




Actitud terapéutica ante el adenocarcinoma gástrico resecable con citología peritoneal positiva

Therapeutic approach to resectable gastric adenocarcinoma with positive peritoneal cytology

Sara NÚÑEZ-O'SULLIVAN* , Irene LÓPEZ-ROJO* , Gloria ORTEGA-PÉREZ* ,
Óscar ALONSO-CASADO* , Santiago GONZÁLEZ-MORENO* 

* Servicio de Oncología Quirúrgica,
MD Anderson Cancer Center
Madrid-Hospiten. Madrid. España.

Autor de correspondencia:
Santiago González-Moreno
ORCID nº 0000-0003-0416-6385.
Servicio de Oncología Quirúrgica,
MD Anderson Cancer Center
Madrid-Hospiten. Madrid. España
Email: sgonzalezm@mdanderson.es

Recibido: 06-06-2025
Revisado: 10-06-2025
Aceptado: 11-07-2025
Published: 28-11-2025

Descargo de responsabilidad/ Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales y no a Dykinson S.L. ni a los editores. Dykinson S.L. y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.

Este artículo, se distribuye bajo licencia Creative Commons Interaccional 4.0 No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND 4.0)

© 2025. Los autores. Publicado por Archivos de Cirugía

Resumen

Introducción: La citología peritoneal positiva en el adenocarcinoma gástrico resecable sin diseminación peritoneal macroscópica (P0Cy1) representa un reto terapéutico, al considerarse una manifestación de enfermedad metastásica. Sin embargo, nuevas estrategias terapéuticas buscan mejorar los resultados de supervivencia a medio y largo plazo.

Material y métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica y de las guías clínicas actuales, integrando además la experiencia y el protocolo de actuación elaborado por la Unidad de Oncología Peritoneal del MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten.

Resultados: La conversión de citología positiva (Cy1) a negativa (Cy0) tras quimioterapia sistémica de inducción mejora la supervivencia. En casos sin progresión tras dicha quimioterapia, podría estar justificado un abordaje radical con cirugía y HIPEC, aunque actualmente no existen resultados concluyentes de estudios aleatorizados al respecto. Proponemos el algoritmo terapéutico que seguimos en nuestro centro para estos casos.

Discusión: Aunque clasificado como estadio IV (M1), el subtipo P0Cy1 presenta un comportamiento clínico intermedio. A pesar de ser técnicamente resecable, la citología peritoneal positiva confiere un pronóstico equivalente a estadio IV y, por tanto, según las guías clínicas actuales, estos casos se consideran candidatos únicamente para tratamiento paliativo. En centros expertos, un enfoque multimodal con intención curativa podría mejorar significativamente la supervivencia en comparación con la quimioterapia sistémica exclusivamente.

Conclusión: En pacientes seleccionados, la combinación de quimioterapia sistémica de inducción, cirugía radical y quimioterapia intraperitoneal podría ser una estrategia válida. Es esencial un abordaje multidisciplinar e individualizado, llevado a cabo en centros especializados.

Palabras clave: Cáncer gástrico, citología peritoneal, HIPEC, quimioterapia neoadyuvante, cirugía radical.

Abstract

Introduction: Positive peritoneal cytology in resectable gastric adenocarcinoma without macroscopic peritoneal dissemination (P0Cy1) represents a therapeutic challenge, as it is considered a manifestation of metastatic disease. However, new therapeutic strategies aim to improve medium to long-term survival outcomes.



Archivos de Cirugía
Volumen 3:12
© Los autores 2025

ISSN: 3020-2655

Actitud terapéutica ante el adenocarcinoma gástrico resecable con citología peritoneal positiva
Therapeutic approach to resectable gastric adenocarcinoma with positive peritoneal cytology
SARA NÚÑEZ-O'SULLIVAN, IRENE LÓPEZ-ROJO, GLORIA ORTEGA-PÉREZ, ÓSCAR ALONSO-CASADO, SANTIAGO GONZÁLEZ-MORENO

DOI: <https://www.doi.org/10.14679/4564>

Materials and methods: A narrative review of the current scientific literature and clinical guidelines was conducted, incorporating the experience and treatment protocol developed by the Peritoneal Oncology Unit at MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten.

