía	Fecha de la cirugía y tipo de cirugía (tipo resección, de reconstrucción, tipo de anastomosis
	Histopatología	Localización del tumor, tipo de histología, grado de diferenciación, afectación del margen, pTNM, invasión perineural, invasión linfovascular, estatus HER2, respuesta patológica
<b>PERIODO POSTOPERATORIO</b>	Estancia hospitalaria y complicaciones	Fecha del alta hospitalaria, destino al alta, complicaciones (infecciosas, respiratorias, cardíacas, urológicas, gastrointestinales, ...Clavien-Dindo, CCI)
	Seguimiento	Tipo de tratamiento adyuvante, ciclos de tratamiento adyuvante completados, fecha de recidiva y tipo de recidiva, reingreso, fecha de último control, estado actualizado del paciente

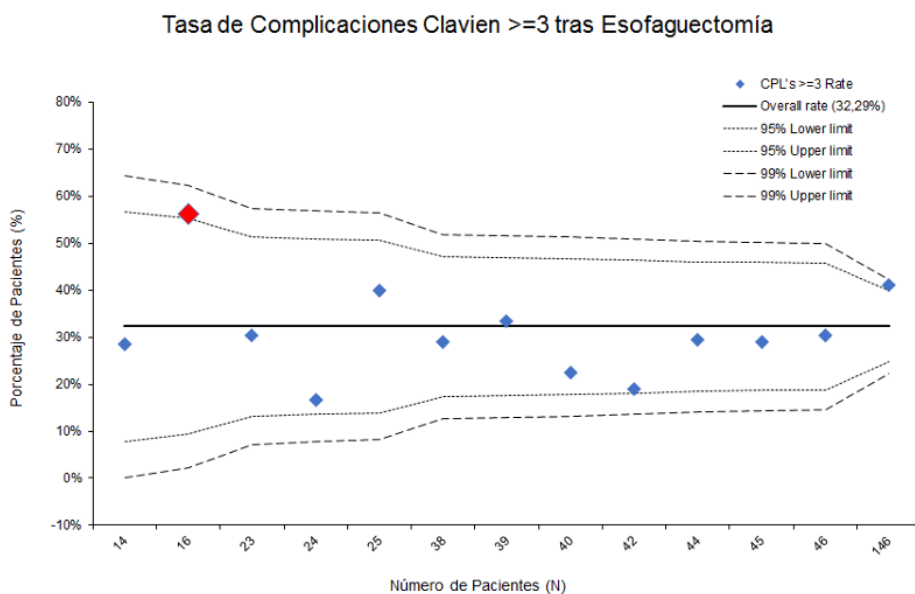
Otro de los objetivos fundamentales de este proyecto es proporcionar una monitorización periódica de los resultados de esta cirugía en cada uno de los centros. La monitorización de los resultados del registro, su comparación respecto a otros hospitales o al global del registro mediante el envío de “*feedback*”, el establecimiento de patrones de referencia y el proceso de “*benchmarking*”, iniciando programas de mejora específicos como se está haciendo en los Países Bajos con el DUCA (3) puede contribuir a identificar aspectos del proceso asistencial que pueden ser mejorados con la puesta en marcha de programas de intervención específicos y, de esta forma, reducir las tasas de morbilidad y mortalidad (41).

El envío de los “*feedbacks*” a los hospitales se puede realizar de diversas formas, entre las que destacan la información interactiva on-line de cada centro y su comparación con los de la totalidad del registro (a través de la página web), o bien, mediante reportes periódicos a los centros con tablas, gráficos tipo “*funnel plots*” o curvas de supervivencia, entre otras.

Las representaciones mediante “*funnel plots*” son gráficos que muestran la variabilidad en los resultados e indicadores de calidad entre hospitales mediante una nube de puntos (cada punto representa un centro) y se utiliza como ayuda visual para detectar sesgos o heterogeneidad, permitiendo la identificación de valores atípicos (**Figura 1, Figura 2**). Es obvio que, si un resultado se desvía respecto al promedio global y, especialmente, si se encuentra fuera de los intervalos de confianza se deberían revisar los protocolos de actuación.



**Figura 1. Tasa de complicaciones Clavien-Dindo  $\geq$  III tras gastrectomía**



**Figura 2. Tasa de complicaciones Clavien-Dindo  $\geq$  III tras esofagectomía**



## 1.4 Auditoría de los datos

El valor de un registro y su capacidad para ser utilizado en la monitorización de la calidad asistencial o como fuente para proyectos de investigación dependerá en gran medida de la calidad de los datos recogidos y de los mecanismos de control establecidos para conseguir y mantener esa calidad. Verificar y validar los datos recogidos es crucial para poderlos analizar (44, 45). En relación con el cáncer esofagogástrico, en todos los registros poblacionales (**Tabla 1**), existen auditorías periódicas de datos. Las auditorías proporcionan un medio para identificar las deficiencias en la práctica clínica, para evaluar sus tendencias y proporcionar una retroalimentación constructiva para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

La metodología para la evaluación de la calidad de los datos se centra en tres aspectos fundamentales:

- **Comparabilidad** (“*comparability*”): permite que los datos, mediante una estandarización, puedan ser evaluados en relación con otros registros similares. La codificación de las variables y las definiciones, deben seguir directrices nacionales o internacionales ampliamente reconocidas.
- **Integridad** (“*completeness*”): asegura que toda la información necesaria esté presente, todos los pacientes tratados en cada hospital tienen que ser incluidos en el registro, lo cual es crucial para obtener una visión global y para evitar sesgos debidos a datos faltantes.
- **Exactitud** (“*accuracy*”): garantiza que los datos recogidos reflejen fielmente los que constan en la historia clínica del paciente, lo cual es esencial para la confiabilidad del registro.

Sin estos tres elementos, la calidad de los registros se vería comprometida, afectando negativamente la capacidad para realizar análisis precisos y decisiones informadas (45).

El análisis de los datos incluidos en el SEEGCR es fundamental para verificar su exactitud y para alinearse con los estándares europeos e internacionales.

## **1.5 Indicadores de calidad**

Históricamente, el énfasis en la calidad de la cirugía del cáncer gástrico se ha centrado en los elementos técnicos de la cirugía como son los márgenes de resección, una linfadenectomía regional adecuada (46) o en otras variables simples como el volumen quirúrgico y la mortalidad a los 30 días (47). Sin embargo, en los últimos años, se ha empezado a dar valor a otras variables como la mortalidad a los 90 días, la tasa de complicaciones globales y graves, la tasa de reingreso, el “*failure to rescue*”, y, a medida que se ha ido disponiendo de más información en los registros y más facilidad en el proceso de datos, han surgido nuevos indicadores de calidad complejos como el “*textbook outcome*”.

### **1.5.1 Mortalidad a los 30 y 90 días**

Dos estudios occidentales recientes, basados respectivamente en la Base de Datos Nacional sobre el Cáncer en los Estados Unidos (National Cancer Database) y en el registro GASTRODATA en Europa, mostraron que la mortalidad relacionada con la gastrectomía aumenta de 3,5% y 3,6% a los 30 días hasta 6,7% y 4,5% a los 90 días (27, 48). De hecho, la mortalidad a los 90 días emerge como una nueva medida de calidad asistencial que refleja mejor el resultado a corto plazo de la cirugía digestiva compleja, por lo que se ha convertido en una nueva medida de referencia (49).

### **1.5.2 Complicaciones**

El método más utilizado para la clasificación de las complicaciones quirúrgicas fue creado en 1992 y modificado en 2004, conocido universalmente como

clasificación de Clavien-Dindo. La clasificación se compone de 5 grados y desde el grado III se identifican las complicaciones graves (50). En 2013 Slankamenac et al criticó este método por el hecho de tener en cuenta solo la complicación más grave que sufría el paciente, ignorando así los eventos menos graves, razón por la cual creó el índice de complicaciones globales (CCI - Comprehensive Complication Index), una combinación de las complicaciones según la gravedad en una puntuación única de 0 a 100 (50).

Durante los últimos años, se han estandarizado las definiciones y la descripción de las complicaciones postoperatorias en cirugía del cáncer gástrico utilizando las definiciones establecidas por el Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG). Del mismo modo, se han desarrollado registros multicéntricos internacionales, como el GASTRODATA, con el objetivo de establecer resultados de referencia procedentes de centros de excelencia (26).

Los datos más relevantes del Registro GASTRODATA, que incluyó 1349 pacientes de 11 países diferentes, fueron las tasas de morbilidad y mortalidad. La tasa de morbilidad, es decir, de pacientes que padecieron al menos una complicación, fue del 29,8% (el 62,9% de las complicaciones eran graves con un grado Clavien-Dindo III o superior) con un CCI de 26,2 (27). El mismo análisis en el DUCA mostró una tasa de complicación del 28,5% (el 57,5% de las complicaciones eran graves con un grado Clavien-Dindo III o superior) con un CCI de 33,5 (51).

### **1.5.3 Readmisiones**

El reingreso hospitalario, casi siempre evaluado en los 30 primeros días después de una intervención quirúrgica, es un indicador de calidad asistencial y se asocia con un incremento de los costes hospitalarios (52). Se estima que alrededor del 30% de los reingresos quirúrgicos se pueden prevenir mejorando la atención al paciente y la planificación del alta, con un ahorro en estos costes (53). Pese a ello, el reingreso no es un parámetro que se incluye de forma

habitual cuando se describen los resultados de la cirugía, excepto en los Estados Unidos gracias el impulso del Hospital Readmission Reduction Program (HRRP) (54).

Además de escasos, los datos disponibles sobre el reingreso hospitalario después de la cirugía del cáncer gástrico son heterogéneos. Un metaanálisis reciente que incluyó 3 estudios de Estados Unidos y 6 de Asia describió una incidencia de reingresos del 8% a los 30 días tras gastrectomía, menor en los estudios asiáticos (3,9%) que en los de Estados Unidos (15,3%) (55). Por otra parte, las publicaciones suelen evaluar los reingresos a los 30 días, un corto período pueda subestimar su verdadera incidencia; de hecho, la tasa de readmisión a 90 días casi duplica la de 30 días, desde el 3,6% hasta el 7,2% en un estudio asiático (56) y desde el 15,7% hasta el 24,2% en un estudio de Estados Unidos (57).

Una de las causas más importantes de reingreso después de la cirugía de cáncer gástrico es el mantenimiento del estado nutricional (55), un factor clave en el que se puede centrar la atención para mejorar el estado de los pacientes, permitiendo así una reducción de reingresos prevenibles y un ahorro de los costes (56).

Otro asunto para tener en cuenta es que los datos provenientes de Estados Unidos se basan en datos de facturación de seguros y en los Diagnosis Related Group (DRG), que proporcionan un cuadro clínico incompleto, no ajustado por la gravedad de la enfermedad (58, 59). En Europa, a pesar de la existencia de registros poblacionales de cirugía esofagogástrica de calidad (DUCA, NOGCA, DECV, NREV), los datos sobre reingresos en cirugía de cáncer gástrico son pocos y no existen estudios centrados sobre las causas y los reingresos a largo plazo (3).

#### **1.5.4 Failure to Rescue**

El “*Failure to Rescue*” (FTR), entendido como la incapacidad para rescatar al paciente tras sufrir una complicación, se ha utilizado como marcador de calidad asistencial de un hospital y varios estudios se han centrado en su impacto en la cirugía oncológica. Se ha demostrado que centros con alto volumen, a pesar de tener porcentajes de complicaciones similares a la de centros con medio o bajo volumen, tienen un “*failure to rescue*” inferior (60).

En un reciente análisis del DUCA, la gastrectomía por cáncer gástrico se asociaba con un mayor “*failure to rescue*” que otras cirugías oncológicas más complejas como la esofagectomía por cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (FTR 25% en la cirugía del cáncer de estómago vs 13% en la cirugía del cáncer de esófago) (61). Es muy probable que deficiencias estructurales o en el proceso asistencial del hospital sean responsables en gran medida del FTR (62).

En general, el reconocimiento precoz y el manejo eficaz de las complicaciones suelen tener un importante efecto en la prevención de la mortalidad postoperatoria. Esto es más evidente tras la cirugía del cáncer gástrico, donde la tasa de fragilidad de los pacientes es elevada, las reservas funcionales limitadas y es más manifiesto el deterioro tras la aparición de complicaciones. Tanto la mortalidad y morbilidad como la incapacidad de evitar la muerte tras la aparición de complicaciones representan importantes indicadores de calidad en la cirugía del cáncer esofagogástrico (60, 61).

#### **1.5.5 Textbook outcome**

En los últimos años, a medida que se ha ido disponiendo de más información en los registros y más capacidad en el proceso de datos, han surgido nuevos indicadores de calidad que complementan a los habituales. Uno de ellos ha adquirido especial relevancia por tratarse de un índice compuesto que incluye múltiples variables: el “*textbook outcome*” (63).

El “*Textbook Outcome*” (TO) o “resultado de libro” es una medida basada en el cumplimiento de unos diferentes parámetros de calidad que identifican un curso postoperatorio ideal. Inicialmente se diseñó para valorar los resultados de la cirugía en cáncer de colon (63), pero luego ha sido extrapolada a otros tipos de cirugía, entre ellas la cirugía del cáncer esofagogástrico (64, 65). La descripción original incluye 10 variables que se deben cumplir en su totalidad para considerar que se ha alcanzado el TO:

- una cirugía curativa al finalizar la intervención en opinión del cirujano;
- una cirugía con márgenes libres (R0);
- la obtención de  $\geq 15$  ganglios en la pieza de resección;
- la ausencia de complicaciones postoperatorias graves (definidas en este caso como Clavien-Dindo  $\geq$  II);
- no precisar una reintervención quirúrgica;
- no requerir reingreso en la unidad de cuidados intensivos;
- una estancia hospitalaria inferior a 21 días;
- no haber tenido mortalidad postoperatoria
- no reingresar en los 30 días postoperatorios.

El TO se ha propuesto como indicador para monitorizar la calidad asistencial y su cumplimiento se ha asociado con la supervivencia (64).

## **1.6 Modelos predictivos y su validación**

En la cirugía del cáncer gástrico se han desarrollado varios modelos de predicción del riesgo. La mayoría de ellos se centran en la predicción de la supervivencia tras una resección curativa, mientras que se han realizado pocos estudios para predecir la mortalidad operatoria (66). Casi todos estos estudios se basan en la regresión logística clásica o el análisis de regresión de Cox, aunque

en la actualidad existan instrumentos relacionados con la Inteligencia Artificial (IA) que sugieren mejores resultados. Además, es importante mencionar que, pese al creciente número de modelos predictivos (clásicos o desarrollados con IA), su calidad e impacto clínico son muy limitados por falta de una validación externa que garantice la vigencia y aplicabilidad clínica (67). La validación externa de un algoritmo de predicción del riesgo es, de hecho, un paso importante en el proceso de construcción y evaluación de un modelo, ya que proporciona información sobre la reproducibilidad y generalización del modelo y su utilidad en el ámbito clínico (67).

En la cirugía del cáncer gástrico, solo el 13% de los modelos predictivos desarrollados han sido validados con un grado de calidad elevado (66). La validación externa rara vez se realiza debido a su dificultad práctica (necesidad de colaboración multiinstitucional para conseguir un conjunto de datos de cohortes externas en distintos entornos) (68) y porque, en líneas generales, la gran mayoría de validaciones externas demuestran una reducción de la capacidad discriminativa del modelo original, hecho que los hace poco atractivos para su publicación (66).

Recientemente, nuestro grupo desarrolló un modelo para predecir el riesgo de mortalidad a los 90 días tras gastrectomía con IA. El modelo, que utiliza datos clínicos preoperatorios rutinarios y fácilmente disponibles, mostró un excelente rendimiento (AUC – Area Under Curve de 0,829) en la cohorte original lo que proporciona información relevante para compartir con los pacientes y ayudar a la toma de decisiones entre los distintos especialistas (37). Su validación externa era crucial para proporcionar información sobre su reproducibilidad y potencial generalización (o transportabilidad), así como definir su aplicabilidad clínica (67). Hasta donde sabemos, no se han notificado estudios de validación externa de modelos de ML en el contexto de la cirugía del cáncer gástrico (69).

## **1.7 Colaboraciones internacionales en el ámbito de la cirugía del cáncer gástrico**

Otro beneficio que deriva del hecho de disponer de registros de datos comparables sobre la cirugía del cáncer gástrico es la posibilidad de colaboración entre grupos de investigación internacional.

Esta colaboración permite la estandarización de la atención al paciente y el desarrollo de guías clínicas. Un ejemplo claro ha sido la estandarización de las complicaciones postoperatorias en cirugía del cáncer gástrico por parte del Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG) que se llevó a cabo tras la creación del registro GASTRODATA para analizar las complicaciones después de la gastrectomía a nivel internacional (26, 27) e identificar los mejores resultados, que nos puedan permitir acercarnos a la “excelencia clínica” mediante un proceso de “*benchmarking*” en el estudio Gastrobenchmark (7).

Otra colaboración dentro del Capítulo Europeo de IGCA se enfocó sobre la estandarización de la descripción histopatológica del cáncer gástrico, con particular atención en el histotipo con células en anillo de sello (SRCC). El SRCC es un subtipo de cáncer gástrico con características peculiares y controvertidas. En un primer momento, fue descrito como un tumor con mal pronóstico. Sin embargo, cada día se dispone de más datos que apuntan que si el SRCC se encuentra en estadios iniciales, limitado a la mucosa gástrica o submucosa, tiene un mejor pronóstico que todos los otros subtipos de cáncer de estómago. Aún así, cuando atraviesa la pared gástrica, se vuelve altamente agresivo, con tasas elevadas de metástasis ganglionares y carcinomatosis peritoneal (70). En la literatura existe una amplia heterogeneidad en la definición y clasificación del SRCC que confunde de forma notable sobre su comportamiento.

En marzo 2017, después de un consenso tipo Delphi liderado desde la Universidad de Verona, se propuso una nueva clasificación de los tumores pobremente cohesivos para tratar de estandarizar su diagnóstico. De acuerdo



con esta propuesta los tumores pobremente cohesivos (PC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con más del 90% de células en anillo de sello (SRC) deben clasificarse como carcinomas SRC puros. Todos los demás tipos de PC que no son SRC deben subdividirse en carcinomas PC con componente SRC (PC NOS/SRC: < 90% pero > 10% SRC) y carcinomas PC no especificados de otra manera (PC NOS: < 10% SRC) (71):

- SRC: >90% de células en anillo de sello
- PC-NOS/SRC: entre 10% y 90% de células en anillo de sello
- PC-NOS: <10% de células en anillo de sello

Cabe destacar que esta clasificación de carcinomas PC basada en el porcentaje de SRC también ha sido incluida en la última edición de la clasificación de la OMS que divide el cáncer gástrico de PC en el tipo SRC puro (>90%) y PC no especificado (PC-NOS) (72) y que se demostró tener una relevancia pronóstica en un reciente estudio colaborativo europeo (73).

## **2. HIPÓTESIS**



## 2. HIPÓTESIS

En esta tesis, compendio de cuatro estudios bien diferenciados, se han planteado las siguientes hipótesis:

- La integridad y exactitud de los datos clínicos incorporados a un registro por profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente está en tela de juicio. En esta tesitura, ¿son fiables y útiles los datos clínicos disponibles en el Registro Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico?
- En el cáncer esofagogástrico tratado con intención curativa, los resultados postoperatorios inmediatos, estimados mediante un sistema de valoración compuesto como el “*textbook outcome*” ¿tienen efecto en la supervivencia del paciente?
- A pesar de los buenos resultados de los modelos predictivos de riesgo contruidos con herramientas ligadas a la Inteligencia Artificial, su utilización clínica requiere de validación externa. La colaboración internacional, ¿permite garantizar la reproducibilidad y la generalización de un modelo predictivo de mortalidad a los 90 días después de cirugía de cáncer gástrico?
- Los resultados contradictorios sobre la relevancia pronóstica del cáncer gástrico con células en anillo de sello, ¿podrían ser explicados por la falta de estandarización en las definiciones y clasificaciones histopatológicas de este tipo de tumor?



### **3. OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo principal

Evaluar la calidad de la cirugía del cáncer esofagogástrico en el registro SEEGCR de base poblacional.

#### Objetivos secundarios

- Verificar las tasas de integridad de casos y exactitud de los datos recogidos en el SEEGCR durante el periodo 2014-2017 mediante un proceso de auditoría;
- Analizar la calidad de los resultados quirúrgicos en los distintos hospitales del SEEGCR mediante el análisis del grado de cumplimiento del “*textbook outcome*” y examinar su asociación con la supervivencia;
- Utilizar la base de datos europea GASTRODATA para llevar a cabo la validación externa de un modelo de predicción del riesgo de mortalidad a los 90 días después de cirugía por cáncer gástrico desarrollado a través de inteligencia artificial;
- Investigar el uso de las diferentes definiciones y clasificaciones histopatológicas del carcinoma gástrico con células en anillo de sello a través de una revisión exhaustiva de la literatura y metaanálisis.





## **4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES**



## 4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

### 4.1 Aclaraciones respecto a la metodología

Los dos primeros estudios que forman parte de esta tesis (el estudio de auditoría y el análisis del “*textbook outcome*”) utilizaron para su desarrollo datos recogidos en el SEEGCR. A efectos de estos dos estudios, se incluyeron todos los pacientes (sometidos a gastrectomía y esofagectomía para la auditoría y solo a gastrectomías para el “*textbook outcome*”) en los 19 hospitales de Cataluña y Navarra que forman parte del SEEGCR, registrados entre el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017.

En la auditoría se evaluó la integridad (inclusión continua de todos los pacientes) y la exactitud (concordancia entre los datos documentados en el hospital y los del registro SEEGCR). Se aplicó un análisis descriptivo y un modelo de correlación para evaluar las tasas de integridad y precisión en relación con el volumen hospitalario.

En el análisis del “*textbook outcome*” se evaluó el resultado postoperatorio a partir de ocho criterios que representaban un resultado quirúrgico óptimo, como la resección completa del tumor, la no ocurrencia de complicaciones graves y una estancia hospitalaria breve. Los hospitales fueron clasificados según su tamaño y nivel tecnológico, lo que permitió comparar los resultados entre distintos tipos de centros. Este análisis comparativo, además de las estadísticas descriptivas, incluyó regresión logística y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con el fin de estudiar el impacto de variables clínicas y demográficas en los resultados postoperatorios y la supervivencia a largo plazo.

El tercer estudio (estudio de validación externa) se basa en un modelo predictivo de mortalidad a los 90 días que fue realizado a través de inteligencia artificial utilizando los datos del SEEGCR y que fue validado externamente utilizando los datos del registro GASTRODATA, gracias a la colaboración con otros grupos europeos de investigación sobre cáncer gástrico dentro del

Capítulo Europeo de IGCA. Esta validación externa involucró a 24 hospitales de distintos países europeos y utilizó modelos avanzados de predicción, como Random Forest, cv-Enet y glmboost, ensemble. La discriminación de los modelos en el conjunto de datos de validación externa se evaluó utilizando el área bajo la curva (AUC).

Finalmente, el cuarto estudio (estudio de revisión sistemática y metanálisis sobre los SRCC) es una revisión de la literatura que surgió como otro fruto de la colaboración dentro del Capítulo Europeo de IGCA. Para cada uno de los estudios incluidos, se analizó primero la clasificación histopatológica utilizada y la definición específica de SRCC. A partir de los estudios seleccionados, se extrajeron datos para evaluar factores como metástasis de ganglios linfáticos, invasión linfovascular y supervivencia de los SRCC en comparación con otros histotipos de cáncer gástrico. Se realizó un metanálisis entre los estudios seleccionados, se calculó el RR para las variables categóricas (ganglios linfáticos e invasión linfovascular) y el HR para las variables dependientes del tiempo (supervivencia).

## 4.2 Artículo 1

**Evaluation of data quality in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry.** Eur J Surg Oncol. 2021 Dec;47(12):3081-3087. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.025. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33933340.