Results: Conversion from positive (Cy1) to negative (Cy0) peritoneal cytology after induction systemic chemotherapy improves survival. In cases without progression after systemic chemotherapy, a radical approach including surgery and HIPEC may be justified, although no randomized trials have yet provided conclusive results. We present the therapeutic algorithm followed at our institution for these cases.

Discussion: Although classified as stage IV (M1), the POCy1 subtype exhibits an intermediate clinical behaviour. Even if technically resectable, positive peritoneal cytology confers a prognosis equivalent to stage IV. Therefore, according to current clinical guidelines, these cases are typically considered for palliative treatment only. In expert centres, a multimodal radical-intent approach may significantly improve survival compared to systemic chemotherapy alone.

Conclusion: In selected patients, the combination of induction systemic chemotherapy, radical surgery, and intraperitoneal chemotherapy may represent a valid strategy. A multidisciplinary and individualized approach in specialized centres is essential.

Key Words: Gastroesophageal junction cancer, Barrett esophagus, Siewert classification, Intestinal metaplasia.

Lista de abreviaturas:

CRS:.....	Cirugía de citorreducción
Cy0:.....	Citología peritoneal negativa
Cy1:.....	Citología peritoneal positiva
EIPL-IPC:.....	Lavado peritoneal intraoperatorio extenso seguido de quimioterapia intraperitoneal
ESMO:.....	European Society for Medical Oncology
FLOT:.....	Esquema de quimioterapia sistémica basado en 5-FU, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel
GIST:.....	Tumores del estroma gastrointestinal
HDGC:.....	Cáncer gástrico difuso hereditario
HIPEC:.....	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
H. pylori:.....	Helicobacter pylori
IFCCs:.....	Células cancerosas libres intraperitoneales (<i>intraperitoneal free cancer cells</i>)
JGCA:.....	Japanese Gastric Cancer Association
M1:.....	Presencia de metástasis. Estadio IV según clasificación TNM
NCCN:.....	National Comprehensive Cancer Network
POCy1:.....	Adenocarcinoma gástrico sin diseminación peritoneal macroscópica con citología peritoneal positiva
P1Cy0:.....	Diseminación peritoneal macroscópica con citología peritoneal negativa
PCI:.....	Índice de carcinomatosis peritoneal
PIPAC:.....	Quimioterapia intraperitoneal presurizada en aerosol
PLC:.....	Citología de lavado peritoneal (<i>peritoneal lavage cytology</i>)
QTS:.....	Quimioterapia sistémica
RT-PCR:.....	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa (<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
TC:.....	Tomografía computarizada.
TNEG:.....	Tumores neuroendocrinos gástricos
TNM:.....	Clasificación de Tumores de la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) - Tumor Node Metastasis
VEB:.....	Virus de Epstein-Barr



Introducción y objetivos

El adenocarcinoma gástrico continúa representando un importante problema de salud pública a nivel mundial. Aunque su incidencia ha disminuido progresivamente en las últimas décadas, mantiene una elevada mortalidad. En 2020 se diagnosticaron aproximadamente 1,1 millones de nuevos casos de cáncer gástrico, con cerca de 770.000 muertes, lo que lo posiciona como la quinta neoplasia más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel global¹.

Esta enfermedad presenta una distribución geográfica heterogénea, con mayor incidencia en Asia Oriental -especialmente en Japón y Corea del Sur-, donde se concentran más del 60 % de los casos, por lo que se han implementado programas de cribado poblacional y estrategias terapéuticas avanzadas. A pesar de los progresos en diagnóstico y tratamiento, el cáncer gástrico sigue siendo un reto clínico, debido a su detección frecuente en estadios avanzados y a su marcada heterogeneidad biológica y etiológica².

El adenocarcinoma gástrico representa aproximadamente el 90 % de los casos de cáncer gástrico. Otras variantes histológicas incluyen los linfomas gástricos primarios, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG), aunque estos son menos prevalentes².