Factor de Impacto 4,037 Q1 SURGERY

**Dal Cero M**, Rodríguez-Santiago J, Miró M, Castro S, Miranda C, Santamaría M, Gobbini Y, Garsot E, Pujadas M, Luna A, Momblán D, Balagué C, Aldeano A, Olona C, Molinas J, Pulido L, Sánchez-Cano JJ, Güell M, Salazar D, Gimeno M, Grande L, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group.

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstract)



DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstractdoi:](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstractdoi:)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstractdoi:](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstractdoi:)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00453-4/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00453-4/abstract)

## 4.3 Artículo 2

**Textbook outcome and survival after gastric cancer resection with curative intent: A population-based analysis.** Eur J Surg Oncol. 2022 Apr;48(4):768-775. doi: 10.1016/j.ejso.2021.10.025. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34753620.

Factor de Impacto 3,8 Q1 SURGERY

**Dal Cero M**, Román M, Grande L, Yarnoz C, Estremiana F, Gantxegi A, Codony C, Gobbini Y, Garsot E, Momblan D, González-Duaigües M, Luna A, Pérez N, Aldeano A, Fernández S, Olona C, Hermoso J, Pulido L, Sánchez-Cano JJ, Güell M, Salazar D, Gimeno M, Pera M; Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group.

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)



DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.ejso.2021.10.025

[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(21\)00775-7/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(21)00775-7/abstract)

## 4.4 Artículo 3

**International External Validation of Risk Prediction Model of 90-Day Mortality after Gastrectomy for Cancer Using Machine Learning.** *Cancers* (Basel). 2024 Jul 5;16(13):2463. doi: 10.3390/cancers16132463. PMID: 39001525; PMCID: PMC11240515.

Factor de Impacto 4,5 Q1 SURGERY

**Dal Cero M**, Gibert J, Grande L, Gimeno M, Osorio J, Bencivenga M, Fumagalli Romario U, Rosati R, Morgagni P, Gisbertz S, Polkowski WP, Lara Santos L, Kołodziejczyk P, Kielan W, Reddavid R, van Sandick JW, Baiocchi GL, Gockel I, Davies A, Wijnhoven BPL, Reim D, Costa P, Allum WH, Piessen G, Reynolds JV, Mönig SP, Schneider PM, Garsot E, Eizaguirre E, Miró M, Castro S, Miranda C, Monzonis-Hernández X, Pera M, On Behalf Of The Spanish Eurecca Esophagogastric Cancer Group And The European Gastrodata Study Group.

Article

# International External Validation of Risk Prediction Model of 90-Day Mortality after Gastrectomy for Cancer Using Machine Learning

Mariagiulia Dal Cero <sup>1,†</sup>, Joan Gibert <sup>2,†</sup>, Luis Grande <sup>1</sup>, Marta Gimeno <sup>1</sup>, Javier Osorio <sup>3</sup>, Maria Bencivenga <sup>4</sup>, Uberto Fumagalli Romario <sup>5</sup>, Riccardo Rosati <sup>6</sup>, Paolo Morgagni <sup>7</sup>, Suzanne Gisbertz <sup>8</sup>, Wojciech P. Polkowski <sup>9</sup>, Lucio Lara Santos <sup>10</sup>, Piotr Kołodziejczyk <sup>11</sup>, Wojciech Kielan <sup>12</sup>, Rossella Reddavid <sup>13</sup>, Johanna W. van Sandick <sup>14</sup>, Gian Luca Baiocchi <sup>15</sup>, Ines Gockel <sup>16</sup>, Andrew Davies <sup>17</sup>, Bas P. L. Wijnhoven <sup>18</sup>, Daniel Reim <sup>19</sup>, Paulo Costa <sup>20</sup>, William H. Allum <sup>21</sup>, Guillaume Piessen <sup>22</sup>, John V. Reynolds <sup>23</sup>, Stefan P. Mönig <sup>24</sup>, Paul M. Schneider <sup>25</sup>, Elisenda Garsot <sup>26</sup>, Emma Eizaguirre <sup>27</sup>, Mònica Miró <sup>28</sup>, Sandra Castro <sup>29</sup>, Coro Miranda <sup>30</sup>, Xavier Monzonis-Hernández <sup>2</sup>, Manuel Pera <sup>1,\*</sup> and on behalf of the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Group and the European GASTRODATA Study Group †



**Citation:** Dal Cero, M.; Gibert, J.; Grande, L.; Gimeno, M.; Osorio, J.; Bencivenga, M.; Fumagalli Romario, U.; Rosati, R.; Morgagni, P.; Gisbertz, S.; et al. International External Validation of Risk Prediction Model of 90-Day Mortality after Gastrectomy for Cancer Using Machine Learning. *Cancers* **2024**, *16*, 2463. <https://doi.org/10.3390/cancers16132463>

Academic Editor: Alain P. Gobert

Received: 17 June 2024

Revised: 28 June 2024

Accepted: 2 July 2024

Published: 5 July 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital del Mar, Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, 08003 Barcelona, Spain; 1325220@uab.cat
- <sup>2</sup> Department of Pathology, Hospital Universitario del Mar, Cancer Research Program, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
- <sup>3</sup> Section of Esophagogastric and Bariatric Surgery, Hospital Clinic, Department of Surgery, Universitat de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
- <sup>4</sup> Department of Surgery, General and Upper G.I. Surgery Division, University of Verona, 37126 Verona, Italy
- <sup>5</sup> Digestive Surgery, European Institute of Oncology, IRCCS, 20122 Milan, Italy
- <sup>6</sup> Department of GI Surgery, IRCCS, San Raffaele Hospital, Vita-Salute University, 20135 Milan, Italy
- <sup>7</sup> GB Morgagni-L. Pierantoni Surgical Department, 47121 Forlì, Italy
- <sup>8</sup> Department of Surgery, University Medical Center, 1007 Amsterdam, The Netherlands
- <sup>9</sup> Department of Surgical Oncology, Medical University of Lublin, 20-080 Lublin, Poland
- <sup>10</sup> Experimental Pathology and Therapeutics Group and Surgical Oncology Department, Portuguese Institute of Oncology, 4200-072 Porto, Portugal
- <sup>11</sup> Department of Surgery I, Jagiellonian University, 31-007 Krakow, Poland
- <sup>12</sup> 2nd Department of General and Oncological Surgery, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland
- <sup>13</sup> Division of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Department of Oncology, University of Turin, San Luigi University Hospital, Orbassano, 10043 Turin, Italy
- <sup>14</sup> Department of Surgery, Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1066 Amsterdam, The Netherlands
- <sup>15</sup> General Surgery Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, ASST Cremona, 26100 Cremona, Italy
- <sup>16</sup> Department of Visceral, Transplant, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital of Leipzig, 04103 Leipzig, Germany
- <sup>17</sup> Department of Digestive Surgery, Guy's & St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London SE1 7EH, UK
- <sup>18</sup> Department of Surgery, Erasmus University Medical Center, 3015 Rotterdam, The Netherlands
- <sup>19</sup> Department of Surgery, School of Medicine and Health, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany
- <sup>20</sup> Department of General Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Hospital Garcia de Orta, 1649-028 Lisboa, Portugal
- <sup>21</sup> Department of Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London SW3 6JJ, UK
- <sup>22</sup> Department of Digestive and Oncological Surgery, University Lille, Claude Huriez University Hospital, 59037 Lille, France
- <sup>23</sup> Department of Surgery, Trinity College Dublin, St. James's Hospital, D08 W9RT Dublin, Ireland
- <sup>24</sup> Division of Abdominal Surgery, University Hospital of Geneva, 1205 Geneva, Switzerland
- <sup>25</sup> Center for Visceral, Thoracic and Specialized Tumor Surgery, Hirslanden Medical Center, 5000 Zurich, Switzerland
- <sup>26</sup> Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Barcelona, Spain
- <sup>27</sup> Department of Surgery, Hospital Universitario de Donostia, 20014 Donostia, Spain
- <sup>28</sup> Department of Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

<sup>29</sup> Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

<sup>30</sup> Department of Surgery, Hospital Universitario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain

\* Correspondence: pera@psmar.cat

† These authors share first authorship criteria.

‡ Membership of the Group is provided in the Appendix A.

**Simple Summary:** A 90-day mortality predictive model for curative gastric cancer resection based on the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer database was externally validated using the GASTRODATA registry. The externally validated model showed a modestly worse performance compared to the original model, nevertheless maintaining its discriminating ability in clinical practice.

**Abstract:** Background: Radical gastrectomy remains the main treatment for gastric cancer, despite its high mortality. A clinical predictive model of 90-day mortality (90DM) risk after gastric cancer surgery based on the Spanish EURECCA registry database was developed using a matching learning algorithm. We performed an external validation of this model based on data from an international multicenter cohort of patients. Methods: A cohort of patients from the European GASTRODATA database was selected. Demographic, clinical, and treatment variables in the original and validation cohorts were compared. The performance of the model was evaluated using the area under the curve (AUC) for a random forest model. Results: The validation cohort included 2546 patients from 24 European hospitals. The advanced clinical T- and N-category, neoadjuvant therapy, open procedures, total gastrectomy rates, and mean volume of the centers were significantly higher in the validation cohort. The 90DM rate was also higher in the validation cohort (5.6%) vs. the original cohort (3.7%). The AUC in the validation model was 0.716. Conclusion: The externally validated model for predicting the 90DM risk in gastric cancer patients undergoing gastrectomy with curative intent continues to be as useful as the original model in clinical practice.

**Keywords:** gastric cancer; gastrectomy; mortality; prediction; machine learning; validation

## 1. Introduction

Despite a significant decline in its incidence in recent years, gastric cancer remains the fourth leading cause of cancer death worldwide [1]. Surgical intervention continues to be the primary potentially curative option for patients with gastric cancer, even in the setting of multimodal treatment [2]. This intervention in benchmark patients is associated with an overall morbidity rate of 16.2% and with 30- and 90-day mortality rates of 0.3% and 0.5%, respectively [3]. Though, in other series, morbidity has risen to 20–45% [4–7] and mortality to 2–7% rates [4,6,7].

An accurate preoperative risk assessment for these procedures is important to help with the selection of patients. However, in gastric cancer surgery, few risk prediction models have been developed [8]. Most models focus on predicting survival following a curative resection, whereas only few studies have been conducted to predict operative mortality [9–13]. Moreover, the majority of these studies are based on classical logistic regression or Cox regression analysis, even though artificial intelligence (AI)-related tools are now available and being increasingly used to assist clinicians in providing tailor-made treatment decisions [14].

Additionally, it is important to mention that despite the growing number of predictive models (classical or developed with AI), their quality and clinical impact are often insufficient, also because of the lack of an external validation that would guarantee validity and clinical applicability [14]. The external validation of a risk prediction algorithm, in fact, is an important step in the process of building and evaluating a model, since it provides information about the reproducibility and generalizability of the model and assures its clinical applicability [14]. In gastric cancer surgery, only 13% of the predictive models



developed have undergone a high-quality validation [8]. External validation is rarely performed because of its practical difficulty (need for multi-institutional collaboration across different geographic regions to achieve datasets of external cohorts in different settings) [15] and because of discriminative ability reduction in validation studies, which makes them unattractive for publication [8].

A clinical model for predicting the risk of 90-day mortality (90DM) after gastrectomy using AI was recently developed. The model showed an excellent performance (AUC 0.829) in the original cohort [16], but external validation of the risk prediction algorithm is necessary to provide information on its reproducibility and generalizability (or transportability), as well as to define its clinical applicability [14,17]. To our knowledge, external validation studies of ML models in the setting of gastric cancer surgery have not been previously reported [18].

The objective of the study was to perform an external validation of a 90DM risk prediction model using ML in gastric cancer patients undergoing gastrectomy with curative intent using a cohort from the European GASTRODATA database.

## 2. Materials and Methods

This study conformed to the TRIPOD10 (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis) reporting guidelines (Appendix S1) [19].

### 2.1. Source of Data

#### 2.1.1. Study Development Cohort

The cohort for which the risk prediction model was derived has been previously described [16]. Briefly, data were retrieved from the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry (SEEGCR) that covers data from 39 public hospitals of the National Health Care System from six regions in Spain, covering nearly a population of 14 million inhabitants. The SEEGCR database was audited for the 2014–2017 period with a completeness of 97% and data accuracy of 95% [20]. The SEEGCR is linked to the EURECCA Upper Gastrointestinal network, a multi-institutional population-based cohort registry that collects prospective clinical data from all patients with primary esophageal, gastro-esophageal junction (GEJ), and gastric cancer undergoing resection with curative intent.

#### 2.1.2. Validation Cohort

For the present study of multi-institutional validation, data were collected from the European GASTRODATA database. The registry collects retrospective and prospective clinical data from patients with primary gastric cancer, including cancer of the GEJ, that underwent surgical resection with curative intent between 2015 and 2022, in 25 hospitals from 11 European countries. As in the SEEGCR database, patients' information was collected using an online platform ([www.gastrodata.org](http://www.gastrodata.org), accessed on 5 September 2022) in which the following six sections had to be completed: (1) clinical features, (2) oncological characteristics and surgical data, (3) perioperative complications, (4) outcome at hospital discharge, and (5) outcome at 30 and 90 days postoperatively [5].

In fact, most variables used in the development of the model were also available in the GASTRODATA registry. Moreover, both registries used the same definition criteria for these variables, especially for those related to complications and outcome measures [21].

#### 2.1.3. Ethics

The local ethics committees of the centers participating in each of the registries (SEEGCR and GASTRODATA) approved the collection of anonymized data. The scientific committee of the GASTRODATA group approved sharing the dataset for the external validation project.

#### 2.1.4. Eligibility and Primary Outcome

All patients with primary gastric or GEJ cancer (excluding Siewert 1 tumors) who underwent gastrectomy (partial or total) with curative intent included in the GASTRODATA registry from 2015 to 2022 were eligible. The primary outcome was 90DM defined as all-cause mortality within 90 days after surgery.

#### 2.1.5. Predictor Characteristics and Statistical Analysis

The preoperative variables of the SEEGCR database used for the development of the original ML-based algorithm were also obtained from the GASTRODATA registry and compared each other. The principal investigators of the GASTRODATA centers were requested to retrieve some missing variables or variables not available in the registry, such as preoperative hemoglobin level and center volume. Age, body mass index (BMI), hemoglobin and albumin serum levels, and hospital volume activity (number of gastrectomies per center per year) were considered as continuous variables. The remaining variables (gender, BMI index, weight loss, ASA score, ECOG score, tumor location, clinical stage, neoadjuvant therapy, minimally invasive or open approach, subtotal or total gastrectomy, elective or urgent surgery, comorbidity as renal disease, pulmonary disease, peripheral vascular disease, myocardial infarction, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, congestive heart failure, peptic ulcer disease, malignant lymphoma, dementia, liver disease, connective tissue disease, leukemia, hemiplegia, AIDS, malignant tumor, and metastatic tumor) were categorized as dichotomous variables by using one-hot encoding [22]. Missing data were imputed by including a separate category of predictor variables that had missing values [23]. Descriptive statistics are presented as means and standard deviations or numbers and percentages for continuous and categorical variables, respectively. Differences between the groups of patients who survived and those who died within 90 postoperative days were evaluated using the Fisher's exact test for categorical variables or the Kolmogorov–Smirnov test for continuous variables. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

#### 2.1.6. External Validation of the Predictive Model

Trained models developed in the previous study (Random Forest, cv-Enet, and glmboost, ensemble) [16] were used on the external validation set. Briefly, cv-Enet (Cross Validated Elastic net regularized logistic regression) [24] is an algorithm that determines the optimal coefficients for lasso and ridge penalties through internal cross-validation, whereas RF (Random Forest) and glmboost are composed of decision trees or a generalized linear model fitted with a boosting algorithm, respectively [25–27]. Finally, the ensemble model uses the 3 previous models combined with a linear blend of predicted probabilities using logistic regression. The discrimination of the models on the external validation dataset was assessed using the area under the curve (AUC). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and area under the precision–recall curve (AUPRC) were also reported for each model. In order to assess the feature attributions for each variable on the model testing, the “predict parts” function from the DALEX was used. [28]. For each sample, the absolute features' attributions were calculated and averaged on the whole cohort. Data analysis was performed using R software version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The models were validated using mlr3 package [29].

The final model is freely available at [https://gastrohmar.shinyapps.io/rf\\_eurecca\\_model/](https://gastrohmar.shinyapps.io/rf_eurecca_model/) (accessed on 1 July 2024).

### 3. Results

A total of 2595 patients from 25 hospitals in 11 European countries were included in the GASTRODATA database over an 8-year period (2015–2022), with 90-day follow-up available for all patients. Patients from the Hospital del Mar registered in the GASTRODATA registry were excluded because they were part of the development cohort. Finally, 2546 patients

from 24 hospitals in 11 European countries were included for the analysis (Supplementary Table S1). The overall rate of missing data for variables was 4% (3215 items in 86,564 cells). The most frequently missing characteristics were preoperative albumin ( $n = 668$  [26%]) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score performance status ( $n = 554$  [21%]).

Table 1 shows data on the preoperative variables for the development and external validation cohorts. The mortality rate in the GASTRODATA cohort was lower than that in the SEEGCR, indeed, 3.7% (95 patients) versus 5.6% (179 patients) of the SEEGCR died within 90 days. Age, BMI, and the rates of congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebrovascular disease, complicated diabetes mellitus, leukemia, malignant lymphoma, and liver disease were significantly lower in the GASTRODATA cohort. Furthermore, the GASTRODATA patients more frequently had a lower ECOG performance status and American Society of Anesthesiologists (ASA) score, with higher percentages of weight loss and more advanced clinical T and N stages. Regarding the localization of the tumor, there were more cases of linitis plastica and GEJ tumors. Additionally, elective and open procedures were more commonly performed in the external validation cohort, as well as neoadjuvant treatment and total gastrectomy. The mean volume of the centers was higher in the external validation cohort.

**Table 1.** Potential risk factors for 90-day mortality in the development and external validation cohorts.

	Development Cohort ( $n = 3182$ )	Validation Cohort ( $n = 2546$ )	<i>p</i> Value
Sex, $n$ (%)			
Male	1978 (62.1)	1544 (60.6)	0.252
Female	1204 (37.9)	1002 (39.4)	
Age, years, mean (SD)			
Body mass index $^{\S}$ , kg/m $^2$ , mean (SD)	26 (4.6)	25 (4.5)	<0.001
Missing	90 (2.8)	94 (3.7)	
ECOG performance status, $n$ (%)			
0	1185 (37.2)	1203 (47.2)	<0.001
1	1661 (52.2)	626 (24.6)	
2	269 (8.5)	118 (4.6)	
>3	51 (1.6)	45 (1.8)	
Missing	16 (0.5)	554 (21.8)	
ASA index, $n$ (%)			
I	110 (3.5)	300 (11.8)	<0.001
II	1435 (45.0)	1288 (50.5)	
III	1510 (47.5)	878 (34.5)	
IV	127 (4.0)	55 (2.2)	
Missing, $n$ (%)	0 (0)	25 (1.0)	
Weight loss $^{\S}$ , %, $n$ (%)			
0–5%	2164 (68.0)	1368 (53.7)	<0.001
6–10	603 (19.0)	646 (25.4)	
>10%	390 (12.3)	370 (14.5)	
Missing	25 (0.7)	162 (6.4)	
Preoperative hemoglobin level, g/dL, mean (SD)	12.0 (1.9)	12.0 (2.1)	<0.038
Missing, $n$ (%)	24 (0.8)	470 (18.5)	
Preoperative albumin level, mg/dL, mean (SD)	38 (6.2)	38 (6.4)	0.431
Missing, $n$ (%)	441 (13.9)	668 (26.2)	
Myocardial infarction, $n$ (%)			
Yes	253 (8.0)	193 (7.6)	0.653
No	2929 (92.0)	2348 (92.2)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	

Table 1. Cont.

	Development Cohort (n = 3182)	Validation Cohort (n = 2546)	p Value
Congestive heart failure, n (%)			
Yes	183 (5.8)	112 (4.4)	0.026
No	2999 (94.2)	2429 (94.4)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Chronic pulmonary disease, n (%)			
Yes	450 (14.1)	246 (9.7)	<0.001
No	2732 (85.9)	2295 (90.1)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Connective tissue disease, n (%)			
Yes	47 (1.5)	33 (1.3)	0.647
No	3135 (98.5)	2508 (98.5)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Peripheral vascular disease, n (%)			
Yes	226 (7.1)	211 (8.3)	0.098
No	2956 (92.9)	2330 (91.5)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Cerebrovascular disease, n (%)			
Yes	200 (6.3)	123 (4.8)	0.021
No	2982 (93.7)	2420 (95.1)	
Missing	0 (0)	3 (0.1)	
Dementia, n (%)			
Yes	33 (1.0)	25 (1.0)	0.944
No	3149 (99.0)	2518 (98.1)	
Missing	0 (0)	3 (0.1)	
Peptic ulcer disease, n (%)			
Yes	158 (4.9)	146 (5.7)	0.214
No	3024 (95.1)	2397 (94.2)	
Missing	0 (0)	3 (0.1)	
Diabetes mellitus (uncomplicated), n (%)			
Yes	519 (16.3)	414 (16.3)	1.000
No	2663 (83.7)	2127 (83.5)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Diabetes mellitus (end-organ damage), n (%)			
Yes	137 (4.3)	39 (1.5)	<0.001
No	3045 (95.7)	2499 (86.4)	
Missing	0 (0)	0 (0.3)	
Leukemia, n (%)			
Yes	16 (5.0)	0 (0)	0.002
No	3166 (99.5)	2193 (86.1)	
Missing	0 (0)	353 (13.9)	
Malignant lymphoma, n (%)			
Yes	34 (1.1)	0 (0)	<0.001
No	3148 (98.9)	2193 (86.1)	
Missing	0 (0)	353 (13.9)	
Liver disease/moderate to severe, n (%)			
Yes	82 (2.6)	0 (0)	<0.001
No	3100 (97.4)	2526 (99.2)	
Missing	0 (0)	20 (0.8)	
Hemiplegia, n (%)			
Yes	8 (0.3)	6 (0.2)	1.000
No	3174 (99.7)	2537 (99.6)	
Missing	0 (0)	3 (0.2)	

Table 1. Cont.

	Development Cohort (n = 3182)	Validation Cohort (n = 2546)	p Value
Metastatic tumor present, n (%)			
Yes	36 (1.1)	28 (1.1)	1.000
No	3146 (98.9)	2513 (98.7)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Moderate to severe renal disease, n (%)			
Yes	162 (5.1)	137 (5.4)	0.654
No	3020 (94.9)	2404 (94.4)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
AIDS, n (%)			
Yes	6 (0.2)	2 (0.1)	0.453
No	3176 (99.8)	2539 (99.7)	
Missing	0 (0)	5 (0.2)	
Timing of surgery, n (%)			
Elective	3002 (94.3)	2476 (97.2)	<0.001
Emergency	180 (5.7)	68 (2.7)	
Missing	0 (0)	2 (0.1)	
Tumor location, n (%)			
Antrum-pylorus	1276 (48.1)	1212 (47.6)	<0.001
Corpus-fundus	76 (40.1)	848 (33.3)	
Linitis plastica	33 (1.0)	86 (3.4)	
Stump	81 (2.6)	0 (0)	
Gastro-esophageal junction	259 (8.1)	348 (13.7)	
Missing	3 (0.1)	52 (2.0)	
Tumor cT stage <sup>§</sup> , n (%)			
T1	528 (16.6)	235 (9.2)	<0.001
T2	792 (24.9)	447 (17.6)	
T3	1082 (34.0)	1095 (43.0)	
T4	569 (17.9)	544 (21.4)	
Tx	173 (5.4)	206 (8.1)	
Missing	38 (1.2)	19 (0.7)	
Tumor cN stage <sup>§</sup> , n (%)			
Negative	1771 (55.7)	858 (33.7)	<0.001
Positive	1377 (43.3)	1299 (51.0)	
Missing	34 (1.0)	389 (15.3)	
Neoadjuvant therapy, n (%)			
None	2232 (70.1)	1383 (54.3)	<0.001
Chemoradiotherapy	54 (1.8)	46 (1.8)	
Chemotherapy	888 (27.9)	1117 (43.9)	
Missing	8 (0.2)	0 (0)	
Surgical approach, n (%)			
Open	1706 (53.6)	1884 (74.0)	<0.001
Laparoscopic	1476 (46.4)	662 (26.0)	
Type of gastrectomy, n (%)			
Partial	1818 (57.1)	1211 (47.6)	<0.001
Total	1364 (42.9)	1331 (52.3)	
Missing	0 (0)	4 (0.1)	
Volume activity, mean/year/hospital, mean (SD)	24 (10)	60 (49)	<0.001
90-day mortality, n (%)	179 (5.6)	95 (3.7)	<0.001

<sup>§</sup> At the time of diagnosis; <sup>§</sup> According to the seventh edition of the AJCC; AIDS indicates acquired immune deficiency syndrome; ASA, American Society of Anesthesiologists; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SD, standard deviation.

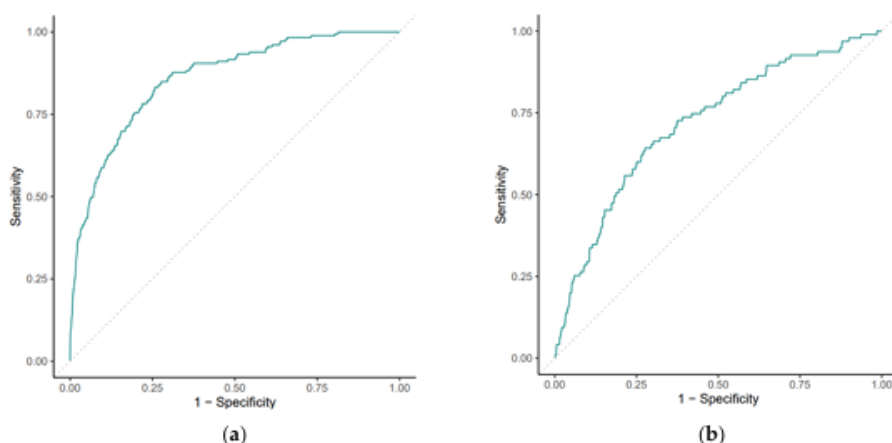
### 3.1. Model Performance: Discrimination

Table 2 summarizes all the precision metrics obtained with the random forest model, which was the model with the best performance both on the development and the external validation cohorts (Figure 1). The AUCs for the development and external validation cohorts were 0.844 and 0.716, respectively, leading to a 11.3% performance reduction. The precision metrics obtained with the other models (cv-Enet, glmboost, and ensemble) are shown in Supplementary Table S2.

**Table 2.** Performance metrics from the development and external validation cohorts for the Random Forest (RF) model.

Metrics	Development Cohort	External Validation Cohort
AUC	0.829 (95% CI 0.743–0.916)	0.716 (95% CI 0.663–0.769)
Sensitivity	0.125 (95% CI 0.016–0.383)	0.074 (95% CI 0.030–0.146)
Specificity	0.979 (95% CI 0.953–0.993)	0.984 (95% CI 0.979–0.989)
PPV	0.286 (95% CI 0.037–0.710)	0.156 (95% CI 0.065–0.295)
NPV	0.945 (95% CI 0.909–0.969)	0.965 (95% CI 0.957–0.972)
AUPRC	0.253	0.093

Abbreviations: AUC, Area under the curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUPRC, area under the precision recall curve; and CI: confidence interval.

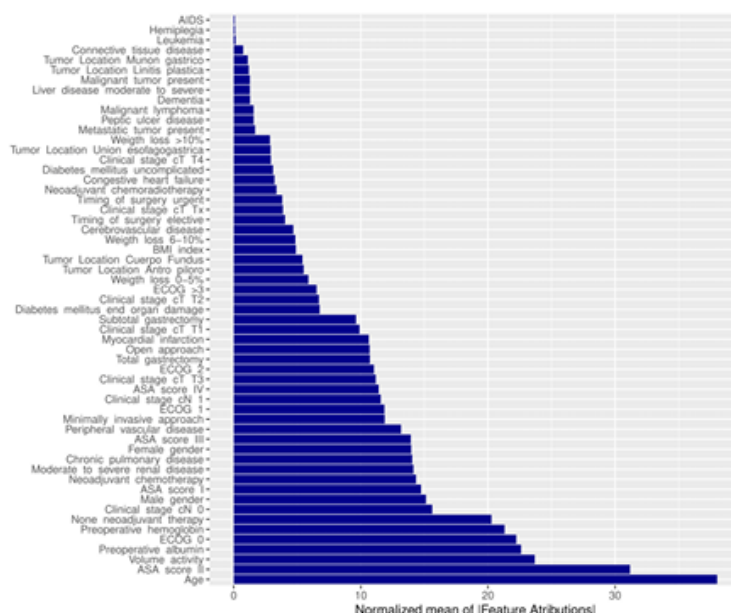


**Figure 1.** Model discriminations in both the development (a) and the external validation (b) cohorts. The AUC for random forest (RF) model in the development cohort was 0.844 (95% confidence interval [CI] 0.84–0.85) as compared with an AUC of 0.716 (95% confidence interval [CI] 0.66–0.77) of the external validation cohort.

### 3.2. Variable Importance

A feature attribution analysis on the external validation dataset was assessed by decomposing the model predictions using variable-attribution measures that could be assigned to specific variables. The most important factors for the prediction were age, ASA score, volume center, preoperative serum albumin level, ECOG, preoperative serum hemoglobin level, and neoadjuvant treatment (Figure 2).





**Figure 2.** Feature attribution of RF model. Normalized mean of absolute feature attributions of all factors of the GASTRODATA cohort on the random forest (RF) model.

#### 4. Discussion

We conducted an external validation of the ML-based SEEGCR risk prediction model of 90DM on patients undergoing gastric cancer resection with curative intent using the GASTRODATA registry, a large multicenter European database. To our knowledge, this is the first external validation study of an ML-based model for the prediction of mortality in the field of gastric cancer surgery. The AUC for the external validation cohort was 0.716, which is lower than those achieved previously on the development (0.844) and internal-external validation (0.829) cohorts. However, this drop in performance may not invalidate the usefulness of having available an additional tool for assessing the prognosis of surgical patients with gastric cancer.

The external validation of a risk prediction algorithm is important to assess the clinical applicability of the model in similar (reproducibility) or different populations (generalizability or transportability) [14,17]. Despite the growing interest in developing predictive models in clinical practice, a recent review provided a summary of the state of the art of AI-enabled decision support in surgery and found that, among 36 studies, external validation was performed in only 5 of them (13.8%) [18]. In the field of esophagogastric cancer surgery, the discriminative ability of models was significantly lower in the validation than in the development phase [8]. In an evaluation of the external validation processes of 31 prediction models of different conditions (cardiovascular diseases, gastrointestinal-related diseases, malignancies, and other) [30], it was shown that the AUC decreased on average by 0.062, which, in fact, would be quite similar to the AUC higher than 0.716 found in our study. The limited number of external validation studies may be explained by two reasons, such as difficulties in obtaining external cohorts with a sufficiently large sample size and the performance of the validation model with a discriminating ability usually being inferior to that found in the development model.

A collaboration between the SEEGCR and the GASTRODATA registry allowed us to use their dataset with 2546 cases for the external validation, which conforms to the recommendation of having a cohort of at least 1000 patients for the validation [18]. How-

ever, both registries present differences. First, the SEEGCR is a population-based registry that includes all consecutive patients operated on in all centers from six Spanish regions, representing real-world practice, whereas the GASTRODATA registry includes a selection of patients operated on in 25 medium- and high-volume hospitals from 11 European countries. Second, an overall assessment of the relatedness between the development and the external validation samples revealed case mix differences of predictor variables, as well as a different outcome (90DM) occurrence. While patients in the SEEGCR appeared to be in poorer physical conditions (older, worse ECOG and ASA scores, and more comorbidities), patients in the GASTRODATA cohort had more advanced clinical T and N stages, more frequently received neoadjuvant treatment, and had more elective and open procedures, with total gastrectomy as the most common procedure. Additionally, the mean volume of the participating hospitals was significantly higher in the external validation cohort. The mortality rates in the GASTRODATA registry were lower than those in the SEEGCR registry. This may be explained by the higher volume of hospitals contributing to the GASTRODATA as compared to the heterogeneity of the volume and technologic level of hospitals participating in the SEEGCR [20].

It is still important to note that the AUC alone may not provide a complete picture of the predictive performance of a model, as it does not take into account factors such as the model calibration or prevalence of the outcome being predicted. Therefore, it is typically recommended to consider other performance metrics in addition to the AUC, such as sensitivity, specificity, predictive values, and calibration measures [18]. Another important performance metric is the area under the precision–recall curve (AUPRC), which is based on the PPV value and sensitivity and evaluates how well a model can identify positive examples in a dataset. The importance of AUPRC relies on the fact that it maintains its strength even under imbalanced datasets, mostly in datasets in which relatively rare events are predicted [31,32]. Based on metrics data, the RF model is the best model to identify patients at risk of 90DM, as it showed the highest PPV together with the lowest sensitivity and the highest AUPRC in the GASTRODATA cohort.

The current study provides insights into the additional value of particular input variables to predict the risk of 90DM. The differences between the values of the variables detected in the development and validation cohorts were minimal, and four of the most important factors (age, volume, and preoperative serum levels of hemoglobin and albumin) were shared by the two cohorts. These four variables were also clinically relevant and easy to obtain at the bedside.

Several potential limitations of the study are noted. First, the GASTRODATA registry includes a selection of patients undergoing gastrectomy at the different participating hospitals, and not all patients were consecutively recruited (it has been estimated that 396 cases are missing based on the mean real volumes reported by each hospital). Secondly, there was a difference in the quality of the datasets. Indeed, the GASTRODATA has not undergone an audited process, in contrast to the SEEGCR registry that was audited (period 2014–2017) with a 97% and 95% of completeness and data accuracy, respectively [20]. A third limitation is the overall rate of missing data of 4% in the GASTRODATA dataset (3215 items in 86,564 cells) and 0.6% (677 items in 101,824 cells) in the SEEGCR. This higher rate of missing data could also be explained due to some differences in the classification of variables. For example, in GASTRODATA, the variables “leukemia” and “malignant lymphoma” were collected as the same variable, and the option “cNx” in “Tumor cN stage” was not considered in SEEGCR. In both cases, data were recorded as missing. Additionally, it should be noted that 11.8% of the validation cohort were classified as ASA I. It is probable that ASA scores would have been underestimated because patients with cancer may fit in the ASA II score as they already have a systemic disease. A fourth limitation is the few events in the external validation cohort, 95 deaths at 90 days (compared with 179 of the SEEGCR), at the threshold of the minimum required number of events (100) and well below the optimal number (>250) [14].



## 5. Conclusions

In conclusion, the ML-based algorithm of the SEEGCR registry for predicting the risk of 90DM in patients undergoing gastric cancer surgery with curative intent performed modestly worse in a European multi-institutional-based external validation study. However, the predictive model continues to be useful to assess the post-surgical clinical outcome in this population. The external validation of the 90DM predictive model adds value to the original instrument.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers16132463/s1>, Table S1. Participating centres. Table S2. Performance Metrics from the cv-Enet, glmboost and Ensemble Models in the External Validation Cohort. Appendix S1. TRIPOD Checklist: Prediction Model Development and Validation.

**Author Contributions:** M.D.C., M.P., L.G., J.G. and M.G. conceived the idea, designed the study, collected and analyzed the data, drafted the manuscript, and revised it critically. J.O., M.B., U.F.R., R.R. (Riccardo Rosati), P.M., S.G., W.P.P., L.L.S., P.K., W.K., R.R. (Rossella Reddavid), J.W.v.S., G.L.B., I.G., A.D., B.P.L.W., D.R., P.C., W.H.A., G.P., J.V.R., S.P.M., P.M.S., E.G., E.E., M.M., S.C. and C.M. contributed to data curation, investigations, resources, as well as review and editing of the manuscript. X.M.-H. contributed to analysis, methodology, and model development. All authors were involved in acquisition of data and gave final approval of the version to be published. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Local ethics committees of centers participating in each of the registries (SEEGCR and GASTRODATA) approved the collection of anonymized data. The scientific committee of the GASTRODATA group approved to share the dataset for the external validation project.

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the use of anonymized data.

**Data Availability Statement:** All code and scripts to reproduce the experiments of this paper are available at: [https://github.com/Tato14/rf\\_gastro](https://github.com/Tato14/rf_gastro) accessed on 1 July 2024.

**Acknowledgments:** The authors would like to acknowledge the contribution of Xavier Monzonis-Hernández for the development of the risk calculator and Marta Pulido for editing the manuscript and editorial assistance. This study is part of a doctoral programme of the Department of Surgery at Universitat Autònoma de Barcelona.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## Appendix A

Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry and GASTRODATA study group collaborators: Elisenda Garsot, Emma Eizaguirre, Mònica Miró, Sandra Castro, Coro Miranda, Lorena Reka, Clara Codony, Saïoa Leturio, Marta Gonzalez-Duaigües, Yanina Gobbini, Alexis Luna, Sonia Fernández-Ananín, Aingeru Sarriugarte, Carles Olona, Javier Osorio, Joaquín Rodríguez-Santiago, Maria Bencivenga, Giovanni de Manzoni, Filippo Ascari, Uberto Fumagalli Romario, Francesco Puccetti, Riccardo Rosati, Giovanni Vittimberga, Paolo Morgagni, Kamran Keywani, Suzanne Gisbertz, Katarzyna Sędlak, Wojciech P. Polkowski, Ana Carolina Fernandes Vieira Castro, Lucio Lara Santos, Piotr Kołodziejczyk, Wojciech Kielan, Rossella Reddavid, Maurizio Degiuli, Johanna W. van Sandick, Andrea Celotti, Gian Luca Baiocchi, Nicole Kreuser, Ines Gockel, Andrew Davies, Cara Baker, Bas P. L. Wijnhoven, Daniel Reim, Paulo Costa, Filipe Borges, William H. Allum, Guillaume Piessen, Justine Lerooy, John V. Reynolds, Marcelle Blaser, Stefan P. Mönig, Mickael Chevallay, Paul M. Schneider, Domenico D'Ugo, and Arnulf H. Hölscher acquired the data, critically revised the manuscript, gave final approval to the version of the manuscript to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

## References

- Thrift, A.P.; Wenker, T.N.; El-Serag, H.B. Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2023**, *20*, 338–349. [\[CrossRef\]](#)
- Lordick, F.; Carneiro, F.; Cascinu, S.; Fleitas, T.; Haustermans, K.; Piessen, G.; Vogel, A.; Smyth, E.C. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, 1005–1020. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Schneider, M.A.; Kim, J.; Berlth, F.; Sugita, Y.; Grimminger, P.P.; Sano, T.; Rosati, R.; Baiocchi, G.L.; Bencivenga, M.; De Manzoni, G.; et al. Defining benchmarks for total and distal gastrectomy: Global multicentre analysis. *Br. J. Surg.* **2024**, *111*, znad379. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Challine, A.; Voron, T.; Dousset, B.; Creavin, B.; Katsahian, S.; Parc, Y.; Lazzati, A.; Lefevre, J.H. Postoperative outcomes after laparoscopic or open gastrectomy: A national cohort study of 10,343 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2021**, *47*, 1985–1995. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Baiocchi, G.L.; Giacomuzzi, S.; Reim, D.; Piessen, G.; da Costa, P.M.; Reynolds, J.V.; Meyer, H.-J.; Morgagni, P.; Gockel, I.; Lara Santos, L.; et al. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann. Surg.* **2020**, *272*, 807–813. [\[CrossRef\]](#)
- Voeten, D.M.; Busweiler, L.A.D.; van der Werf, L.R.; Wijnhoven, B.P.L.; Verhoeven, R.H.A.; van Sandick, J.W.; van Hillegersberg, R.; van Berge Henegouwen, M.I. Outcomes of esophagogastric cancer surgery during eight years of surgical auditing by the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA). *Ann. Surg.* **2021**, *274*, 866–873. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Papenfuss, W.A.; Kukar, M.; Oxenberg, J.; Attwood, K.; Nurkin, S.; Malhotra, U.; Wilkinson, N.W. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2014**, *21*, 3008–3014. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- van den Boorn, H.G.; Engelhardt, E.G.; van Kleef, J.; Sprangers, M.A.G.; van Oijen, M.G.H.; Abu-Hanna, A.; Zwinderman, A.H.; Coupé, V.M.H.; van Laarhoven, H.W.M. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0192310. [\[CrossRef\]](#)
- Dhir, M.; Smith, L.M.; Ullrich, F.; Leiphrakpam, P.D.; Ly, Q.P.; Sasson, A.R.; Are, C. A preoperative nomogram to predict the risk of perioperative mortality following gastric resections for malignancy. *J. Gastrointest. Surg.* **2012**, *16*, 2026–2036. [\[CrossRef\]](#)
- Fischer, C.; Lingsma, H.; Hardwick, R.; Cromwell, D.A.; Steyerberg, E.; Groene, O. Risk adjustment models for short-term outcomes after surgical resection for oesophagogastric cancer. *Br. J. Surg.* **2016**, *103*, 105–116. [\[CrossRef\]](#)
- Kurita, N.; Miyata, H.; Gotoh, M.; Shimada, M.; Imura, S.; Kimura, W.; Tomita, N.; Baba, H.; Kitagawa, Y.; Sugihara, K.; et al. Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System. *Ann. Surg.* **2015**, *262*, 295–303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tekkis, P.P.; McCulloch, P.; Poloniecki, J.D.; Prytherch, D.R.; Kassar, N.; Steger, A.C. Risk-adjusted prediction of operative mortality in oesophagogastric surgery with O-POSSUM. *Br. J. Surg.* **2004**, *91*, 288–295. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Watanabe, N.; Miyata, H.; Gotoh, M.; Baba, H.; Kimura, W.; Tomita, T.; Nakagoe, T.; Shimada, M.; Kitagawa, Y.; Sugihara, K.; et al. Total gastrectomy risk model: Data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann. Surg.* **2014**, *260*, 1034–1039. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ramspek, C.L.; Jager, K.J.; Dekker, F.W.; Zoccali, C.; van Diepen, M. External validation of prognostic models: What, why, how, when and where? *Clin. Kidney J.* **2021**, *14*, 49–58. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Groot, O.Q.; Bindels, B.J.J.; Ogink, P.T.; Kapoor, N.D.; Twining, P.K.; Collins, A.K.; Bongers, M.E.R.; Lans, A.; Oosterhoff, J.H.F.; Karhade, A.V.; et al. Availability and reporting quality of external validations of machine-learning prediction models with orthopedic surgical outcomes: A systematic review. *Acta Orthop.* **2021**, *92*, 385–393. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pera, M.; Gibert, J.; Gimeno, M.; Garsot, E.; Eizaguirre, E.; Miró, M.; Castro, S.; Miranda, C.; Reka, L.; Leturio, S.; et al. Machine learning risk prediction model of 90-day mortality after gastrectomy for cancer. *Ann. Surg.* **2022**, *276*, 776–783. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Debray, T.P.; Vergouwe, Y.; Koffijberg, H.; Nieboer, D.; Steyerberg, E.W.; Moons, K.G. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J. Clin. Epidemiol.* **2015**, *68*, 279–289. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Loftus, T.J.; Altieri, M.S.; Balch, J.A.; Abbott, K.L.; Choi, J.; Marwaha, J.S.; Hashimoto, D.A.; Brat, G.A.; Raftopoulos, Y.; Evans, H.L.; et al. Artificial Intelligence-enabled decision support in surgery: State-of-the-art and future directions. *Ann. Surg.* **2023**, *278*, 51–58. [\[CrossRef\]](#)
- Collins, G.S.; Reitsma, J.B.; Altman, D.G.; Moons, K.G. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *BMJ* **2015**, *350*, g7594. [\[CrossRef\]](#)
- Dal Cero, M.; Rodríguez-Santiago, J.; Miró, M.; Castro, S.; Miranda, C.; Santamaria, M.; Gobbini, Y.; Garsot, E.; Pujadas, M.; Luna, A.; et al. Evaluation of data quality in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2021**, *47*, 3081–3087. [\[CrossRef\]](#)
- Baiocchi, G.L.; Giacomuzzi, S.; Marrelli, D.; Reim, D.; Piessen, G.; da Costa, P.M.; Reynolds, J.V.; Meyer, H.-J.; Morgagni, P.; Gockel, I.; et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer* **2019**, *22*, 172–189. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hancock, J.T.; Khoshgoftaar, T.M. CatBoost for big data: An interdisciplinary review. *J. Big Data* **2020**, *7*, 94. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Friedman, J.; Hastie, T.; Tibshirani, R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J. Stat. Softw.* **2010**, *33*, 1–22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

24. Breiman, L. Random forest. *Mach. Learn.* **2001**, *45*, 5–32. [[CrossRef](#)]
25. Bühlmann, P.; Yu, B. Boosting with the L2 loss: Regression and classification. *J. Am. Stat. Assoc.* **2003**, *98*, 324–339. [[CrossRef](#)]
26. Schapire, R.E. The strength of weak learnability. *Mach. Learn.* **1990**, *5*, 197–227. [[CrossRef](#)]
27. Ding, Y.; Simonoff, J. An Investigation of missing data methods for classification trees applied to binary response data. *J. Mach. Learn. Res.* **2010**, *11*, 131–170.
28. Biecek, P. DALEX: Explainers for complex predictive models in R. *J. Mach. Learn. Res.* **2018**, *19*, 1–5.
29. Lang, M.; Binder, M.; Richter, J.; Schratz, P.; Pfisterer, F.; Coors, S.; Au, Q.; Casalicchio, G.; Kotthoff, L.; Bisch, B. mlr3: A modern object-oriented machine learning framework in R. *J. Open Source Softw.* **2019**, *4*, 1903. [[CrossRef](#)]
30. Siontis, G.C.; Tzoulaki, I.; Castaldi, P.J.; Ioannidis, J.P. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J. Clin. Epidemiol.* **2015**, *68*, 25–34. [[CrossRef](#)]
31. Saito, T.; Rehmsmeier, M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0118432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Pinker, E. Reporting accuracy of rare event classifiers. *NPJ Digit. Med.* **2018**, *1*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## 4.5 Artículo 4

**Clinical Features of Gastric Signet Ring Cell Cancer: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis.** *Cancers* (Basel). 2023 Oct 28;15(21):5191. doi: 10.3390/cancers15215191. PMID: 37958365; PMCID: PMC10647446.

Factor de Impacto 5,2 Q1 SURGERY

**Dal Cero M**, Bencivenga M, Liu DHW, Sacco M, Alloggio M, Kerckhoffs KGP, Filippini F, Saragoni L, Iglesias M, Tomezzoli A, Carneiro F, Grabsch HI, Verlato G, Torroni L, Piessen G, Pera M, de Manzoni G.