La etiología del adenocarcinoma gástrico es multifactorial, con participación de factores ambientales, infecciosos y genéticos. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), clasificada como carcinógeno tipo I por la OMS, constituye el principal factor de riesgo. Se estima que cerca del 50 % de la población mundial está infectada, aunque solo una minoría desarrollará neoplasia gástrica. La bacteria induce inflamación crónica de la mucosa, que puede progresar a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, eventualmente, adenocarcinoma³.

El virus de Epstein-Barr (VEB) también ha sido implicado en la carcinogénesis gástrica, detectándose en aproximadamente el 10 % de los casos. La coinfección con *H. pylori* y VEB puede

potenciar la inflamación crónica y la transformación maligna de las células epiteliales de la mucosa gástrica³.

Otros factores de riesgo incluyen el consumo de alimentos salados, ahumados o en conserva, el tabaquismo, el alcoholismo y la predisposición genética. Entre los síndromes hereditarios asociados al cáncer gástrico destacan el cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC), relacionado con mutaciones en el gen *CDH1*, así como el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar².

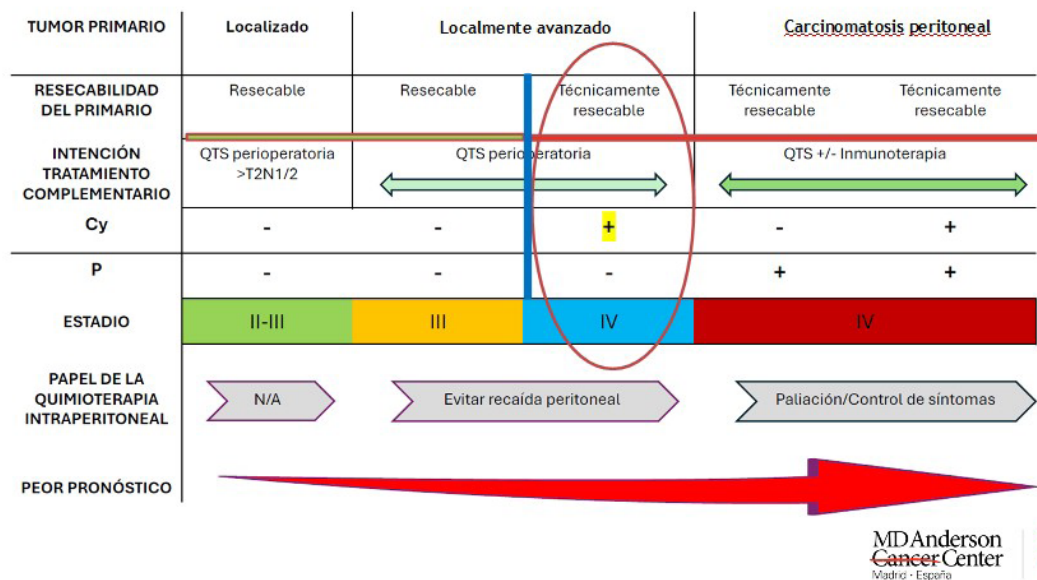
Comprender estos factores es fundamental para diseñar estrategias efectivas de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento personalizado, aspectos que están mucho más desarrollados en países orientales.

En la era de la estadificación precisa, en un entorno multidisciplinar, con acceso a cirugía radical (incluida la linfadenectomía D2) y quimioterapia sistémica perioperatoria basada en FLOT, la diseminación peritoneal -macroscópica o microscópica- sigue siendo el principal factor limitante para mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad⁴.

Por una parte, la diseminación peritoneal sigue siendo la forma más frecuente de recaída tras un tratamiento radical en el cáncer gástrico avanzado. Por otro lado, aquellos casos que presentan una citología peritoneal positiva sin carcinomatosis macroscópica, ni metástasis a distancia detectables por pruebas de imagen (POCy1) define un subgrupo con implicaciones pronósticas significativas, ya que su supervivencia es equivalente a la de un estadio metastásico (IV). Es por ello por lo que las guías de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)⁵ y la octava edición del sistema TNM⁶ la clasifican de hecho como estadio IV (M1), lo que históricamente ha limitado su tratamiento a estrategias paliativas [Figura 1].