Systematic Review

# Clinical Features of Gastric Signet Ring Cell Cancer: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis

Mariagiulia Dal Cero <sup>1,2</sup>, Maria Bencivenga <sup>1,\*</sup>, Drolaiz H. W. Liu <sup>3,4</sup>, Michele Sacco <sup>1</sup>, Mariella Alloggio <sup>1</sup>, Kelly G. P. Kerckhoffs <sup>3,5</sup>, Federica Filippini <sup>1</sup>, Luca Saragoni <sup>6</sup>, Mar Iglesias <sup>7</sup>, Anna Tomezzoli <sup>8</sup>, Fátima Carneiro <sup>9</sup>, Heike I. Grabsch <sup>3,10</sup>, Giuseppe Verlato <sup>11</sup>, Lorena Torrioni <sup>11</sup>, Guillaume Piessen <sup>12</sup>, Manuel Pera <sup>2</sup> and Giovanni de Manzoni <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> General and Upper GI Surgery Division, Department of Surgery, University of Verona, Borgo Trento Hospital, Piazzale Stefani 1, 37124 Verona, Italy; 1325220@uab.cat (M.D.C.)
- <sup>2</sup> Section of Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario del Mar, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, 08003 Barcelona, Spain
- <sup>3</sup> Department of Pathology, GROW School for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Center, 6229 HX Maastricht, The Netherlands
- <sup>4</sup> Institute of Clinical Pathology and Molecular Pathology, Kepler University Hospital and Johannes Kepler University, 4021 Linz, Austria
- <sup>5</sup> Department of Pathology, VieCuri Medical Centre, 5912 BL Venlo, The Netherlands
- <sup>6</sup> Pathology Unit, Morgagni-Pierantoni Hospital, 47100 Forlì, Italy
- <sup>7</sup> Department of Pathology, Hospital Universitario del Mar, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
- <sup>8</sup> Department of Pathology, Verona University Hospital, 37134 Verona, Italy
- <sup>9</sup> Department of Pathology, Medical Faculty of the University of Porto/Centro Hospitalar Universitário São João e Ipatimup/i3S, 4200-319 Porto, Portugal
- <sup>10</sup> Division of Pathology and Data Analytics, Leeds Institute of Medical Research at St. James's, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK
- <sup>11</sup> Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, 37126 Verona, Italy
- <sup>12</sup> Department of Digestive and Oncological Surgery, Lille University Hospital, 59000 Lille, France
- \* Correspondence: maria.bencivenga@univr.it; Tel.: +0039-04-5812-3063



**Citation:** Dal Cero, M.; Bencivenga, M.; Liu, D.H.W.; Sacco, M.; Alloggio, M.; Kerckhoffs, K.G.P.; Filippini, F.; Saragoni, L.; Iglesias, M.; Tomezzoli, A.; et al. Clinical Features of Gastric Signet Ring Cell Cancer: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2023**, *15*, 5191. <https://doi.org/10.3390/cancers15215191>

Academic Editors: Yasuhide Yamada and Naoki Takahashi

Received: 5 September 2023

Revised: 17 October 2023

Accepted: 26 October 2023

Published: 28 October 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Simple Summary:** The clinical behaviour of signet ring cell histology in gastric cancer has long been a subject of controversy. Recent years have underscored the pressing issue of a lack of a standardised definition for signet ring cell histology, leading to its often-ambiguous placement within broader categories associated with poor prognosis. Conversely, comparisons of signet ring cell gastric cancer have been made against a wide spectrum of non-signet ring cell cases, introducing significant heterogeneity. The primary objective of this literature search and subsequent meta-analysis was to gain a deeper understanding of signet ring cell gastric cancer. Our findings revealed that the prognosis of signet ring cell gastric cancer is intricately tied to the disease stage, yet it is also contingent on the specific comparison group employed. The variability in signet ring cell cancer's clinical behaviour may stem from the absence of a standardised definition. Therefore, it is imperative to work towards a uniform classification system for gastric cancer to enhance clarity and coherence in future research and clinical practice.

**Abstract:** Background: Conflicting results about the prognostic relevance of signet ring cell histology in gastric cancer have been reported. We aimed to perform a meta-analysis focusing on the clinicopathological features and prognosis of this subgroup of cancer compared with other histologies. Methods: A systematic literature search in the PubMed database was conducted, including all publications up to 1 October 2021. A meta-analysis comparing the results of the studies was performed. Results: A total of 2062 studies referring to gastric cancer with signet ring cell histology were identified, of which 262 studies reported on its relationship with clinical information. Of these, 74 were suitable to be included in the meta-analysis. A slightly lower risk of developing nodal metastases in signet ring cell tumours compared to other histotypes was found (especially to undifferentiated/poorly differentiated/mucinous and mixed histotypes); the lower risk was more evident



in early and slightly increased in advanced gastric cancer. Survival tended to be better in early stage signet ring cell cancer compared to other histotypes; no differences were shown in advanced stages, and survival was poorer in metastatic patients. In the subgroup analysis, survival in signet ring cell cancer was slightly worse compared to non-signet ring cell cancer and differentiated/well-to-moderately differentiated adenocarcinoma. Conclusions: Most of the conflicting results in signet ring cell gastric cancer literature could be derived from the lack of standardisation in their classification and the comparison with the different subtypes of gastric cancer. There is a critical need to strive for a standardised classification system for gastric cancer, fostering clarity and coherence in the forthcoming research and clinical applications.

**Keywords:** gastric cancer; signet ring cells; survival; poorly cohesive; pathological classification

## 1. Introduction

Gastric cancer (GC) is a complex and heterogeneous disease. Despite its declining incidence in developed countries, such as the USA, it remains the fourth leading cause of cancer-related mortality [1]. Signet ring cell carcinoma (SRCC) is a subtype of poorly cohesive gastric cancer, which can be challenging to diagnose with conventional methods [2], and accurate disease staging can be complicated. An explorative laparoscopy is required to detect peritoneal carcinomatosis, which is more common in poorly cohesive cancers and usually not detectable on a CT scan [3–5]. It has been suggested that the prognosis of patients with signet ring cell (SRC) gastric cancer depends on the disease stage as for other histological subtypes [6]. Whether the percentage of SRC within the tumour may predict survival and response to preoperative therapy is still a matter of debate [7,8].

SRCC was described as a histological subtype of gastric cancer in the 1st edition (1977) of the World Health Organization (WHO) classification [9] and was defined as a tumour predominantly or exclusively composed of signet ring cells [10]. Since the publication of the 4th edition of the WHO classification (2010), SRCC has been considered a subtype of poorly cohesive carcinoma [11]. In the recent 5th edition of the WHO classification, poorly cohesive (PC) gastric cancer was subdivided into the SRCC subtype (>90% SRC) and PC not otherwise specified (PC-NOS) [12]. The Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) classification originally classified SRCC as undifferentiated adenocarcinoma. Since the 2nd edition (1993), poorly differentiated adenocarcinoma (PDA) has been subdivided into solid and non-solid subtypes [13]. The non-solid subtype PDA corresponds to the poorly cohesive subtype of the WHO classification and the diffuse type in the Laurén classification [11]. In the Laurén classification, SRCC and other poorly cohesive GCs are classified as “diffuse”-type GCs [14]. The Nakamura classification includes SRCC in the “undifferentiated” category [15]; see Figure 1.

A significant difference between the classifications most commonly used in the West (WHO and Laurén) and those used in the East (JGCA, Nakamura) is that, in the West, there is a concept of ‘poorly cohesive’ cancer. In the East, there is a concept of ‘poorly differentiated’ cancer [12]. Unfortunately, these two concepts do not fully overlap, causing difficulties in interpreting study results with subsequent knowledge gaps.

Generally, GC should be composed predominantly or exclusively of SRC to be classified as SRCC. According to several authors, SRCC is an adenocarcinoma in which more than 50% of the tumour consists of isolated or small groups of malignant cells containing intra-cytoplasmic mucins [11]. Despite this, a universal standardised definition of SRCC is yet to be found, and, frequently, it is not clear which criteria are used to classify SRCC.

Many studies including clinical trials lump SRCC with other subtypes; therefore, this study aims to investigate the use of different definitions and histopathological classifications of SRCC through a comprehensive literature review and meta-analysis. We will further analyse the relationship between pathological classifications with prognosis and treatment outcome.

Laurén (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	WHO (2018)
Intestinal	Differentiated	Papillary: pap Tubular 1, well differentiated: tub 1 Tubular 2, moderately-differentiated: tub 2	Papillary Tubular, well differentiated Tubular, moderately-differentiated
Indeterminate	Undifferentiated	Poorly (solid type): por 1	Tubular, poorly-differentiated (solid)
Diffuse	Undifferentiated	Signet Ring Cell Carcinoma (SRCC): sig Poorly 2 (non-solid type): por2	Poorly cohesive, SRC type Poorly cohesive, NOS
Intestinal/ diffuse/ indeterminate	Differentiated/ Undifferentiated	Mucinous	Mucinous
Mixed		Description according to the proportion (e.g. por2>sig+sub2)	Mixed
Not defined	Not defined	Special type: Adenosquamous Squamous Undifferentiated carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Hepatoid Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation Adenocarcinoma of fundic gland type	Histological variants: Adenosquamous Squamous Undifferentiated carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Hepatoid Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation Adenocarcinoma of fundic gland type Micropapillary adenocarcinoma

Figure 1. Pathological classifications of gastric cancers.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Search Strategy and Study Selection

This literature review and meta-analysis were conducted following the PRISMA guidelines [16]. The study was not registered in PROSPERO.

A comprehensive literature search was performed using the PubMed database, including articles published in English from 1947 to 1 October 2021, using synonyms and Medical Subject Headings (MeSH) terms for ‘gastric’ and ‘signet-ring cell cancer’ (Table S1). Two authors (MDC and LT) independently conducted the search and identification of manuscripts that could be included in this study by screening publication titles and abstracts, while a third author (MB) checked any disagreement and confirmed that the selected manuscripts met the inclusion criteria.

We included studies that reported on clinical aspects of SRCC in gastric cancer patients. We excluded studies reporting (1) results from less than 10 SRCC cases; (2) case reports referring to hereditary diffuse gastric cancer (HDGC); (3) cell culture-based studies or animal studies reporting only on oesophageal adenocarcinomas; and (4) studies where we were unable to retrieve the full-text version of an article. We also excluded studies focussing on histopathological aspects as our group published these studies separately [17].

We finally refined the selection, detecting papers that contained useful data for the meta-analysis, such as the lymph node metastasis and lymphovascular invasion and survival hazard ratio (HR) or relative risk (RR) in SRCC compared to other common gastric cancer histotypes. All the definitions of SRC were accepted; nevertheless, to reduce the variability, we eventually excluded former studies (before 2010, when the category of poorly cohesive gastric cancer was introduced [11]) and studies that utilised non-comparable groupings (for instance, papers comparing pure SRCC to SRCC with 50–100% or 10–90% SRC; papers where SRCCs were grouped together with PDA; papers where SRCCs were compared to uncommon gastric cancer as adenosquamous or hepatoid; papers focussing on node-negative or synchronous multifocal gastric cancer).

The following study characteristics were recorded: name of the first author, year of publication, country and continent of patient cohort origin, stage of gastric disease cancer, the total number of patients included in the study, number of SRCC and non-signet ring cell carcinoma (NSRCC) patients, histopathological classification used, % of patients with lymph node metastasis, presence of lymphovascular invasion, and relationship between histological phenotype and survival. The observational studies were evaluated to assess the risk of bias using the Newcastle–Ottawa scale (NOS) [18], a scale designed to assess the quality of nonrandomised studies in interpreting meta-analytic results.

## 2.2. Analysis of Histopathologic Classification Systems and Definitions of SRCC

For each of the studies included, we first analysed which histopathological classification was used and whether a specific definition of SRC was provided. We reported the histopathologic classification systems and definitions of SRCC used in the different studies according to the reference systems reported above [12–14].

## 2.3. Statistical Analysis—Meta-Analysis

A meta-analysis was conducted in the selected studies, comparing the results of the various studies and focusing on lymph node and lymphovascular invasion and survival, which are important features in the prognosis of gastric cancer. The RR was calculated for categorical variables (lymph node and lymphovascular invasion), and the HR for time-dependent variables (survival). To evaluate the variability among studies, we computed a heterogeneity test and the  $I^2$  statistic, indicating the proportion of total variation among the effect estimates of different studies attributed to heterogeneity rather than sampling error. When the heterogeneity test was not significant ( $p > 0.050$ ),  $I^2$  was less than 30% [19,20], and significant heterogeneity was ruled out. In this case, a fixed-effects model was adopted to evaluate the results pooled using the method of Mantel and Haenszel. Otherwise, a random effects model was used, and the pooling of results was performed using the DerSimonian and Laird method [21]. Egger's test and the funnel plot addressed the small study effect.

The level of statistical significance was set at 5%, and confidence intervals (CI) were calculated at 95%. The results were displayed graphically using forest plots.

The STATA software, version 17 (StataCorp, College Station, TX, USA), was used for the analysis.

## 3. Results

The literature search in PubMed (Figure 2) resulted in 2062 articles published between 1947 and 1 October 2021. We excluded 1799 articles: 693 case reports, 493 focused on pathological aspects, 403 were not relevant, 85 cell culture-based studies or animal studies, 75 on HDGC, and 33 with less than ten or no SRCC cases, 14 did not have full-text availability, and 4 focused on oesophageal carcinoma. In total, 262 articles were included.

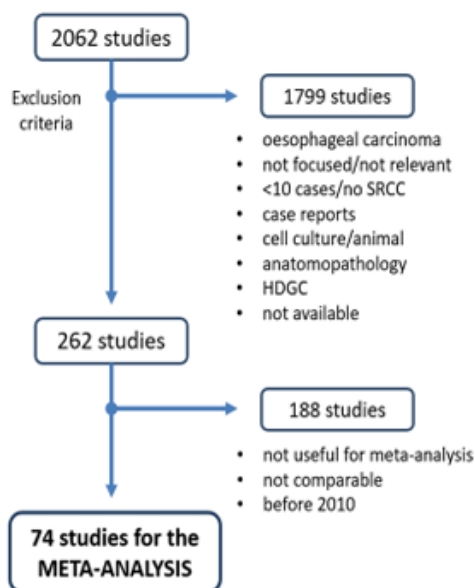


Figure 2. Flow chart of the literature search and selection of studies.



By searching for papers that contained useful data for the meta-analysis and excluding studies from before 2010, we finally included 74 papers. We first evaluated these studies according to the Newcastle–Ottawa scale: 19 scored six points (26%), 25 scored seven points (34%), 23 scored eight points (31%), and 7 scored nine points (9%) (Table S2). Since we consider the quality threshold of six points, all 74 studies were included in the meta-analysis (Figure 2). The general characteristics of the included studies are presented in Table 1 and, more specifically, in Table S3.

**Table 1.** Information of the included studies sorted by continent and stage.

	Author	Year	Continent	Patients' Source	Stage	n. SRCC	n. NSRCC	% SRCC
1	Efared B [22]	2020	Africa	Single institution	AGC	56	127	31%
2	Lee JH [23]	2010	Asia	Single institution	EGC	448	914	33%
3	Nam MJ [24]	2010	Asia	Single institution	EGC	720	1804	29%
4	Kim HM [25]	2011	Asia	Single institution	EGC	419	288	59%
5	Tong JH [26]	2011	Asia	Single institution	EGC	102	320	24%
6	Huh CW [27]	2013	Asia	Single institution	EGC	696	1512	32%
7	Kim BS [28]	2014	Asia	Single institution	EGC	345	1705	17%
8	Guo CG [29]	2015	Asia	Single institution	EGC	198	869	19%
9	Jin EH [30]	2015	Asia	Single institution	EGC	227	877	21%
10	Lee SH [31]	2015	Asia	Single institution	EGC	114	582	16%
11	Wang Z [32]	2015	Asia	Single institution	EGC	115	219	34%
12	Hwang CS [33]	2016	Asia	Single institution	EGC	233	317	42%
13	Imamura T [34]	2016	Asia	Single institution	EGC	190	556	25%
14	Kim YH [35]	2016	Asia	Single institution	EGC	927	368	72%
15	Yoon HJ [36]	2016	Asia	Single institution	EGC	930	2489	27%
16	Bang CS [37]	2017	Asia	Single institution	EGC	89	186	32%
17	Kang Sun H [38]	2017	Asia	Single institution	EGC	91	731	11%
18	Lee IS [39]	2017	Asia	Single institution	EGC	652	1185	35%
19	Horiuchi Y [40]	2018	Asia	Single institution	EGC	129	139	48%

Table 1. Cont.

	Author	Year	Continent	Patients' Source	Stage	n. SRCC	n. NSRCC	% SRCC
20	Kwak DS [41]	2018	Asia	Single institution	EGC	331	206	62%
21	Nakamura R [42]	2019	Asia	Single institution	EGC	209	117	64%
22	Ryu DG [43]	2019	Asia	Single institution	EGC	233	143	62%
23	Zhu ZL [44]	2020	Asia	Single institution	EGC	287	230	56%
24	Zou Y [45]	2020	Asia	Single institution	EGC	146	177	45%
25	Zu H [46]	2014	Asia	Single institution	AGC	44	697	6%
26	Alshehri A [47]	2020	Asia	Single institution	AGC	219	1786	11%
27	Cho JH [48]	2015	Asia	Single institution	MGC	111	125	47%
28	Men HT [49]	2016	Asia	Single institution	MGC	40	17	70%
29	Choi JH [50]	2020	Asia	Single institution	MGC	171	516	25%
30	Zhang M [51]	2010	Asia	Single institution	All Stages	218	1221	15%
31	Chiu CT [52]	2011	Asia	Single institution	All Stages	505	1934	21%
32	Jiang CG [53]	2011	Asia	Single institution	All Stages	211	2104	9%
33	Lee HH [54]	2012	Asia	Single institution	All Stages	320	1056	23%
34	Bu Z [55]	2013	Asia	Single institution	All Stages	107	74	59%
35	Jiang H [56]	2013	Asia	Single institution	All Stages	288	80	78%
36	Kwon KJ [57]	2014	Asia	Single institution	All Stages	108	661	14%
37	Shim JH [58]	2014	Asia	Multicentric	All Stages	377	2266	14%
38	Liu X [59]	2015	Asia	Single institution	All Stages	138	1326	9%
39	Hsu JT [60]	2016	Asia	Single institution	All Stages	545	925	37%
40	Kong P [61]	2016	Asia	Single institution	All Stages	90	390	19%
41	Lu M [62]	2016	Asia	Single institution	All Stages	354	1845	16%
42	Tang X [63]	2016	Asia	Single institution	All Stages	260	244	52%
43	Wang Z [64]	2016	Asia	Single institution	All Stages	620	3310	16%

Table 1. Cont.

	Author	Year	Continent	Patients' Source	Stage	n. SRCC	n. NSRCC	% SRCC
44	Chon HJ [65]	2017	Asia	Single institution	All Stages	1646	6021	21%
45	Chen J [66]	2018	Asia	Single institution	All Stages	62	179	26%
46	Lee D [67]	2018	Asia	Single institution	All Stages	176	588	23%
47	Kao YC [68]	2019	Asia	Single institution	All Stages	755	2216	25%
48	Ahn H [69]	2020	Asia	Single institution	All Stages	200	260	43%
49	Huang KH [70]	2020	Asia	Single institution	All Stages	181	260	41%
50	Wang JB [71]	2020	Asia	Single institution	All Stages	449	2893	13%
51	Dong X [72]	2021	Asia	Single institution	All Stages	254	3885	6%
52	Jin X [73]	2021	Asia	Single institution	All Stages	121	2045	6%
53	Zhao B [74]	2021	Asia	Single institution	All Stages	235	1656	12%
54	Bozkaya Y [75]	2016	Asia–Europe	Single institution	All Stages	142	51	74%
55	Gronnier C [76]	2013	Europe	Multicentric	EGC	104	317	25%
56	Lemoine N [77]	2016	Europe	Multicentric	MGC	57	146	28%
57	Riihimäki M [78]	2016	Europe	Swedish registry	MGC	82	736	10%
58	Piessen G [79]	2012	Europe	Single institution	All Stages	96	158	38%
59	Heger U [8]	2014	Europe	Single institution	All Stages	235	488	33%
60	Schmidt T [80]	2014	Europe	Multicentric	All Stages	221	516	30%
61	Voron T [81]	2016	Europe	FREGAT	All Stages	899	900	50%
62	Khan N [82]	2020	Europe	Multicentric	All stages	198	2302	8%
63	Shridhar R [83]	2013	North America	SEER	MGC	372	4200	8%
64	Taghavi S [84]	2012	North America	SEER	All Stages	2666	7580	26%
65	Bamboat ZM [6]	2014	North America	Single institution	All Stages	210	359	37%
66	Postlewait LM [85]	2015	North America	Multicentric	All Stages	312	456	41%
67	Charalampakis N [86]	2016	North America	Single institution	All Stages	62	45	58%
68	Liu K [87]	2017	North America	SEER	All Stages	4418	14877	23%
69	Luu C [88]	2017	North America	Single institution	All Stages	57	153	27%

Table 1. Cont.

	Author	Year	Continent	Patients' Source	Stage	n. SRCC	n. NSRCC	% SRCC
70	Benesch MGK [89]	2020	North America	SEER	All Stages	17942	65218	22%
71	Tang CT [90]	2020	North America	SEER	All Stages	5265	752	88%
72	Wei Q [91]	2020	North America	SEER	All Stages	1751	7493	19%
73	Zhao X [92]	2021	North America	SEER	All Stages	3006	3673	45%
74	de Aguiar VG [93]	2019	South America	Single institution	All Stages	72	144	33%

Abbreviations: EGC: early gastric cancer; AGC: advanced gastric cancer; MGC: metastatic gastric cancer; FREGAT: French EsoGastric Tumours registry; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program registry.

In the set of 74 selected articles, we searched for the definition of SRCC and the pathological classification used, and we found that both varied between studies (Figure 3). The WHO classification [12] was most frequently used (27 studies—37%), 7 studies (10%) used the Japanese classification [13], and 1 study (1%) used Laurén's classification [14]. A total of 24 studies (32%) used more than one classification (WHO, Japanese, Laurén, Nakamura), and 15 studies (20%) did not specify the classification used. Only 1 (1%) study [38] used the term “poorly cohesive carcinoma” as proposed in the 4th and 5th edition of the WHO classification [11,12].

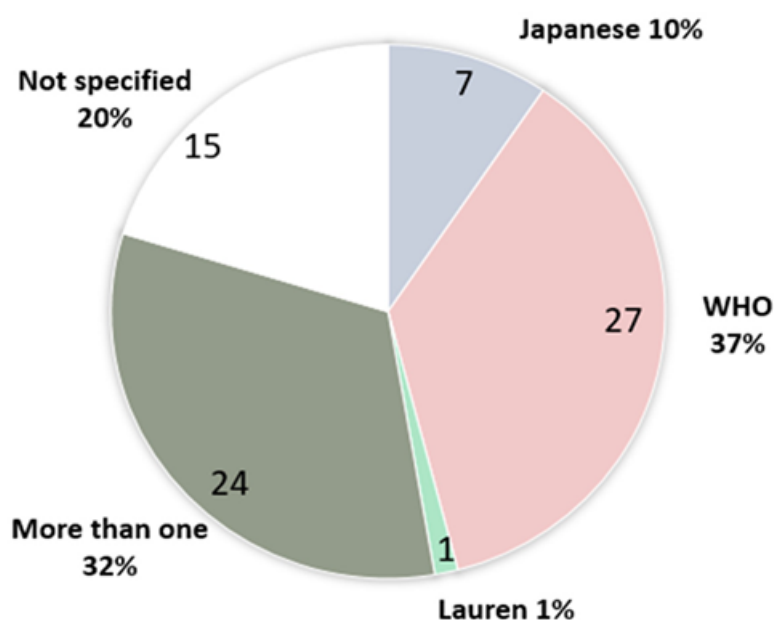


Figure 3. Use of pathological classification in gastric cancer.

In the whole cohort of studies, 1 study (1%) cited the 1st edition of the WHO classification, 16 (22%) the 2nd, 3 (4%) the 3rd, 16 (22%) the 4th, 2 (3%) the 5th. In parallel,

1 study (1%) cited the 1st edition of the Japanese classification, 6 (8%) the 2nd, 10 (11%) the 3rd, and 1 (1%) the 4th. Furthermore, 23 studies (31%) did not specify the classification edition used. Indeed, seven studies (9%) used information from the SEER database and, therefore, with a probable lack of specific clinical data, cited different editions of the WHO classification. Five studies (7%) only mentioned the type of classification in the introduction of the manuscript without specifying its use in the study.

### 3.1. Lymph Node Metastasis

Among all of the studies reporting data about lymph node metastasis (LNM) in all stages of gastric cancer, 15 papers compared SRCC to NSRCC, 11 compared SRCC to differentiated carcinoma/well-to-moderately differentiated adenocarcinoma/adenocarcinoma not otherwise specified (DC/WMDA/ADK), 16 to undifferentiated carcinoma/poorly differentiated adenocarcinoma (UDC/PDA)/mucinous, and 2 to mixed adenocarcinoma. Among the studies reporting data about lymph node metastasis in early gastric cancer (EGC), 7 papers compared SRCC to NSRCC, 14 to DC/WMDA/ADK, 21 to UDC/PDA/mucinous, and 5 to a mix of cancers. Among the studies reporting data about lymph node metastasis in advanced gastric cancer (AGC), 5 papers compared SRCC to NSRCC, 6 to DC/WMDA/ADK, and 6 to UDC/PDA/mucinous.

Figure 4A shows the RR of lymph node metastasis considering all stages of gastric cancer. The forest plot comparing SRCC to other histologies showed a slightly lower risk of developing nodal metastases (RR = 0.93, 95% CI 0.87–0.98) with high variability across studies ( $I^2 = 94.8\%$ ). When the histotype of controls stratified the analysis, a clear pattern emerged. Indeed, the risk of nodal metastases in SRCC was similar compared to NSRCC, lower compared to the UDC/PDA/mucinous and mixed group, or higher compared to the DC/WMDA/ADK group. Also, the variability across studies slightly decreased.

Stratification of the studies according to the tumour stage showed that, in early gastric cancer, the RR of lymph node metastasis was clearly lower in SRCC compared to other histologies (RR = 0.68, 95% CI 0.58–0.79, see Figure 4B). The variability across studies, although still significant, markedly decreased ( $I^2$  was 77.5%). The pattern of the risks of nodal metastases in SRCC compared to other histotypes was overlapping in the early and all stages of SRCC with a shift to the left (with an overall lower risk of lymph node metastasis in SRCC).

Conversely, in advanced gastric cancer, the risk of nodal metastases in SRCC slightly increased (RR = 1.05, 95% CI 1.00–1.10, see Figure 4C). Again, variability across studies decreased ( $I^2$  was 61.9%).

### 3.2. Lymphovascular Invasion

A similar pattern was found for lymphovascular invasion (LVI) (see Figure S1).

### 3.3. Survival

Figure 5A shows the comparison of multivariable HR/RR of survival of SRCC with other histotypes divided with regard to NSRCC (11 studies), DC/WMDA/ADK (4 studies), and UDC/PDA/mucinous (4 studies). The prognosis of SRC tumours was significantly worse than the other tumours (RR of mortality in SRCC versus controls = 1.16, 95% CI 1.07–1.24). SRCC survival was similar compared to UDC/PDA/mucinous, and slightly worse than NSRCC and DC/WMDA/ADK. The variability across studies was high ( $I^2 = 84.6\%$ ). However, a qualitative interaction was observed between SRCC and tumour stage. Figure 5B shows survival for the early (9 studies, Guo CG has two HR because of the comparison of SRCC with the DC/WMDA/ADK group and the UDC/PDA/mucinous group), advanced (8 studies), and metastatic stages (6 studies). Compared to other histotypes, SRCC tumours had better survival in the early stages (RR = 0.67, 95% CI 0.38–0.97), a similar survival in the advanced stages (RR = 1.15, 95% CI 0.94–1.36), and worse survival in metastatic cancers (RR = 1.29, 95% CI 1.09–1.49).

## (A) All Stages GC Lymph Node Metastasis

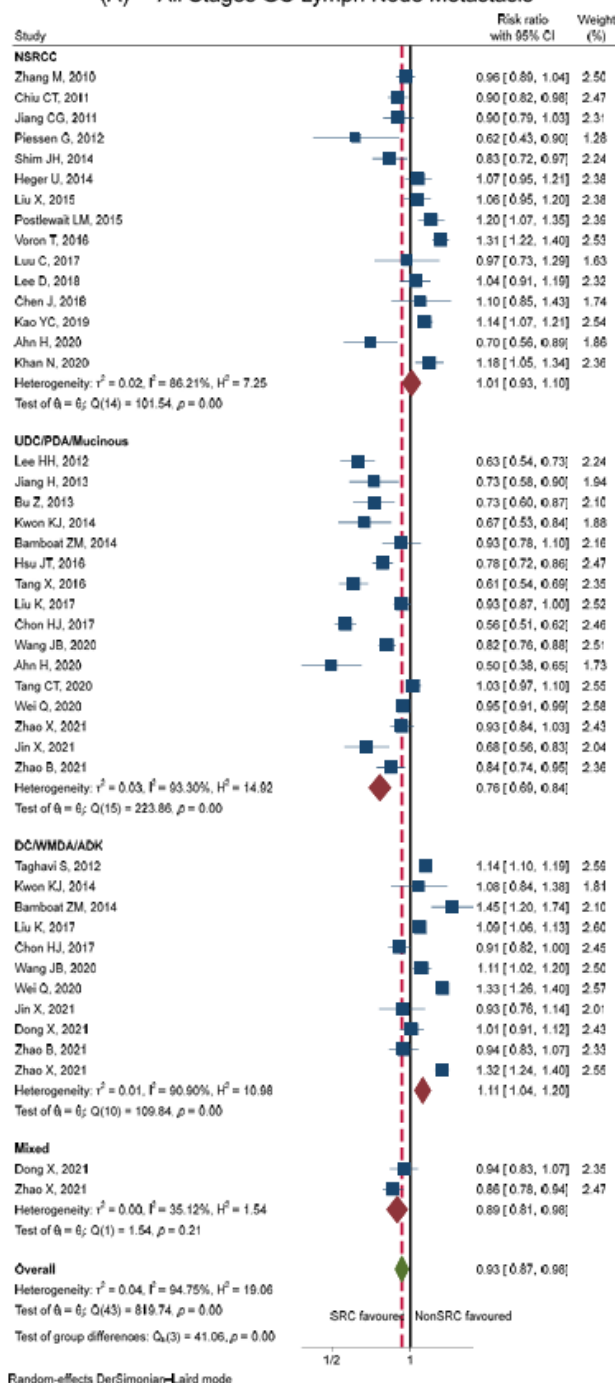


Figure 4. Cont.

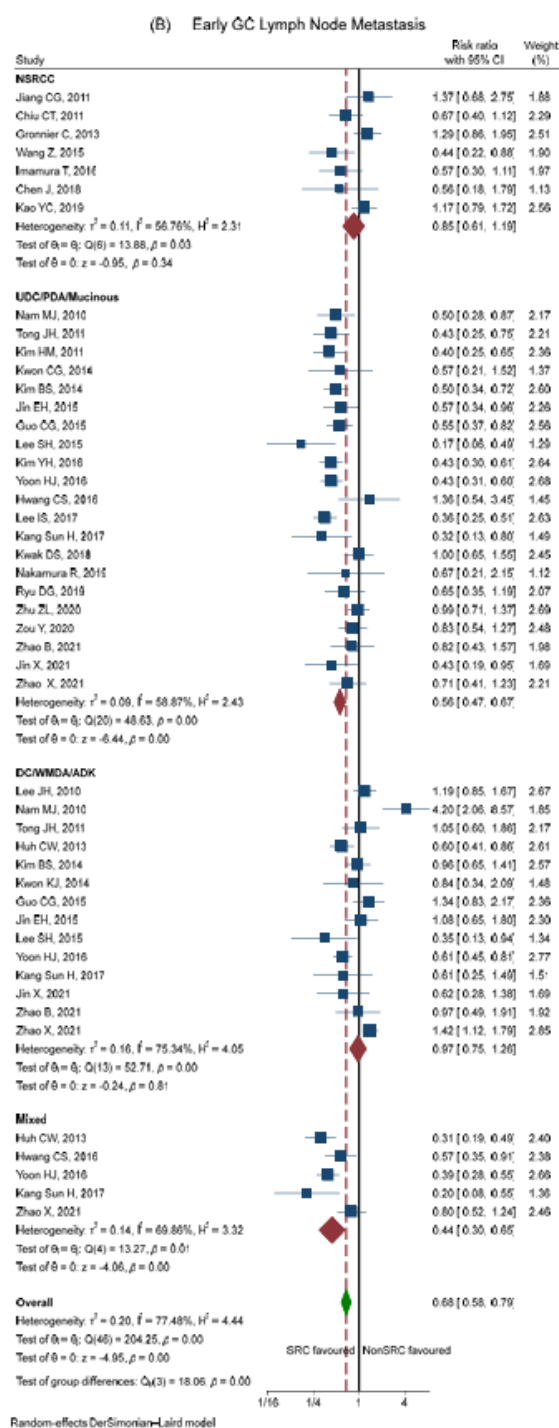
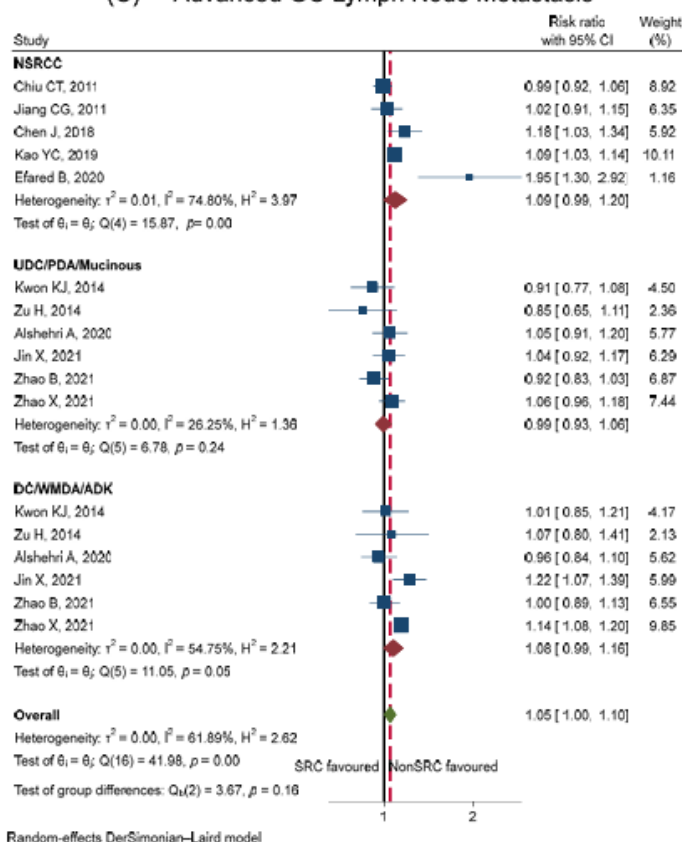


Figure 4. Cont.



## (C) Advanced GC Lymph Node Metastasis



**Figure 4.** Forest plot showing meta-analysis results for lymph node metastasis between SRCC and other histologies (NSRCC, UDC/PDA/mucinous, DC/WMDA/ADK, mixed). Plot (A): patients with all stages of gastric cancer. Plot (B): patients with early gastric cancer. Plot (C): patients with advanced gastric cancer. The blue square represents the size proportional to the weight of the study, and the horizontal lines indicate the 95% CI of each study. The black vertical line represents the no-effect values, while the red dashed vertical line represents the overall effect size. The red diamond expresses the group-specific effect size, and the green diamond represents the global effect size. References: Ahn H (2020) [69]; Alshehri A (2020) [47]; Bamboat ZM (2014) [6]; Bu Z (2013) [55]; Chen J (2018) [66]; Chiu CT (2011) [52]; Chon HJ (2017) [65]; Dong X (2021) [72]; Efared B (2020) [22]; Gronnier C (2013) [76]; Guo CG (2015) [29]; Heger U (2014) [8]; Hsu JT (2016) [60]; Huh CW (2013) [27]; Hwang CS (2016) [33]; Imamura T (2016) [34]; Jiang CG (2011) [53]; Jiang H (2013) [56]; Jin X (2021) [73]; Jin EH (2015) [30]; Kang Sun H (2017) [38]; Kao YC (2019) [68]; Khan N (2020) [82]; Kim BS (2014) [28]; Kim YH (2016) [35]; Kim HM (2011) [25]; Kwak DS (2018) [41]; Kwon KJ (2014) [57]; Lee D (2018) [67]; Lee HH (2012) [54]; Lee IS (2017) [39]; Lee JH (2010) [23]; Lee SH (2015) [31]; Liu K (2017) [87]; Liu X (2015) [59]; Luu C (2017) [88]; Nakamura R (2019) [42]; Nam MJ (2010) [24]; Piessen G (2012) [79]; Postlewait LM (2015) [85]; Ryu DG (2019) [43]; Shim JH (2014) [58]; Taghavi S (2012) [84]; Tang CT (2020) [90]; Tang X (2016) [63]; Tong JH (2011) [26]; Voron T (2016) [81]; Wang Z (2015) [32]; Wang JB (2020) [71]; Wei Q (2020) [91]; Yoon HJ (2016) [36]; Zhang M (2010) [51]; Zhao B (2021) [78]; Zhao X (2021) [92]; Zhu ZL (2020) [44]; Zou Y (2020) [45]; Zu H (2014) [46].

**Publication Bias:** The publication bias was evaluated with the funnel plot and Egger's test. No publication bias was found on early stage gastric cancer ( $p = 0.294$ ) or on all-stage



gastric cancer ( $p = 0.861$ ) in the survival outcomes. The funnel plot and Eggers' test are shown in the Supplementary Materials section (Figure S4).

### (A) All Stages GC Survival

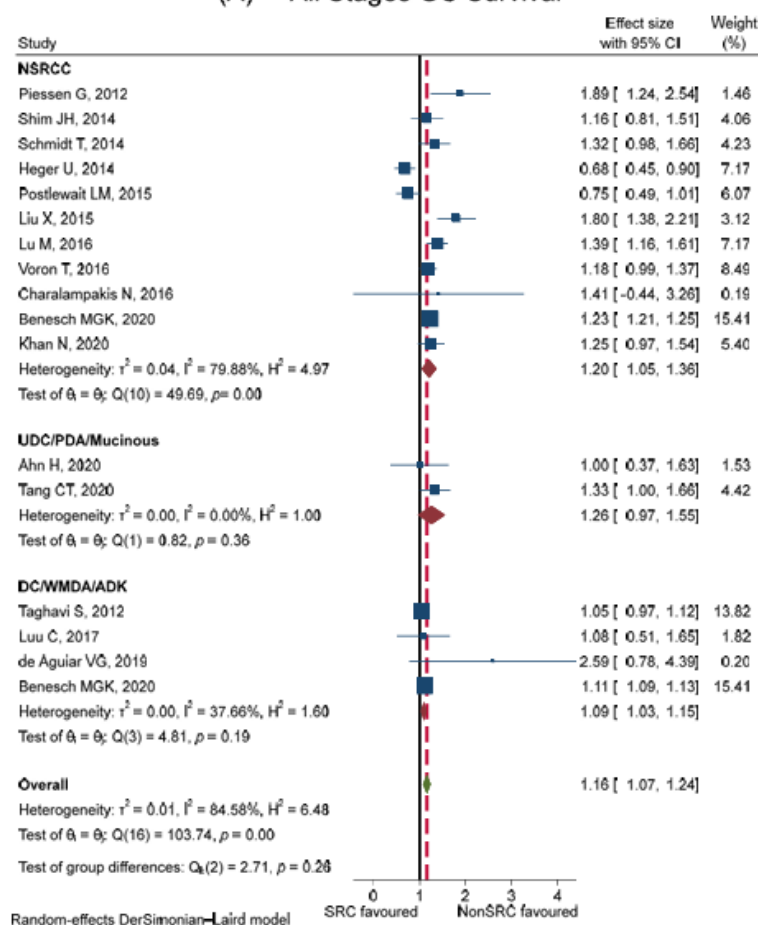
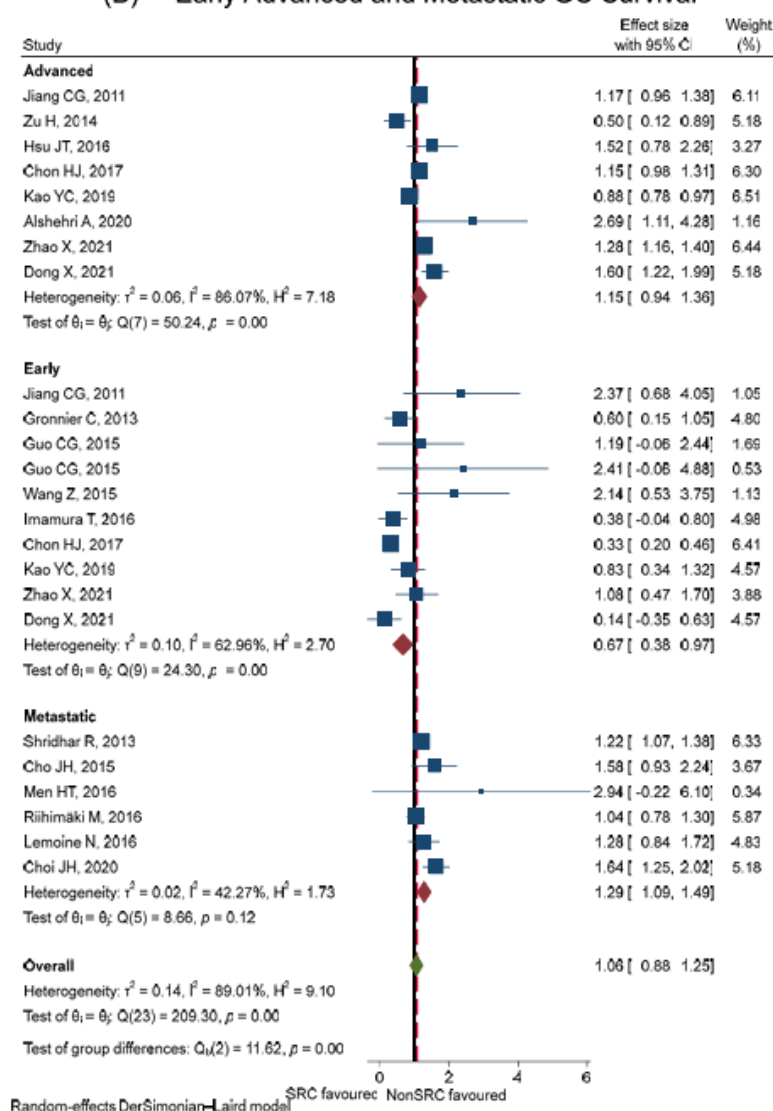


Figure 5. Cont.

## (B) Early Advanced and Metastatic GC Survival



**Figure 5.** Forest plot showing meta-analysis results for survival (comparison of multivariable HR/RR). Plot (A): comparison between SRCC and other histologies (NSRCC, UDC/PDA/mucinous, DC/WMDA/ADK) in patients with all stages of gastric cancer. (B): comparison between SRCC and other histologies in patients with early, advanced, and metastatic gastric cancer. The blue square represents the size proportional to the weight of the study, and the horizontal lines indicate the 95% CI of each study. The black vertical line represents the no-effect values, while the red dashed vertical line represents the overall effect size. The red diamond expresses the group-specific effect size, and the green diamond represents the global effect size. References: Ahn H (2020) [69]; Alshehri A (2020) [47]; Benesch MGK (2020) [89]; Charalampakis N (2016) [86]; Cho JH (2015) [48]; Chon HJ (2017) [65]; de Aguiar VG (2019) [93]; Dong X (2021) [72]; Gronnier C (2013) [76]; Guo CG (2015) [29];

Heger U (2014) [8]; Hsu JT (2016) [60]; Imamura T (2016) [34]; Jiang CG (2011) [53]; Kao YC (2019) [68]; Khan N (2020) [82]; Lemoine N (2016) [77]; Liu X (2015) [59]; Lu M (2016) [62]; Luu C (2017) [88]; Men HT (2016) [49]; Piessen G (2012) [79]; Postlewait LM (2015) [85]; Riihimäki M (2016) [78]; Schmidt T (2014) [80]; Shim JH (2014) [58]; Shridhar R (2013) [83]; Taghavi S (2012) [84]; Tang CT (2020) [90]; Voron T (2016) [81]; Wang Z (2015) [32]; Zhao X (2021) [92]; Zu H (2014) [46].

#### 4. Discussion

SRG gastric carcinoma is a subtype of gastric cancer with peculiar and controversial characteristics. At first, SRCC was described as a tumour with a poor prognosis; however, the growing available literature recently affirmed that when SRCC is found at early stages, limited to the gastric mucosa or submucosa, it has a better prognosis than all the other GC subtypes. Still, when it progresses through the gastric wall, it becomes highly aggressive, carrying high rates of nodal metastases and peritoneal carcinomatosis [3–6]. Nevertheless, the wide heterogeneity of definitions and classifications of SRCC contributes to the great confusion about its behaviour. Moreover, the authors' grouping of patients affected with SRCC with PDA or with other diffuse/poorly cohesive carcinomas decreases the homogeneity in the literature even more. Therefore, a pivotal step to more robust evidence is standardising the terminology used to define this cancer subtype.

Our study clarifies that the pathological classification used in the papers on gastric cancer and the definition of SRCC adopted in different studies are highly variable. We should pay attention to what is meant by SRCC in the different studies, and it is also important to what SRCC is compared with, that is, what is meant by NSRCC (some studies compare SRCC with well-differentiated tumours, while others with poorly differentiated tumours, which are still not as a type of SRCC). Therefore, the results of the studies found in this extensive literature review about SRCC have a great variability for this reason. Moreover, a particularly poor prognosis could be added if SRCC patients are grouped as diffused (Lauren classification) or undifferentiated (Nakamura and Japanese classifications). In fact, this would mean grouping SRCC with the poorly cohesive type 2 class (considering the Japanese classification) or to the poorly cohesive NOS class (considering the WHO classification). Only a few studies analysed the group poorly cohesive type 2 (Japanese classification)/poorly cohesive NOS (WHO classification) classes separately; therefore, this subtype is likely sometimes analysed with SRCC, and some others with NSRCC, which adds variability (see Figure 1). As such, there is a need to universalise the histopathological definitions used worldwide to allow for a more homogeneous comparison between the subgroups of gastric cancer.

This study's main result is that the prognosis of SRCC tumours largely depends on the stage of cancer, as confirmed by the other three meta-analyses that started investigating this topic. In fact, two of these three meta-analyses showed superimposable results, agreeing that lymph node metastasis was lower in EGC in SRCC compared to NSRCC, without differences in AGC [94,95]. Regarding survival, SRCC was associated with poorer overall survival when analysing all stages of gastric cancer [96], although this was not always statistically significant [94,95]. In EGC, the subgroup analysis showed better survival in two meta-analyses [95,96] and comparable survival outcomes in the other one [94]. Regarding AGC, one of the studies showed worse survival in SRCC when excluding patients with metastases. However, this sub-analysis evaluated only three studies, and the analysis, including metastatic patients, did not show statistical differences [96]. Another study demonstrated a worse prognosis in the advanced stage but did not separate patients with stage IV cancer [95]. The last meta-analysis also showed worse survival in the advanced tumour stage. No significant difference in survival outcomes was demonstrated in patients with metastases [94].

In our study, regarding lymph node invasion and considering all stages of gastric cancer, we found a slightly lower risk to develop nodal metastases in SRCC. The subgroup analysis comparing SRCC with different histotypes added the evidence that the risk of nodal metastases in SRCC tumours was lower, similar, or higher when compared to

UDC/PDA/mucinous, mixed, NSRCC, and to DC/WMDA/ADK respectively. In EGC, as demonstrated by the other two meta-analysis [94,95], SRCC was associated with a lower incidence of LNM. In the subgroup analysis, we noticed that the incidence of LNM was lower, especially when SRCC was compared to UDC/PDA/mucinous and mixed, rather than being similar when SRCC was compared to NSRCC and to DC/WMDA/ADK. The analysis of lymphovascular invasion highlighted a similar trend.

Regarding survival, all stages of SRCC had worse prognostic outcomes than other histotypes. The separate analysis regarding the stage of cancer confirmed the evidence shown by the previous meta-analysis with a better prognosis in early SRCC than in other histotypes, a similar prognosis in advanced cancer (3 of the 8 studies included patients with stage IV cancer in the advanced group), and worse in patients with metastases. When sorting the studies by histologies, the worse prognostic outcome of SRCC was confirmed, especially when comparing SRCC to NSRCC and to DC/WMDA/ADK, while no difference was seen in the comparison to UDC/PDA/mucinous.

Our analysis highlights the importance of identifying the comparison histologic group, which might provide significant variability in relation to the results. In addition, it confirms the different prognoses of SRCC based on stage—evidence that is becoming more and more clear. Indeed, these tumours tend to be more aggressive compared to other subtypes as they become more advanced, and this behaviour could be explained by the impact of peritoneal carcinomatosis. Patients with SRCC, in fact, are at an especially high risk for an occult misdiagnosed peritoneal disease, as it was shown by several studies [3–5]. A recent study found that peritoneal lavage during exploratory laparoscopy was positive in about 32.1% of the patients with SRCC cM0 [4]. Also, patients with gastric SRCC that are submitted to curative resection are at a risk of developing peritoneal metastasis [97–100]; recurrence was reported to occur in 51% of patients after a 54-month follow up, with 19% peritoneal recurrence [101]. Moreover, in SRCC with peritoneal metastasis, the prognosis appears to remain poor, irrespective of whichever treatment is used. Chemotherapy is less effective than other histologies and has a shorter survival rate [77]. Cytoreductive surgery, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS+HIPEC), and low-dose pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) are techniques which are still under investigation but can be used; however, they should be restricted to highly selective patients [49,102,103].

This study, while providing valuable insights, still contains some limitations. Firstly, the quality of the meta-analysis heavily relies on the quality of the included studies. If the individual studies exhibit biases or methodological flaws, these can propagate into the meta-analysis, compromising the overall reliability of the findings. Moreover, the heterogeneity among the selected studies, such as variations in patient populations, diagnostic criteria (use of EUS/PET/diagnostic laparoscopy), and treatment modalities (such as multimodal treatment), can pose a challenge in drawing cohesive conclusions. Additionally, this meta-analysis might lack the ability to capture the recent advancements in diagnostic techniques or treatments due to the inclusion of studies conducted over extended periods of time.

To encourage clinicians to offer a correct diagnosis, a recent expert consensus proposed a new classification system in which only PC carcinomas with more than 90% of SRC should be classified as SRCC. PC non-signet ring cell carcinomas should be further subdivided into PC carcinomas with a SRC component (10–90% SRC) and PC carcinomas not otherwise specified (<10% SRC) [104]. This classification seems to have practical prognostic relevance [105,106]; in fact, confusing poorly cohesive tumours with different percentages of SRC could cause conflicting findings in the literature concerning the prognosis and the response to chemo-radiotherapy. Of note, this classification of PC carcinomas based on the amount of SRC has also been cited by the very last edition of the World Health Organization (WHO) classification that divides PC gastric cancer into SRCC (>90%) and PC non-otherwise specified (PC-NOS) [12]. The incidence of this subtype of tumour is increasing with a rise of young patients affected and a poor prognosis due to its rapid progression, high rate of peritoneal disease, and high recurrence, even after a curative



resection and early diagnosis. A correct definition and clear histological comparison of the disease are of primary concern, as the results of the diagnosis can completely change based on this information. Consequently, this would help in clarifying the prognosis and developing a correctly tailored treatment for each patient.

## 5. Conclusions

In conclusion, most of the conflicting results found by analysing the available literature on SRCC could come from the lack of standardisation of its pathological definition and classification that is being used. Therefore, we suggest the use of a clear classification of SRCC, in addition to considering the percentage of SRC when investigating this type of tumour [104].

From the results of this meta-analysis, we concluded that SRCC has a lower tendency to lymph node invasion in the early stage of cancer, especially in comparison with UDC/PDA/mucinous and mixed tumours. This difference decreases with tumour progression, as advanced SRCC tends to have similar lymph node metastasis as the other histotypes. Survival tends to be greater in early SRCC than in EGC of the other histotypes. At the same time, it is worse when all stages are compared together, likely reflecting the dramatic impact of peritoneal involvement in advanced SRCC compared to the other histologies.

Over the years, there has been a trend towards a uniformity of data, probably thanks to a more precise and homogeneous pathological diagnosis. Hopefully, this harmonisation process will continue with the final aim of achieving a clearer prognosis and ameliorating the treatment of patients with SRCC.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers15215191/s1>, Table S1: Search terms used in PubMed; Table S2: Quality assessment of cohort studies according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS); Table S3: General information of the selected studies; Figure S1: Forest plot showing meta-analysis results for Lymphovascular Invasion between SRCC and other histologies (NSRCC, UDC/PDA/mucinous, DC/WMDA/ADK, mixed). (A): in All Stages Gastric Cancer patients. (B): in Early Gastric Cancer patients. (C): in Advanced Gastric Cancer patients; Figure S2: Forest plot showing meta-analysis results for survival (comparison of multivariable HR/RR), subgroup analysis by stage and histology (between SRCC and NSRCC, UDC/PDA/mucinous, DC/WMDA/ADK). (A): in Early Gastric Cancer patients. (B): in Advanced Gastric Cancer patients; Figure S3: Forest plot showing meta-analysis results for survival (comparison of univariable HR/RR); Figure S4: Funnel plot and Egger's Test.

**Author Contributions:** All the author gave substantial contributions to the conception or design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work. In particular: Study concepts: G.d.M., M.B., H.I.G., F.C.; Study design: M.B., H.I.G.; Data acquisition: M.S., M.A., F.F.; Data analysis and interpretation: G.V., M.B., M.D.C.; Statistical analysis: G.V., L.T.; Manuscript preparation: M.D.C., M.I.; Manuscript editing: D.H.W.L., K.G.P.K., L.S., A.T., G.P., M.P.; Manuscript review: M.B., H.I.G., F.C., G.d.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work would not have been possible without the financial support of the "Fondazione Ganesini" and the "Ricerchiamo ONLUS". H.I.G. is supported in part by the National Institute for Health and Care Research (NIHR) Leeds Biomedical Research Centre. The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health and Social Care.

**Institutional Review Board Statement:** This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

**Data Availability Statement:** The original contributions presented in this study are included in the article/online resources.

**Acknowledgments:** This study is part of a doctoral programme of the Department of Surgery at Universitat Autònoma de Barcelona.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Abbreviations

AGC—advanced gastric cancer; ADK—adenocarcinoma not otherwise specified; CRS+HIPEC—cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; DC—differentiated cancer; EGC—early gastric cancer; GC—gastric cancer; JGCA—Japanese Gastric Cancer Association; LNM—lymph node metastasis; LVI—lymphovascular invasion; MDA—moderately differentiated adenocarcinoma; NSRCC—non-signet ring cell carcinoma; PC—poorly cohesive; PC-NOS—PC not otherwise specified; PDA—poorly differentiated adenocarcinoma; SRC—signet ring cells; SRCC—signet ring cell carcinoma; UDC—undifferentiated cancer; WDA—well-differentiated adenocarcinoma; WHO—World Health Organization; WMDA—well-to-moderately differentiated adenocarcinoma.

## References

- Thrift, A.P.; Wenker, T.N.; El-Serag, H.B. Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2023**, *20*, 338–349. [CrossRef] [PubMed]
- Golembeski, C.P.; Genta, R.M. Signet-ring cell carcinoma in gastric biopsies: Expecting the unexpected. *J. Clin. Pathol.* **2013**, *66*, 136–139. [CrossRef] [PubMed]
- Thiels, C.A.; Ikoma, N.; Fournier, K.; Das, P.; Blum, M.; Estrella, J.S.; Minsky, B.D.; Ajani, J.; Mansfield, P.; Badgwell, B.D. Repeat staging laparoscopy for gastric cancer after preoperative therapy. *J. Surg. Oncol.* **2018**, *118*, 61–67. [CrossRef] [PubMed]
- Simon, M.; Mal, F.; Perniceni, T.; Ferraz, J.M.; Strauss, C.; Levard, H.; Louvet, C.; Fuks, D.; Gayet, B. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis. Esophagus* **2016**, *29*, 236–240. [CrossRef] [PubMed]
- Nassour, I.; Fullington, H.; Hynan, L.S.; Yopp, A.C.; Augustine, M.M.; Polanco, P.M.; Choti, M.A.; Mansour, J.C.; Wang, S.C.; Porembka, M.R. The Yield of Staging Laparoscopy in Gastric Cancer is Affected by Racial and Ethnic Differences in Disease Presentation. *Ann. Surg. Oncol.* **2017**, *24*, 1787–1794. [CrossRef]
- Bamboat, Z.M.; Tang, L.H.; Vinuela, E.; Kuk, D.; Gonen, M.; Shah, M.A.; Brennan, M.F.; Coit, D.G.; Strong, V.E. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **2014**, *21*, 1678–1685. [CrossRef]
- Charalampakis, N.; Xiao, L.; Elimova, E.; Wadhwa, R.; Shiozaki, H.; Shimodaira, Y.; Blum, M.A.; Planjery, V.; Rogers, J.E.; Matamoros, A.; et al. Initial standardized uptake value of positron emission tomography influences the prognosis of patients with localized gastric adenocarcinoma treated preoperatively. *Oncology* **2015**, *89*, 305–310. [CrossRef]
- Heger, U.; Blank, S.; Wiecha, C.; Langer, R.; Weichert, W.; Lordick, F.; Bruckner, T.; Dobritz, M.; Burian, M.; Springfield, C.; et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann. Surg. Oncol.* **2014**, *21*, 1739–1748. [CrossRef] [PubMed]
- Arai, T. Where does signet-ring cell carcinoma come from and where does it go? *Gastric Cancer* **2019**, *22*, 651–652. [CrossRef]
- Watanabe, H.; Jass, J.; Sobin, J. *WHO International Histological Classification of Tumours*; Springer: Berlin, Germany, 1990.
- Bosman, F.T.; Carneiro, F.; Hruban, R.H.; Theise, N.D. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.
- International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours Editorial Board: Digestive System Tumours*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2019.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* **2017**, *20*, 1–19. [CrossRef]
- Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **1965**, *64*, 31–49. [CrossRef]
- Nakamura, K.; Sugano, H.; Takagi, K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: Its histogenesis and histological appearances. *GANN Jpn. J. Cancer Res.* **1968**, *59*, 251–258.
- Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [CrossRef]
- Kerckhoffs, K.G.P.; Liu, D.H.W.; Saragani, L.; van der Post, R.S.; Langer, R.; Bencivenga, M.; Iglesias, M.; Gallo, G.; Hewitt, L.C.; Fazzi, G.E.; et al. Mucin expression in gastric- and gastro-oesophageal signet-ring cell cancer: Results from a comprehensive literature review and a large cohort study of Caucasian and Asian gastric cancer. *Gastric Cancer* **2020**, *23*, 765–779. [CrossRef]
- Wells, G.A.; Shea, B.; O'Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. Available online: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) (accessed on 15 September 2023).
- Higgins, J.P.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558. [CrossRef] [PubMed]
- Higgins, J.P.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [CrossRef] [PubMed]
- DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* **1986**, *7*, 177–188. [CrossRef] [PubMed]

22. Efared, B.; Kadi, M.; Tahiri, L.; Lahmidani, N.; Hassani, K.M.; Bouhaddouti, H.E.; Benbrahim, Z.; Adil, I.S.; Chbani, L. Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: A Comparative Analysis of Clinicopathologic Features. *Cancer Control* **2020**, *27*, 1073274820976596. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lee, J.H.; Choi, I.J.; Kook, M.C.; Nam, B.H.; Kim, Y.W.; Ryu, K.W. Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br. J. Surg.* **2010**, *97*, 732–736. [\[CrossRef\]](#)
24. Nam, M.J.; Oh, S.J.; Oh, C.A.; Kim, D.H.; Bae, Y.S.; Choi, M.G.; Noh, J.H.; Sohn, T.S.; Bae, J.M.; Kim, S. Frequency and predictive factors of lymph node metastasis in mucosal cancer. *J. Gastric Cancer* **2010**, *10*, 162–167. [\[CrossRef\]](#)
25. Kim, H.M.; Pak, K.H.; Chung, M.J.; Cho, J.H.; Hyung, W.J.; Noh, S.H.; Kim, C.B.; Lee, Y.C.; Song, S.Y.; Lee, S.K. Early gastric cancer of signet ring cell carcinoma is more amenable to endoscopic treatment than is early gastric cancer of poorly differentiated tubular adenocarcinoma in select tumor conditions. *Surg. Endosc.* **2011**, *25*, 3087–3093. [\[CrossRef\]](#)
26. Tong, J.H.; Sun, Z.; Wang, Z.N.; Zhao, Y.H.; Huang, B.J.; Li, K.; Xu, Y.; Xu, H.M. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: Risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* **2011**, *149*, 356–363. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Huh, C.W.; Jung, D.H.; Kim, J.H.; Lee, Y.C.; Kim, H.; Kim, H.; Yoon, S.O.; Yoon, Y.H.; Park, H.; Lee, S.I.; et al. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* **2013**, *107*, 124–129. [\[CrossRef\]](#)
28. Kim, B.S.; Oh, S.T.; Yook, J.H. Signet ring cell type and other histologic types: Differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* **2014**, *155*, 1030–1035. [\[CrossRef\]](#)
29. Guo, C.G.; Zhao, D.B.; Liu, Q.; Zhou, Z.X.; Zhao, P.; Wang, G.Q.; Cai, J.Q. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer with Signet Ring Cell Carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* **2015**, *19*, 1958–1965. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Jin, E.H.; Lee, D.H.; Jung, S.A.; Shim, K.N.; Seo, J.Y.; Kim, N.; Shin, C.M.; Yoon, H.; Jung, H.C. Clinicopathologic factors and molecular markers related to lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 563–569. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Lee, S.H.; Jee, S.R.; Kim, J.H.; Seol, S.Y. Intramucosal gastric cancer: The rate of lymph node metastasis in signet ring cell carcinoma is as low as that in well-differentiated adenocarcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *27*, 170–174. [\[CrossRef\]](#)
32. Wang, Z.; Zhang, X.; Hu, J.; Zeng, W.; Zhou, Z. Clinicopathological features and outcomes in patients undergoing radical resection for early gastric cancer with signet ring cell histology. *J. Vis. Surg.* **2015**, *152*, 357–361. [\[CrossRef\]](#)
33. Hwang, C.S.; Ahn, S.; Lee, B.E.; Lee, S.J.; Kim, A.; Choi, C.I.; Kim, D.H.; Jeon, T.Y.; Kim, G.H.; Song, G.A.; et al. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component. *World J. Gastroenterol.* **2016**, *22*, 4020–4026. [\[CrossRef\]](#)
34. Imamura, T.; Komatsu, S.; Ichikawa, D.; Kawaguchi, T.; Kosuga, T.; Okamoto, K.; Konishi, H.; Shiozaki, A.; Fujiwara, H.; Otsuji, E. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J. Surg. Oncol.* **2016**, *114*, 607–612. [\[CrossRef\]](#)
35. Kim, Y.H.; Kim, J.H.; Kim, H.K.; Kim, H.; Lee, Y.C.; Lee, S.K.; Shin, S.K.; Park, J.C.; Chung, H.S.; Park, J.J.; et al. Is the recent WHO histological classification for gastric cancer helpful for application to endoscopic resection? *Gastric Cancer* **2016**, *19*, 869–875. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Yoon, H.J.; Kim, Y.H.; Kim, J.H.; Kim, H.K.; Kim, H.; Park, J.J.; Yoon, Y.H.; Park, H.; Kim, J.W.; Hyung, W.J.; et al. Are new criteria for mixed histology necessary for endoscopic resection in early gastric cancer? *Pathol. Res. Pract.* **2016**, *212*, 410–414. [\[CrossRef\]](#)
37. Bang, C.S.; Park, J.M.; Baik, G.H.; Park, J.J.; Joo, M.K.; Jang, J.Y.; Jeon, S.W.; Choi, S.C.; Sung, J.K.; Cho, K.B. The therapeutic outcomes of endoscopic resection of early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A Korean ESD registry database analysis. *Clin. Endosc.* **2017**, *50*, 569–577. [\[CrossRef\]](#)
38. Kang Sun, H.; Moon Hee, S.; Sung Jae, K.; Jeong Hyun, Y. Signet ring cell carcinoma of early gastric cancer, is endoscopic treatment really risky? *Ann. Oncol.* **2017**, *96*, e7532. [\[CrossRef\]](#)
39. Lee, I.S.; Lee, S.; Park, Y.S.; Gong, C.S.; Yook, J.H.; Kim, B.S. Applicability of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: Mixed histology of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma is a worse predictive factor of nodal metastasis. *Surg. Oncol.* **2017**, *26*, 8–12. [\[CrossRef\]](#)
40. Horiuchi, Y.; Fujisaki, J.; Yamamoto, N.; Ishizuka, N.; Omae, M.; Ishiyama, A.; Yoshio, T.; Hirasawa, T.; Yamamoto, Y.; Nagahama, M.; et al. Mixed poorly differentiated adenocarcinoma in undifferentiated-type early gastric cancer predicts endoscopic noncurative resection. *Gastric Cancer* **2018**, *21*, 689–695. [\[CrossRef\]](#)
41. Kwak, D.S.; Min, Y.W.; Lee, J.H.; Kang, S.H.; Jang, S.H.; Lee, H.; Min, B.H.; Kim, J.J.; Kim, K.M.; Sohn, T.S.; et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A clinical simulation using a non-selected surgical cohort. *Gut Liver* **2018**, *12*, 263–270. [\[CrossRef\]](#)
42. Nakamura, R.; Omori, T.; Mayanagi, S.; Irino, T.; Wada, N.; Kawakubo, H.; Kameyama, K.; Kitagawa, Y. Risk of lymph node metastasis in undifferentiated-type mucosal gastric carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* **2019**, *17*, 32. [\[CrossRef\]](#)
43. Ryu, D.G.; Choi, C.W.; Kim, S.J.; Kang, D.H.; Kim, H.W.; Park, S.B.; Nam, H.S. Possible indication of endoscopic resection in undifferentiated early gastric cancer. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 16869. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Zhu, Z.L.; Shi, H.P.; Beeharry, M.K.; Feng, T.N.; Yan, M.; Yuan, F.; Zhu, Z.-G.; Zhang, B.Y.; Wu, W. Expanding the indication of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer is safe or not? *Asian J. Surg.* **2020**, *43*, 526–531. [\[CrossRef\]](#)



45. Zou, Y.; Wu, L.; Yang, Y.; Shen, X.; Zhu, C. Risk factors of tumor invasion and node metastasis in early gastric cancer with undifferentiated component: A multicenter retrospective study on biopsy specimens and clinical data. *Ann. Transl. Med.* **2020**, *8*, 360. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Zu, H.; Wang, H.; Li, C.; Xue, Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2014**, *7*, 5692–5700. [\[PubMed\]](#)
47. Alshehri, A.; Alanezi, H.; Kim, B.S. Prognosis factors of advanced gastric cancer according to sex and age. *World J. Clin. Cases* **2020**, *8*, 1608–1619. [\[CrossRef\]](#)
48. Cho, J.H.; Lim, J.Y.; Choi, A.R.; Choi, S.M.; Kim, J.W.; Choi, S.H.; Cho, J.Y. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Res. Treat.* **2015**, *47*, 697–705. [\[CrossRef\]](#)
49. Men, H.T.; Gou, H.F.; Liu, J.Y.; Li, Q.; Luo, D.Y.; Bi, F.; Qiu, M. Prognostic factors of intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer: A retrospective study from a single center. *Oncol. Lett.* **2016**, *11*, 3501–3507. [\[CrossRef\]](#)
50. Choi, J.H.; Choi, Y.W.; Kang, S.Y.; Jeong, G.S.; Lee, H.W.; Jeong, S.H.; Park, J.S.; Ahn, M.S.; Sheen, S.S. Combination versus single-agent as palliative chemotherapy for gastric cancer. *BMC Cancer* **2020**, *20*, 167. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Zhang, M.; Zhu, G.; Zhang, H.; Gao, H.; Xue, Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J. Gastrointest. Surg.* **2010**, *14*, 601–606. [\[CrossRef\]](#)
52. Chiu, C.T.; Kuo, C.J.; Yeh, T.S.; Hsu, J.T.; Liu, K.H.; Yeh, C.N.; Hwang, T.L.; Jan, Y.Y.; Lin, C.J. Early signet ring cell gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* **2011**, *56*, 1749–1756. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Jiang, C.G.; Wang, Z.N.; Sun, Z.; Liu, F.N.; Yu, M.; Xu, H.M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: Results from a chinese mono-institutional study. *J. Surg. Oncol.* **2011**, *103*, 700–703. [\[CrossRef\]](#)
54. Lee, H.H.; Song, K.Y.; Park, C.H.; Jeon, H.M. Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: Prognostic impact of three histological types. *World J. Surg. Oncol.* **2012**, *10*, 1–8. [\[CrossRef\]](#)
55. Bu, Z.; Zheng, Z.; Li, Z.; Wu, X.; Zhang, L.; Wu, A.; Zong, X.; Ji, J. Clinicopathological and prognostic differences between mucinous gastric carcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Chin. J. Cancer Res.* **2013**, *25*, 32–38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Jiang, H.; Zhang, H.; Tian, L.; Zhang, X.; Xue, Y. The difference in clinic-pathological features between signet ring cell carcinoma and gastric mucinous adenocarcinoma. *Tumor Biol.* **2013**, *34*, 2625–2631. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
57. Kwon, K.J.; Shim, K.N.; Song, E.M.; Choi, J.Y.; Kim, S.E.; Jung, H.K.; Jung, S.A. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* **2014**, *17*, 43–53. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Shim, J.H.; Song, K.Y.; Kim, H.H.; Han, S.U.; Kim, M.C.; Hyung, W.J.; Kim, W.; Lee, H.J.; Ryu, S.W.; Cho, G.S.; et al. Signet ring cell histology is not an independent predictor of poor prognosis after curative resection for gastric cancer. *Medicine* **2014**, *93*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
59. Liu, X.; Cai, H.; Sheng, W.; Yu, L.; Long, Z.; Shi, Y.; Wang, Y. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary signet ring cell carcinoma in the stomach: Retrospective analysis of single center database. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0144420. [\[CrossRef\]](#)
60. Hsu, J.T.; Wang, C.W.; Le, P.H.; Wu, R.C.; Chen, T.H.; Chiang, K.C.; Lin, C.J.; Yeh, T.S. Clinicopathological characteristics and outcomes in stage I–III mucinous gastric adenocarcinoma: A retrospective study at a single medical center. *World J. Surg. Oncol.* **2016**, *14*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
61. Kong, P.; Wu, R.; Yang, C.; Geng, Q.; Liu, J.; Chen, S.; Liu, X.; Ye, M.; He, W.; Yang, Q.; et al. Prognostic impact of the signet ring cell type in node-negative gastric cancer. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–10. [\[CrossRef\]](#)
62. Lu, M.; Yang, Z.; Feng, Q.; Yu, M.; Zhang, Y.; Mao, C.; Shen, L.; Tang, J. The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: A retrospective cohort study of 2199 consecutive patients. *Medicine* **2016**, *95*, e4052. [\[CrossRef\]](#)
63. Tang, X.; Zhang, J.; Che, X.; Lan, Z.; Chen, Y.; Wang, C. The Clinicopathological Features and Long-Term Survival Outcomes of Mucinous Gastric Carcinoma: A Consecutive Series of 244 Cases from a Single Institute. *J. Gastrointest. Surg.* **2016**, *20*, 693–699. [\[CrossRef\]](#)
64. Wang, Z.; Xu, J.; Shi, Z.; Shen, X.; Luo, T.; Bi, J.; Nie, M. Clinicopathologic characteristics and prognostic of gastric cancer in young patients. *Scand. J. Gastroenterol.* **2016**, *51*, 1043–1049. [\[CrossRef\]](#)
65. Chon, H.J.; Hyung, W.J.; Kim, C.; Park, S.; Kim, J.H.; Park, C.H.; Ahn, J.B.; Kim, H.; Chung, H.C.; Rha, S.Y.; et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia. *Ann. Surg.* **2017**, *265*, 946–953. [\[CrossRef\]](#)
66. Chen, J.; Cai, R.; Ren, G.; Zhao, J.; Li, H.; Guo, C.; He, W.; Wu, X.; Zhang, W. Differences in clinicopathological characteristics and computed tomography findings between signet ring cell carcinoma and nonsignet ring cell carcinoma in early and advanced gastric cancer. *Cancer Med.* **2018**, *7*, 1160–1169. [\[CrossRef\]](#)
67. Lee, D.; Son, S.Y.; Kim, Y.B.; Han, S.U.; Hur, H. Neural Invasion is a Significant Contributor to Peritoneal Recurrence in Signet Ring Cell Gastric Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **2018**, *25*, 1167–1175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Kao, Y.C.; Fang, W.L.; Wang, R.F.; Li, A.F.Y.; Yang, M.H.; Wu, C.W.; Shyr, Y.M.; Huang, K.H. Clinicopathological differences in signet ring cell adenocarcinoma between early and advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **2019**, *22*, 255–263. [\[CrossRef\]](#)
69. Ahn, H.; Chung, W.C.; Kim, Y.J.; Ryu, S.; Lim, E. Clinical Outcomes of Mucinous Gastric Carcinomas Compared with Non-mucinous and Signet Ring Cell Carcinomas. *Korean J. Gastroenterol.* **2020**, *76*, 297–303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



70. Huang, K.H.; Chen, M.H.; Fang, W.L.; Lin, C.H.; Chao, Y.; Lo, S.S.; Li, A.F.; Wu, C.W.; Shyr, Y.M. The Clinicopathological Characteristics And Genetic Alterations of Signet-ring Cell Carcinoma in Gastric Cancer. *Cancers* **2020**, *12*, 2318. [\[CrossRef\]](#)
71. Wang, J.B.; Lin, M.Q.; Xie, J.W.; Lin, J.X.; Lu, J.; Chen, Q.Y.; Cao, L.L.; Lin, M.; Tu, R.H.; Li, P.; et al. BMI-adjusted prognosis of signet ring cell carcinoma in patients undergoing radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Asian J. Surg.* **2021**, *44*, 116–122. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Dong, X.; Sun, G.; Qu, H.; He, Q.; Hao, Z. Prognostic Significance of Signet-Ring Cell Components in Patients with Gastric Carcinoma of Different Stages. *Front. Surg.* **2021**, *8*, 642468. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Jin, X.; Wu, W.; Zhao, J.; Song, S.; Zhang, C.; Sun, W.; Lv, B. Clinical Features and Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Early Signet Ring Cell Gastric Cancer. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 630675. [\[CrossRef\]](#)
74. Zhao, B.; Lu, H.; Luo, R.; Bao, S.; Mei, D.; Xu, H.; Huang, B. Different clinicopathologic features and prognostic significance of signet ring cell histology in early and locally advanced gastric cancer patients. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2021**, *45*, 101454. [\[CrossRef\]](#)
75. Bozkaya, Y.; Erdem, G.U.; Ozdemir, N.Y.; Demirci, N.S.; Hocaşade, C.; Yazıcı, O.; Zengin, N. Comparison of clinicopathological and prognostic characteristics in patients with mucinous carcinoma and signet ring cell carcinoma of the stomach. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**, *33*, 109–116. [\[CrossRef\]](#)
76. Gronnier, C.; Messenger, M.; Robb, W.B.; Thiebot, T.; Louis, D.; Luc, G.; Piessen, G.; Mariette, C.; Dhari, A.; Regimbeau, J.M.; et al. Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? *Surgery* **2013**, *154*, 1093–1099. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. Lemoine, N.; Adenis, A.; Bouche, O.; Duhamel, A.; Heurgue, A.; Leteurtre, E.; Amela, E.; Salleron, J.; Hebbar, M. Signet ring cells and efficacy of first-line chemotherapy in advanced gastric or oesogastric junction adenocarcinoma. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 5543–5549. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
78. Riihimäki, M.; Hemminki, A.; Sundquist, K.; Sundquist, J.; Hemminki, K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget* **2016**, *7*, 52307–52316. [\[CrossRef\]](#)
79. Piessen, G.; Amielh, D.; Messenger, M.; Vinatier, E.; Leteurtre, E.; Triboulet, J.P.; Mariette, C. Is pretreatment endoscopic biopsy a good predictor of signet ring cell histology in gastric carcinoma? *World J. Surg.* **2012**, *36*, 346–354. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
80. Schmidt, T.; Sicic, L.; Blank, S.; Becker, K.; Weichert, W.; Bruckner, T.; Parakonthun, T.; Langer, R.; Büchler, M.W.; Siewert, J.R.; et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br. J. Cancer* **2014**, *110*, 1712–1720. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
81. Voron, T.; Messenger, M.; Duhamel, A.; Lefevre, J.; Mabrut, J.Y.; Goere, D.; Meunier, B.; Brigand, C.; Hamy, A.; Glehen, O.; et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer* **2016**, *19*, 1027–1040. [\[CrossRef\]](#)
82. Khan, N.; Donohoe, C.L.; Phillips, A.W.; Griffin, S.M.; Reynolds, J.V. Signet ring gastric and esophageal adenocarcinomas: Characteristics and prognostic implications. *Dis. Esophagus* **2020**, *33*, doaa016. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
83. Shridhar, R.; Almanna, K.; Hoffe, S.E.; Fulp, W.; Weber, J.; Chuong, M.D.; Meredith, K.L. Increased survival associated with surgery and radiation therapy in metastatic gastric cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* **2013**, *119*, 1636–1642. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Taghavi, S.; Jayarajan, S.N.; Davey, A.; Willis, A.I. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 3493–3498. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
85. Postlewait, L.M.; Squires, M.H.; Kooby, D.A.; Poultides, G.A.; Weber, S.M.; Bloomston, M.; Fields, R.C.; Pawlik, T.M.; Votanopoulos, K.L.; Schmidt, C.R.; et al. The Prognostic Value of Signet-Ring Cell Histology in Resected Gastric Adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **2015**, *22*, 832–839. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
86. Charalampakis, N.; Noguera González, G.M.; Elimova, E.; Wadhwa, R.; Shiozaki, H.; Shimodaira, Y.; Blum, M.A.; Rogers, J.E.; Harada, K.; Matamoros, A., Jr.; et al. The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation. *Oncology* **2016**, *90*, 239–247. [\[CrossRef\]](#)
87. Liu, K.; Wan, J.; Bei, Y.; Chen, X.; Lu, M. Prognostic Impact of Different Histological Types on Gastric Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Pathol. Oncol. Res.* **2017**, *23*, 881–887. [\[CrossRef\]](#)
88. Luu, C.; Thapa, R.; Woo, K.; Coppola, D.; Almanna, K.; Pimiento, J.M.; Chen, D.T.; Marquez, D.D.; Hodul, P.J. Does histology really influence gastric cancer prognosis? *J. Gastrointest. Oncol.* **2017**, *8*, 1026–1036. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
89. Benesch, M.G.K.; Mathieson, A. Epidemiology of Signet Ring Cell Adenocarcinomas. *Cancers* **2020**, *12*, 1544. [\[CrossRef\]](#)
90. Tang, C.T.; Chen, Y.; Zeng, C. Prognostic analysis of gastric signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma: A propensity score-matched study and competing risk analysis. *Aging* **2020**, *12*, 22059–22077. [\[CrossRef\]](#)
91. Wei, Q.; Gao, Y.; Qi, C.; Yuan, X.; Li, J.; Xu, Q.; Luo, C.; Chen, L.; Zhuo, W.; Xu, Z.; et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Signet Ring Gastric Cancer: A Population-Based Study. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 580545. [\[CrossRef\]](#)
92. Zhao, X.; Li, Y.; Yang, Z.; Zhang, H.; Wang, H.; Lin, J.; Liu, J.; Zhao, Q. Adenocarcinoma with Mixed Subtypes in the Early and Advanced Gastric Cancer. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *2021*, 8497305. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. de Aguiar, V.G.; Segatelli, V.; Macedo, A.L.V.; Goldenberg, A.; Gansl, R.C.; Maluf, F.C.; Usón Junior, P.L.S. Signet ring cell component, not the Lauren subtype, predicts poor survival: An analysis of 198 cases of gastric cancer. *Future Oncol.* **2019**, *15*, 401–408. [\[CrossRef\]](#)

94. Zhang, C.; Liu, R.; Zhang, W.H.; Chen, X.Z.; Liu, K.; Yang, K.; Chen, X.L.; Zhao, L.Y.; Chen, Z.X.; Zhou, Z.G.; et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 618477. [\[CrossRef\]](#)
95. Zhao, S.; Lv, L.; Zheng, K.; Tian, Y.; Zheng, J.C.; Jiang, C.G. Prognosis and Biological Behavior of Gastric Signet-Ring Cell Carcinoma Better or Worse: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 603070. [\[CrossRef\]](#)
96. Zhao, B.; Lv, W.; Zhang, J.; Huang, B.; Lin, J. Different prognostic significance of signet ring cell histology for early and advanced gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *14*, 499–509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. Fanelli, M.F.; De Paiva, T.F.; Silva, M.J.B.; Benevides, C.F.L.; Guimarães, A.P.G.; Gimenes, D.L.; Pinheiro, E.D.; Rinck, J.A.; Nicolau, U.R.; Sanches, S.M.; et al. Predictors of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer treated at a single institution in Brazil. *J. Surg. Oncol.* **2009**, *100*, 452–455. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
98. Fanelli, M.F.; Silva, M.J.B.; De Paiva, T.F.; Chinen, L.T.D.; Guimarães, A.P.G.; Gimenes, D.L.; Pinheiro, E.D.; Rinck, J.A.; Nicolau, U.R.; Sanches, S.M.; et al. Factors correlated with peritoneal carcinomatosis and survival in patients with gastric cancer treated at a single institution in Brazil. *Int. J. Clin. Oncol.* **2009**, *14*, 326–331. [\[CrossRef\]](#)
99. Thomassen, I.; Van Gestel, Y.R.; Van Ramshorst, B.; Luyer, M.D.; Bosscha, K.; Nienhuijs, S.W.; Lemmens, V.E.; De Hingh, I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int. J. Cancer* **2014**, *134*, 622–628. [\[CrossRef\]](#)
100. Rhomberg, W.; Gruber, U. Liver metastasis in cancer of the stomach and its dependence on the histology of the primary tumor: An autopsy study on 102 cases. *Clin. Exp. Metastasis* **1989**, *7*, 585–590. [\[CrossRef\]](#)
101. Honoré, C.; Goéré, D.; Messager, M.; Souadka, A.; Dumont, F.; Piessen, G.; Elias, D.; Mariette, C.; FRENCH, F.W.G. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: Results of a multicentre retrospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2013**, *39*, 235–241. [\[CrossRef\]](#)
102. Königsrainer, I.; Horvath, P.; Struller, F.; Königsrainer, A.; Beckert, S. Initial clinical experience with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in signet-ring cell gastric cancer with peritoneal metastases. *J. Gastric Cancer* **2014**, *14*, 117–122. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Nadiradze, G.; Giger-Pabst, U.; Zieren, J.; Strumberg, D.; Solass, W.; Reymond, M.A. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J. Gastrointest. Surg.* **2016**, *20*, 367–373. [\[CrossRef\]](#)
104. Mariette, C.; Carneiro, F.; Grabsch, H.L.; van der Post, R.S.; Allum, W.; de Manzoni, G. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* **2019**, *22*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
105. Bencivenga, M.; Treppiedi, E.; Dal Cero, M.; Torroni, L.; Verlati, G.; Iglesias, M.; Renaud, F.; Tomezzoli, A.; Castelli, C.; Piessen, G.; et al. The amount of signet ring cells is significantly associated with tumour stage and survival in gastric poorly cohesive tumours. *J. Surg. Oncol.* **2020**, *121*, 1084–1089. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
106. Nakamura, K.; Eto, K.; Iwagami, S.; Ogawa, K.; Sawayama, H.; Ishimoto, T.; Iwatsuki, M.; Baba, Y.; Miyamoto, Y.; Yoshida, N.; et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of poorly cohesive cell subtype of gastric cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* **2022**, *27*, 512–519. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**



## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En el primer estudio que forma parte de esta tesis, la auditoría del registro SEEGCR, que analizó los datos de 1839 pacientes de Cataluña y Navarra intervenidos por cáncer esofagogástrico entre 2014 y 2017, se confirmó una alta integridad de los casos (97,8%), a pesar de que se identificaron errores menores en duplicación y clasificación que fueron corregidos de inmediato. Asimismo, la exactitud de los datos auditados alcanzó un 95%, reflejando un manejo de la información preciso y fiable. Cabe destacar que no se halló una correlación entre el volumen de pacientes tratados por hospital y los índices de integridad de los casos y exactitud de los datos; todo ello sugiere que la calidad del registro es uniforme en diferentes tipos de centros.

En el segundo estudio, análisis de la calidad quirúrgica entre 1293 pacientes de Cataluña y Navarra intervenidos por cáncer gástrico entre 2014 y 2017 y registrados en el SEEGCR, se obtuvo una tasa de cumplimiento del "*textbook outcome*" del 41,1%, con una clara diferencia entre tipos de hospitales: las tasas de éxito fueron más bajas en hospitales comunitarios respecto a los centros de referencia y de alta tecnología. Factores como la edad avanzada, las comorbilidades, la quimiorradioterapia neoadyuvante, la resección multivisceral y la intervención en hospitales comunitarios se asociaron con una menor probabilidad de alcanzar estos resultados ideales. Además, la consecución de un "*textbook outcome*" tuvo una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes, con mejores índices de supervivencia a 12, 24 y 36 meses en aquellos que alcanzaron este criterio, subrayando la importancia de un manejo óptimo de los pacientes.

El modelo de predicción de mortalidad a 90 días desarrollado mediante inteligencia artificial y validado en una cohorte de 2546 pacientes europeos mostró una disminución en su rendimiento predictivo en la validación externa, pasando de un AUC de 0,844 a 0,716. Las variables de mayor peso en la predicción fueron la edad, el estado de los pacientes (según los índices ASA y

ECOG), el nivel preoperatorio de albúmina y hemoglobina sérica, el tratamiento neoadyuvante y el volumen del centro.

Por último, el metaanálisis sobre el carcinoma de células en anillo de sello (SRCC) demostró que, en los estudios seleccionados, la clasificación utilizada era muy variable, siendo la más frecuente la de la OMS. En los SRCC se encontró un bajo riesgo de metástasis nodales y invasión linfovascular en casos precoces (similar a los tipos diferenciados y inferior a los tipos indiferenciados). Sin embargo, el riesgo se reveló aumentado en estadios avanzados (mayor respecto a los tipos diferenciados y similar a los tipos indiferenciados). Globalmente, la supervivencia de los SRCC se demostró similar a los otros tipos de tumores, pero con una tendencia mejor en estadios precoces y peor en estadios metastásicos.

## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**





## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**

### **6.1 Discusión de la auditoría del registro SEEGCR**

El estudio sobre la auditoría del SEEGCR demostró que los datos registrados son fiables, con tasas de integridad de los casos del 97,8% y exactitud de los datos del 95%. Estos resultados son similares a los obtenidos en auditorías previas de otros registros europeos de cáncer gastrointestinal, como el NREV y el DUCA, que registraron una integridad superior al 95% (15, 74, 75).

Un aspecto relevante del SEEGCR es que la auditoría incluyó a todos los pacientes registrados, como en el NREV, mientras que el DUCA realizó auditorías piloto en períodos limitados. El SEEGCR seleccionó aleatoriamente un 25,1% de los pacientes y verificó hasta 27 variables por paciente, destacándose la verificación de 10,905 ítems. A pesar de la alta integridad, se detectaron errores como casos duplicados y casos mal clasificados o no registrados, posiblemente debido al temor de los hospitales a ser criticados por altas tasas de complicaciones o mortalidad. Efectivamente, revisando los detalles de los pacientes no registrados, algunos desarrollaron complicaciones graves (15, 74, 75).

En términos de exactitud, el SEEGCR auditó un porcentaje significativo de pacientes y variables, superando a otros estudios en algunas áreas. Sin embargo, se identificaron ítems caracterizados por menor precisión, como la clasificación de Clavien-Dindo (90%), la puntuación CCI (87%) y el estadio pN para cáncer de esófago (87,1%), en los cuales errores en el diseño de la base de datos jugaron un papel importante. Además, se observó que la exactitud de los datos era inferior en algunos centros donde los cirujanos delegaron la entrada de datos a personal no quirúrgico o residentes.

Sin embargo, el estudio también tiene limitaciones, como la falta de información sobre los intervalos de tiempo en el registro y la exclusión de pacientes sometidos a procedimientos paliativos. Se espera incluir estos casos

en el futuro y ampliar el número de hospitales participantes, con el objetivo de mantener los altos índices de calidad alcanzados.

En resumen, el SEEGCR proporciona datos comparables a otros registros internacionales y ha demostrado ser una herramienta valiosa para monitorizar la calidad de la atención y fomentar la investigación.

## **6.2 Discusión del análisis del “*textbook outcome*” en el registro SEEGCR**

El segundo estudio de esta tesis analizó el “*textbook outcome*” (resultado de libro) en la cirugía del cáncer gástrico con intención curativa, usando una cohorte de pacientes del registro SEEGCR.

Tradicionalmente, la calidad de la cirugía se evalúa mediante parámetros individuales como mortalidad, morbilidad o duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, el “*textbook outcome*” agrupa múltiples variables para proporcionar una medida más completa de calidad (63). En este estudio, se modificó la definición original, reduciendo el límite de estancia hospitalaria de 21 a 14 días y evaluando la mortalidad a 90 días en lugar de 30. A pesar de los criterios más estrictos, el 41,1% de los pacientes alcanzaron un “*textbook outcome*”, un porcentaje superior al de estudios previos (32,1% y 35%) (64, 76). La variable que se cumplió menos fue la “ausencia de complicaciones graves” (63,7%), posiblemente debido a la alta tasa de complicaciones reportadas, mientras que otros estudios las consideran graves solo a partir de Clavien-Dindo III. En el estudio del DUCA, la medida de calidad menos lograda fue “al menos 15 ganglios linfáticos extirpados” (57,1% de los casos) (64), mientras que este resultado tuvo un 80,4% de cumplimiento en el SEEGCR. Probablemente, este mayor rendimiento ganglionar podría estar relacionado con el consenso alcanzado por los patólogos del SEEGCR durante el período de estudio en dos

talleres especialmente dedicados a la estandarización de la evaluación histopatológica.

El porcentaje de pacientes que lograron el “*textbook outcome*” aumentó significativamente desde un 40,7% en 2014 hasta un 47,1% en 2017. Este aumento podría explicarse, en parte, por la implementación del manejo de sangre y el ya mencionado consenso alcanzado por los patólogos.

Algunas variables identificadas en el análisis multivariado como relacionadas a la ausencia de “*textbook outcome*”, como ASA, CCI, localización del tumor, estadio cT, quimiorradioterapia neoadyuvante o resección multivisceral se han descrito previamente (64). Cabe destacar que un factor independiente en nuestro estudio ha sido el nivel de complejidad hospitalaria, una categoría basada en una combinación de volumen quirúrgico y la tecnología disponible. En este contexto, los pacientes sometidos a una gastrectomía en los hospitales comunitarios tuvieron porcentajes más bajos de “*textbook outcome*” en comparación con los operados en hospitales de alta tecnología. Estudios en Países Bajos y Canadá analizaron la relación entre el “*textbook outcome*” y el volumen hospitalario, mostrando una asociación en Países Bajos, pero no en Ontario, donde la falta de regionalización de la cirugía gástrica podría explicar esta diferencia (76, 77).

Un resultado notable del estudio fue la asociación entre el “*textbook outcome*” y la supervivencia, con una reducción del 33% en el riesgo de mortalidad para aquellos que lograron esta medida de calidad. Estos hallazgos coinciden con estudios previos y resaltan la importancia de utilizar el “*textbook outcome*” en auditorías nacionales (65, 76, 78, 79).

Hay varias limitaciones a nuestro estudio. En primer lugar, el “*textbook outcome*” es una medida compuesta calculada a partir de datos retrospectivos recogidos de forma prospectiva en el SEEGCR, lo que implica la posibilidad de imprecisiones. En segundo lugar, los criterios que elegimos para calcular el “*textbook outcome*” son diferentes de los utilizados en los estudios anteriores.

Sin embargo, la fuerza es que nuestro registro ha sido auditado recientemente confirmando altas tasas de integridad y precisión de la información recogida y la utilización de criterios estrictamente definidos.

### **6.3 Discusión de la validación externa de un modelo predictivo de mortalidad a los 90 días mediante inteligencia artificial**

En el tercer estudio realizamos una validación externa de un modelo de predicción de riesgo de mortalidad a los 90 días basado en inteligencia artificial y desarrollado a partir de los datos del SEEGCR, en pacientes sometidos a resección de cáncer gástrico con intención curativa, utilizando el registro multicéntrico europeo GASTRODATA. Este estudio es el primero en validar externamente un modelo basado en Machine Learning (ML) para predecir la mortalidad en cirugía de cáncer gástrico. El AUC en la cohorte de validación externa fue de 0,716, menor que en las fases de desarrollo (0,844) y validación interna-externa (0,829), aunque esta disminución no invalida su utilidad como herramienta adicional para evaluar el pronóstico en estos pacientes.

La validación externa es esencial para determinar la aplicabilidad clínica del modelo en diferentes poblaciones. A pesar del interés creciente en modelos predictivos, solo un 13,8% de los estudios previos incluían una validación externa (69) como consecuencia de su dificultad práctica (68) y a la potencial reducción de la capacidad discriminativa en los estudios de validación (66). El análisis de la validación de 31 modelos en cirugía esofagogástrica predijo una disminución promedio en el AUC de 0,062, comparable a nuestro hallazgo (80).

La colaboración entre SEEGCR y GASTRODATA permitió el uso de una cohorte de 2546 casos, cumpliendo con la recomendación de al menos 1000 pacientes para la validación. Sin embargo, hay diferencias entre ambos registros, como la condición clínica de los pacientes y los procedimientos

realizados, lo que puede explicar las tasas de mortalidad más bajas en GASTRODATA.

El modelo RF mostró el mejor desempeño en identificar pacientes en riesgo de mortalidad a 90 días en la cohorte GASTRODATA. Se identificaron cuatro factores relevantes compartidos por ambas cohortes: edad, volumen y niveles preoperatorios de hemoglobina y albúmina.

Entre las limitaciones del estudio se destacan: la falta de reclutamiento consecutivo en el GASTRODATA, las diferencias en la calidad de los datos entre ambos registros con una mayor tasa de datos que faltaban en el GASTRODATA, y un número reducido de eventos de mortalidad en la cohorte de validación, con 95 muertes, cerca del mínimo requerido de 100.

## **6.4 Revisión sistemática y metaanálisis sobre los SRCC**

El carcinoma gástrico de células en anillo de sello es un subtipo de cáncer gástrico con características peculiares y controvertidas. Inicialmente, se consideraba de mal pronóstico, pero estudios recientes sugieren que, en etapas tempranas, cuando está limitado a la mucosa o submucosa gástrica, tiene un mejor pronóstico en comparación con otros subtipos de cáncer gástrico. Sin embargo, cuando avanza a través de la pared gástrica, se vuelve muy agresivo, con altas tasas de metástasis nodales y carcinomatosis peritoneal (81).

La variabilidad en las definiciones y clasificaciones de SRCC contribuye a la confusión sobre su comportamiento. Además, agrupar pacientes con SRCC junto a otros tipos de carcinomas difusos o pobremente cohesivos reduce la homogeneidad en la literatura. Por tanto, es crucial estandarizar la terminología para facilitar comparaciones consistentes entre los subgrupos de cáncer gástrico.

Este estudio confirma que el pronóstico del SRCC depende en gran medida del estadio del cáncer. En etapas tempranas, el SRCC tiene un pronóstico mejor que otros subtipos (sobre todo si se compara con subtipo indiferenciados,

pobrementemente diferenciados y mucinosos), mientras que en etapas avanzadas, su pronóstico empeora, llegando a ser peor que los otros subtipos en estadios metastásicos. En el SRCC avanzado, los resultados de supervivencia son peores, especialmente cuando hay metástasis peritoneales, que suelen estar infradiagnosticadas y presentan un alto riesgo de recurrencia tras resecciones curativas.

El estudio destaca la necesidad de una clasificación precisa del SRCC para mejorar el diagnóstico y tratamiento personalizado, especialmente ante el aumento de casos en pacientes jóvenes con pronósticos desfavorables debido a la rápida progresión del tumor y su alta recurrencia.

## **6.5 Puntos fuertes y limitaciones**

Los dos primeros estudios que forman parte de esta tesis (el estudio de auditoría y el análisis del “*textbook outcome*”) utilizaron datos recogidos en el SEEGCR para su desarrollo. Entre los puntos fuertes del SEEGCR hay que destacar que:

- Los datos del SEEGCR, desde su lanzamiento en 2013, han sido recogidos siguiendo las recomendaciones internacionales, como el uso de los sistemas de codificación ICD-9 e ICD-10, la clasificación TNM-7, las definiciones de las complicaciones de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Consenso de Complicaciones Esofágicas (ECCG), el Grupo de Consenso de Complicaciones de Gastrectomía (GCCG) y la clasificación de Clavien-Dindo. Esto es una gran fortaleza del SEEGCR, que proporciona datos comparables a otras bases de datos nacionales e internacionales.
- La misma auditoría de los datos del registro, es un punto clave en el desarrollo de nuestros estudios, ya que asegura la integridad de los casos y exactitud de los datos utilizados.

- Otra fortaleza del SEEGCR es la posibilidad de evaluar las complicaciones y, en particular, la mortalidad, no solamente en los clásicos 30 días del periodo postoperatorio, sino también hasta los 90 días postoperatorios, lo que refleja mejor los resultados de la cirugía gástrica. De hecho, la mortalidad a 90 días se ha convertido en una nueva medida de referencia y ha sido utilizada tanto como variable para calcular el TO, como en el estudio de la validación externa.

El estudio de validación externa ofrece información sobre el valor adicional de ciertas variables preoperatorias para predecir el riesgo de mortalidad a los 90 días (90DM). Su punto fuerte es que se trata del primer estudio de validación externa de un modelo basado en ML para la predicción de la mortalidad en el campo de la cirugía del cáncer gástrico. Una de las razones para el número limitado de estudios de este tipo es la dificultad para obtener cohortes externas con un tamaño de muestra suficientemente grande. Gracias a la colaboración con los grupos europeos de investigación sobre cáncer gástrico dentro del Capítulo Europeo de IGCA se pudieron utilizar los datos de 2546 pacientes, lo que se ajusta a la recomendación de tener una cohorte de al menos 1000 pacientes para una validación. Los datos del GASTRODATA, además, son comparables con los del SEEGCR en cuanto siguen las mismas recomendaciones internacionales.

Finalmente, el estudio de metaanálisis de la literatura sobre los SRCC analiza toda la literatura disponible hasta la actualidad para evidenciar la variabilidad de las clasificaciones patológicas utilizadas. Este es el primer estudio que destaca lo simplista que resulta analizar únicamente las categorías SRCC y NSRCC. De hecho, dentro de estas categorías, los grupos suelen ser tan heterogéneos que esto acaba generando confusión en los resultados.

En cambio, entre las limitaciones destacamos:



- La falta del análisis del “*timeliness*” dentro de la auditoría del SEEGCR. El “*timeliness*”, o puntualidad, hace referencia a la rapidez en la que un registro recoge un determinado dato desde que se conoce este (por ejemplo, intervalo entre la fecha del diagnóstico o de la cirugía y la fecha en la que este dato quedó registrado en el registro). El “*timeliness*” no se pudo evaluar debido al diseño actual del registro, pero es una medida que se quiere implementar en los próximos análisis.
- La exclusión, en el SEEGCR, de los pacientes que se someten a cirugías no curativas o procedimientos paliativos. Por lo tanto, en los análisis no se puede obtener información sobre las tasas de resección y los casos que se someten a procedimientos quirúrgicos innecesarios. Representa otro tema que se quiere implementar en el futuro.
- La inclusión, en los análisis, de solo 19 hospitales en las dos comunidades autónomas españolas que iniciaron el proyecto, donde se podría esperar una mayor participación y mejores resultados. Será importante demostrar la capacidad de mantener estos resultados y índices de calidad con el aumento del número de centros participantes.
- La posibilidad de ciertas inexactitudes en los datos, a pesar de haber realizado un proceso de auditoría. De hecho, aunque el proceso de auditoría verifica y corrige errores o inexactitudes, no se puede garantizar que todos los datos del registro sean completamente exactos, ya que este proceso se realiza sobre una muestra de datos.
- Con respecto al análisis del TO, una de las limitaciones es la diferencia en los criterios elegidos para calcular el “*textbook*”, que son diferentes a los utilizados en estudios previos. Esta elección garantiza unos criterios de calidad más estrictos, pero se debe considerar en el momento de comparar los datos.

En relación con el estudio de validación externa, una limitación es que el registro GASTRODATA incluye una selección de pacientes incluidos de

manera no consecutiva, lo que puede llevar a una incompleta representatividad de la cohorte. El registro GASTRODATA, además, no ha pasado por un proceso de auditoría, de hecho, no tenemos datos sobre sus tasas de integridad y exactitud, que probablemente son inferiores en comparación a las del SEEGCR. Efectivamente, durante el análisis de los datos encontramos un 4% de datos faltantes, respecto a un 0.6% del SEEGCR. Asimismo, entre los datos del GASTRODATA, se debe señalar que el 11.8% de la cohorte de validación fue clasificada como ASA I. Es probable que las puntuaciones de ASA hayan sido subestimadas, ya que los pacientes con cáncer deberían haber sido clasificados como ASA II, dado que ya presentan una enfermedad sistémica. Otra limitación al estudio de validación es la baja cantidad de eventos en la cohorte de validación externa, con 95 muertes a los 90 días (comparado con 179 del SEEGCR), justo en el umbral del número mínimo requerido de eventos (100) y muy por debajo del número óptimo (>250) para asegurar una buena calidad de validación.

En el estudio de revisión sistemática y metaanálisis sobre los SRCC, la principal limitación consiste en la heterogeneidad entre los estudios seleccionados, no solo en cuanto a temas y análisis estadística, sino que también a plazo temporal, ya que se analiza toda la literatura a disposición, lo que supone un reto para sacar conclusiones coherentes.



## **7. CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. La auditoría demostró que los datos del SEEGCR son fiables, con una tasa de integridad de los casos del 97,8% y una tasa de exactitud de los datos del 95%. Los datos del SEEGCR pueden utilizarse para evaluar la calidad del tratamiento de los pacientes, realizar investigaciones clínicas y comparar los datos con otros registros nacionales e internacionales.
2. Dentro de los pacientes recogidos en el SEEGCR, el “*textbook outcome*” se obtuvo en hasta un 47,1% de los casos y se asocia con una supervivencia general y condicional más larga. El “*textbook outcome*” puede ser útil para evaluar y monitorear las variaciones hospitalarias en la calidad general de la cirugía de cáncer gástrico.
3. El algoritmo basado en Inteligencia Artificial del registro SEEGCR para predecir el riesgo de mortalidad a los 90 días en pacientes sometidos a cirugía de cáncer gástrico con intención curativa obtuvo un rendimiento ligeramente peor en un estudio multiinstitucional europeo de validación externa. Sin embargo, el modelo predictivo sigue siendo útil para evaluar el desenlace clínico postquirúrgico en esta población.
4. Una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura sobre los SRCC demostró que existe una falta de estandarización en las definiciones y clasificaciones histopatológicas de este tipo de tumor. Esta falta de estandarización puede explicar los resultados contradictorios sobre su relevancia pronóstica. Con el paso de los años, se ha ido dando una tendencia a la uniformidad de los datos, probablemente gracias a un diagnóstico patológico más preciso y homogéneo. Se sugiere el uso de una clasificación clara de la SRCC, además de considerar el porcentaje de SRC al investigar este tipo de tumor.



## **8. LÍNEAS FUTURAS**





## 8. LÍNEAS FUTURAS

El registro SEEGCR ha demostrado, desde su creación en 2013, un gran valor para el análisis y la mejora de la calidad asistencial en la cirugía del cáncer gástrico. El objetivo para el futuro es convertirse en registro poblacional nacional extendiéndose a todos los hospitales españoles, tal como se ha realizado en otros países, para seguir siendo una referencia y garantía de calidad en la gestión del cáncer gástrico, proporcionar la infraestructura necesaria para auditar los resultados de los pacientes, hacer seguimiento de la atención oncológica estandarizada y garantizar el acceso equitativo de los pacientes con cáncer gástrico a una atención de alta calidad.

Además de proporcionar datos fiables para nuevos estudios, el registro SEEGCR seguirá proporcionando “*feedback*” para los distintos hospitales, recomendaciones para aproximarse a resultados ideales (“*benchmark*”) y un apoyo para los cirujanos y los pacientes que quieran una información transparente sobre la calidad de la atención oncológica, los recursos en los hospitales y las recomendaciones internacionales.

El análisis del “*textbook outcome*” puede ser útil para seguir evaluando y vigilando las variaciones en la calidad general de la atención hospitalaria en los varios hospitales del grupo SEEGCR. Además, la integración del algoritmo en sistemas de apoyo a la decisión clínica podría facilitar la identificación temprana de pacientes de alto riesgo, permitiendo intervenciones personalizadas y mejorando los resultados postoperatorios. La colaboración internacional y el intercambio de datos entre centros de referencia podrían potenciar la validez y generalización del modelo, convirtiéndolo en una herramienta estándar para la evaluación del riesgo en la cirugía de cáncer gástrico.

La colaboración entre expertos tiene su valor también en el diagnóstico histopatológico del cáncer de estómago donde el uso de la última edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es importante para su estandarización. La diferenciación entre carcinoma de células en anillo

de sello (SRCC) y carcinoma pobremente cohesivo no especificado (PC-NOS), en un escenario donde la incidencia de los tumores pobremente cohesivos está en aumento, afectando cada vez más a pacientes jóvenes y asociado con un pronóstico desfavorable, es esencial para mejorar el pronóstico y desarrollar tratamientos adaptados a cada paciente. Un diagnóstico más preciso podrá llevar a una mayor coherencia en la investigación y en la práctica clínica, ayudando a proporcionar una atención más efectiva para los pacientes con este tipo de cáncer.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. System E-ECI. Cancer burden statistics and trends across Europe. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>. 2022.
2. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-20.
3. Voeten DM, Busweiler LAD, van der Werf LR, Wijnhoven BPL, Verhoeven RHA, van Sandick JW, et al. Outcomes of Esophagogastric Cancer Surgery During Eight Years of Surgical Auditing by the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA). *Ann Surg*. 2021;274(5):866-73.
4. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, Attwood K, Nurkin S, Malhotra U, et al. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3008-14.
5. Kurita N, Miyata H, Gotoh M, Shimada M, Imura S, Kimura W, et al. Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System. *Ann Surg*. 2015;262(2):295-303.
6. Watanabe M, Miyata H, Gotoh M, Baba H, Kimura W, Tomita N, et al. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg*. 2014;260(6):1034-9.
7. Schneider MA, Kim J, Berlth F, Sugita Y, Grimminger PP, Sano T, et al. Defining benchmarks for total and distal gastrectomy: global multicentre analysis. *Br J Surg*. 2024;111(2).
8. Donabedian A. The end results of health care: Ernest Codman's contribution to quality assessment and beyond. *Milbank Q*. 1989;67(2):233-56; discussion 57-67.

9. Subramanian MP, Hu Y, Puri V, Kozower BD. Administrative versus clinical databases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(4):1173-6.
10. Lawson EH, Louie R, Zingmond DS, Brook RH, Hall BL, Han L, et al. A comparison of clinical registry versus administrative claims data for reporting of 30-day surgical complications. *Ann Surg.* 2012;256(6):973-81.
11. Koch CG, Li L, Hixson E, Tang A, Phillips S, Henderson JM. What are the real rates of postoperative complications: elucidating inconsistencies between administrative and clinical data sources. *J Am Coll Surg.* 2012;214(5):798-805.
12. Kakeji Y, Ishikawa T, Suzuki S, Akazawa K, Irino T, Miyashiro I, et al. A retrospective 5-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases from the Japanese Gastric Cancer Association nationwide registry (2001-2013). *Gastric Cancer.* 2022;25(6):1082-93.
13. National Cancer Registry Ireland. <https://www.ncri.ie/2024>.
14. Jensen LS, Nielsen H, Mortensen PB, Pilegaard HK, Johnsen SP. Enforcing centralization for gastric cancer in Denmark. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36 Suppl 1:S50-4.
15. Linder G, Lindblad M, Djerf P, Elbe P, Johansson J, Lundell L, et al. Validation of data quality in the Swedish National Register for Oesophageal and Gastric Cancer. *Br J Surg.* 2016;103(10):1326-35.
16. Digital NE. National Oesophago-Gastric Cancer Audit. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/clinical-audits-and-registries/national-oesophago-gastric-cancer-audit>. 2024.
17. Busweiler LA, Wijnhoven BP, van Berge Henegouwen MI, Henneman D, van Grieken NC, Wouters MW, et al. Early outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Br J Surg.* 2016;103(13):1855-63.
18. Gupta V, Levy J, Allen-Ayodabo C, Amirazodi E, Davis L, Li Q, et al. Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours in Ontario

- (PRESTO): protocol for a multicentre clinical and pathological database including 25 000 patients. *BMJ Open*. 2020;10(5):e032729.
19. GEECEG. Grupo Español EURECCA de Cáncer Esofagogástrico. <https://geeceg.org/>. 2024.
  20. Mariette C, Renaud F, Piessen G, Gele P, Copin MC, Leteurtre E, et al. The FREGAT biobank: a clinico-biological database dedicated to esophageal and gastric cancers. *BMC Cancer*. 2018;18(1):139.
  21. GIRCG. Gastric Network Database. [https://www.gircg.it/ricerca/database\\_clinico](https://www.gircg.it/ricerca/database_clinico). 2024.
  22. ACS. National Surgical Quality Improvement Program. <https://www.facs.org/quality-programs/data-and-registries/acs-nsqip/>. 2024.
  23. Hamilton TD, Mahar AL, Haas B, Beyfuss K, Law CHL, Karanicolas PJ, et al. The impact of advanced age on short-term outcomes following gastric cancer resection: an ACS-NSQIP analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):710-9.
  24. Group GCC. International Gastrectomy Complications Database. <https://www.gastrodata.org/>.
  25. Group IES. ESODATA. <https://esodata.org/web/>.
  26. Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D, Reim D, Piessen G, Matos da Costa P, et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):172-89.
  27. Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Reim D, Piessen G, Costa PMD, Reynolds JV, et al. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann Surg*. 2020;272(5):807-13.
  28. Kuppusamy MK, Low DE, (IESG) IESG. Evaluation of International Contemporary Operative Outcomes and Management Trends Associated With



Esophagectomy: A 4-Year Study of >6000 Patients Using ECCG Definitions and the Online Esodata Database. *Ann Surg.* 2022;275(3):515-25.

29. Low DE, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262(2):286-94.
30. de Steur WO, Henneman D, Allum WH, Dikken JL, van Sandick JW, Reynolds J, et al. Common data items in seven European oesophagogastric cancer surgery registries: towards a European upper GI cancer audit (EURECCA Upper GI). *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(3):325-9.
31. Velde CJHvd. EURECCA strategic plan 2014-2020. 2013.
32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
33. Dal Cero M, Gibert J, Grande L, Gimeno M, Osorio J, Bencivenga M, et al. International External Validation of Risk Prediction Model of 90-Day Mortality after Gastrectomy for Cancer Using Machine Learning. *Cancers (Basel).* 2024;16(13).
34. Tur-Martínez J, Rodríguez-Santiago J, Osorio J, Miró M, Yarnoz C, Jofra M, et al. Prognostic Relevance of Preoperative Immune, Inflammatory, and Nutritional Biomarkers in Patients Undergoing Gastrectomy for Resectable Gastric Adenocarcinoma: An Observational Multicentre Study. *Cancers (Basel).* 2024;16(12).
35. Jericó C, Puértolas N, Osorio J, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, et al. Cost analysis of a patient blood management program for patients undergoing gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(1):293-7.
36. Puértolas N, Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, et al. Effect of Perioperative Blood Transfusions and Infectious Complications on

- Inflammatory Activation and Long-Term Survival Following Gastric Cancer Resection. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1).
37. Pera M, Gibert J, Gimeno M, Garsot E, Eizaguirre E, Miró M, et al. Machine Learning Risk Prediction Model of 90-day Mortality After Gastrectomy for Cancer. *Ann Surg*. 2022;276(5):776-83.
  38. Dal Cero M, Rodríguez-Santiago J, Miró M, Castro S, Miranda C, Santamaría M, et al. Evaluation of data quality in the Spanish EURECCA Esophagogastric Cancer Registry. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(12):3081-7.
  39. Dal Cero M, Román M, Grande L, Yarnoz C, Estremiana F, Gantxegi A, et al. Textbook outcome and survival after gastric cancer resection with curative intent: A population-based analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(4):768-75.
  40. Rodríguez-Santiago J, Luna A, Garsot E, Aldeano A, Balagué C, Rada A. Extended intraoperative peritoneal lavage as prophylactic peritoneal recurrence for locally advanced gastric cancer: a prospective randomized trial. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1857-65.
  41. Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(6):1449-57.
  42. Pardo F, Osorio J, Miranda C, Castro S, Miró M, Luna A, et al. A real-life analysis on the indications and prognostic relevance of perioperative chemotherapy in locally advanced resectable gastric adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(8):1335-44.
  43. Osorio J, Jericó C, Miranda C, Garsot E, Luna A, Miró M, et al. Perioperative transfusion management in gastric cancer surgery: Analysis of the Spanish subset of the EURECCA oesophago-gastric cancer registry. *Cir Esp*. 2018;96(9):546-54.

44. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):756-64.
45. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):747-55.
46. Hu Y, Yoon SS. Extent of gastrectomy and lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2022;40:101689.
47. Birkmeyer JD, Dimick JB, Staiger DO. Operative mortality and procedure volume as predictors of subsequent hospital performance. *Ann Surg*. 2006;243(3):411-7.
48. Salehi O, Vega EA, Kutlu OC, James D, Alarcon SV, Herrick B, et al. Western population-based study of oncologic surgical quality and outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Surg Endosc*. 2021;35(8):4786-93.
49. D'Journo XB, Boulate D, Fourdrain A, Loundou A, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. Risk Prediction Model of 90-Day Mortality After Esophagectomy for Cancer. *JAMA Surg*. 2021;156(9):836-45.
50. Manekk RS, Gharde P, Gattani R, Lamture Y. Surgical Complications and Its Grading: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24963.
51. Visser MR, Voeten DM, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Berge Henegouwen MI, van Hillegersberg R, et al. Outcomes after gastrectomy according to the Gastrectomy Complications Consensus Group (GCCG) in the Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA). *Gastric Cancer*. 2024.
52. Glance LG, Kellermann AL, Osler TM, Li Y, Mukamel DB, Lustik SJ, et al. Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications. *JAMA Surg*. 2014;149(5):439-45.

53. Meurs EAIM, Siegert CEH, Uitvlugt E, Morabet NE, Stoffels RJ, Schölvink DW, et al. Clinical characteristics and risk factors of preventable hospital readmissions within 30 days. *Sci Rep.* 2021;11(1):20172.
54. Kim Y, Ejaz A, Xu L, Gani F, Canner JK, Schneider EB, et al. Understanding recurrent readmission after major surgery among patients with employer-provided health insurance. *Am J Surg.* 2016;212(2):305-14.e2.
55. Dan Z, YiNan D, ZengXi Y, XiChen W, JieBin P, LanNing Y. Thirty-Day Readmission After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: A Meta-analysis. *J Surg Res.* 2019;243:180-8.
56. Osaki T, Saito H, Miyauchi W, Shishido Y, Miyatani K, Matsunaga T, et al. The type of gastrectomy and modified frailty index as useful predictive indicators for 1-year readmission due to nutritional difficulty in patients who undergo gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surg.* 2021;21(1):445.
57. Mallick S, Aiken T, Varley P, Abbott D, Tzeng CW, Weber S, et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2022;157(4):312-20.
58. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-28.
59. Sellers MM, Merkow RP, Halverson A, Hinami K, Kelz RR, Bentrem DJ, et al. Validation of new readmission data in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg.* 2013;216(3):420-7.
60. Diers J, Baum P, Wagner JC, Matthes H, Pietryga S, Baumann N, et al. Hospital volume following major surgery for gastric cancer determines in-hospital mortality rate and failure to rescue: a nation-wide study based on German billing data (2009-2017). *Gastric Cancer.* 2021;24(4):959-69.

61. Busweiler LA, Henneman D, Dikken JL, Fiocco M, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Failure-to-rescue in patients undergoing surgery for esophageal or gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(10):1962-9.
62. Birkmeyer J, Dimick J. Understanding and reducing variation in surgical mortality. *Annu Rev Med.* 2009;60:405-12.
63. Kolfschoten NE, Kievit J, Gooiker GA, van Leersum NJ, Snijders HS, Eddes EH, et al. Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in 'textbook outcome'. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(2):156-63.
64. Busweiler LA, Schouwenburg MG, van Berge Henegouwen MI, Kolfschoten NE, de Jong PC, Rozema T, et al. Textbook outcome as a composite measure in oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg.* 2017;104(6):742-50.
65. van der Kaaij RT, de Rooij MV, van Coevorden F, Voncken FEM, Snaebjornsson P, Boot H, et al. Using textbook outcome as a measure of quality of care in oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg.* 2018;105(5):561-9.
66. van den Boorn HG, Engelhardt EG, van Kleef J, Sprangers MAG, van Oijen MGH, Abu-Hanna A, et al. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192310.
67. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clin Kidney J.* 2021;14(1):49-58.
68. Groot OQ, Bindels BJJ, Ogink PT, Kapoor ND, Twining PK, Collins AK, et al. Availability and reporting quality of external validations of machine-learning prediction models with orthopedic surgical outcomes: a systematic review. *Acta Orthop.* 2021;92(4):385-93.
69. Loftus TJ, Altieri MS, Balch JA, Abbott KL, Choi J, Marwaha JS, et al. Artificial Intelligence-enabled Decision Support in Surgery: State-of-the-art and Future Directions. *Ann Surg.* 2023;278(1):51-8.

70. Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, Kuk D, Gonen M, Shah MA, et al. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1678-85.
71. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):1-9.
72. Board WCoTE. Digestive System Tumours. 5th ed 2019.
73. Bencivenga M, Treppiedi E, Dal Cero M, Torroni L, Verlato G, Iglesias M, et al. The amount of signet ring cells is significantly associated with tumour stage and survival in gastric poorly cohesive tumours. *J Surg Oncol*. 2020.
74. van der Werf LR, Voeten SC, van Loe CMM, Karthaus EG, Wouters MWJM, Prins HA. Data verification of nationwide clinical quality registries. *BJS Open*. 2019;3(6):857-64.
75. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, group DUGCAD. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 2020;271(6):1095-101.
76. van der Werf LR, Wijnhoven BPL, Fransen LFC, van Sandick JW, Nieuwenhuijzen GAP, Busweiler LAD, et al. A National Cohort Study Evaluating the Association Between Short-term Outcomes and Long-term Survival After Esophageal and Gastric Cancer Surgery. *Ann Surg*. 2019;270(5):868-76.
77. Levy J, Gupta V, Amirazodi E, Allen-Ayodabo C, Jivraj N, Jeong Y, et al. Gastrectomy case volume and textbook outcome: an analysis of the Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours of Ontario (PRESTO). *Gastric Cancer*. 2020;23(3):391-402.
78. Levy J, Gupta V, Amirazodi E, Allen-Ayodabo C, Jivraj N, Jeong Y, et al. Textbook Outcome and Survival in Patients With Gastric Cancer: An Analysis

of the Population Registry of Esophageal and Stomach Tumours in Ontario (PRESTO). *Ann Surg.* 2022;275(1):140-8.

79. Bolger JC, Al Azzawi M, Whooley J, Bolger EM, Trench L, Allen J, et al. Surgery by a minimally invasive approach is associated with improved textbook outcomes in oesophageal and gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(9):2332-9.
80. Siontis GC, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JP. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(1):25-34.
81. Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, Kuk D, Gonen M, Shah MA, et al. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology.* 2014;21(5):1678-85.