Por esta razón, la estadificación del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado no está completa si no se valora la posible presencia de células cancerosas libres en la cavidad peritoneal. Esto exige la realización de una laparoscopia exploradora con citología de lavado peritoneal, la cual se ha consolidado como herramienta esencial en





MDAnderson
Cancer Center
Madrid - España

Hospiten

Figura 1

la estadificación al permitir identificar enfermedad peritoneal microscópica no evidenciable por imagen.

En Japón, esta entidad fue reconocida clínicamente antes de su inclusión formal en la clasificación TNM, lo que permitió plantear abordajes terapéuticos más activos. Aunque la carcinomatosis macroscópica tiene mal pronóstico (P1), la forma microscópica (P0Cy1) podría tener un comportamiento más favorable, sobre todo si se logra una conversión citológica (Cy1 a Cy0) tras quimioterapia sistémica (QTS) de inducción.

En Occidente, los ensayos clínicos PERISCOPE II⁷, GASTRICHIP⁸ y PREVENT han incluido pacientes P0Cy1 para evaluar el posible beneficio de un abordaje radical multimodal que combine QTS de inducción, cirugía de citorreducción (CRS), quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) y tratamiento quimioterápico sistémico adyuvante. A la espera de sus resultados, resulta fundamental desarrollar protocolos institucionales basados en la evidencia científica disponible hasta la fecha que permitan dar una respuesta a estos pacientes, individualizando la estrategia terapéutica.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica disponible sobre el manejo terapéu-

tico del adenocarcinoma gástrico técnicamente resecable, sin carcinomatosis peritoneal, pero con citología peritoneal positiva (P0Cy1) y proponer un algoritmo terapéutico basado en la experiencia de la Unidad de Oncología Peritoneal del MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten.

Material y métodos

Se realizó una revisión crítica de la literatura científica publicada, incluyendo estudios orientales y occidentales, abarcando trabajos realizados en las últimas dos décadas, así como ensayos clínicos aún pendientes de resultados. Esta revisión se integró con la experiencia clínica acumulada en el manejo del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado y la carcinomatosis peritoneal de ese origen en la Unidad de Oncología Peritoneal del MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten.

La búsqueda bibliográfica incluyó estudios relevantes sobre el valor pronóstico de la citología peritoneal, la conversión citológica (Cy1 a Cy0), estrategias quirúrgicas, tratamientos sistémicos y abordajes intraperitoneales. Igualmente consideró las principales guías clínicas internacionales, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA 2021)⁵, National Comprehensive Cancer Network

(NCCN 2025)⁹ y European Society for Medical Oncology (ESMO 2022)¹¹, así como la información disponible de los ensayos multicéntricos PERISCOPE II⁷ y GASTRICHIP⁸.

Se describe asimismo el algoritmo terapéutico seguido en la práctica clínica habitual de nuestro centro para pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado, que incluye específicamente la situación P0Cy1 [Figura 2].

No se aplicaron procedimientos experimentales sobre seres humanos ni animales. Este trabajo se basa exclusivamente en análisis retrospectivos de literatura y revisión de guías clínicas internacionales y protocolos clínicos institucionales, por lo que no requirió aprobación por un Comité de Ética, ni implicó intervención directa sobre pacientes fuera del marco asistencial habitual.

Al tratarse de una revisión narrativa sin recolección de datos primarios, no se realizó análisis estadístico cuantitativo. Las evidencias se presentan de forma cualitativa, destacando su relevancia clínica y metodológica.

Resultados

En pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico localmente avanzado sin metástasis a

distancia detectables por pruebas de imagen, en ausencia de diseminación peritoneal macroscópica (P0) la citología peritoneal positiva (Cy1) se asocia a una menor supervivencia global y a un mayor riesgo de recurrencia peritoneal, en comparación con pacientes con citología negativa (Cy0). No obstante, la conversión de Cy1 a citología peritoneal negativa (Cy0) tras QTS de inducción puede modificar significativamente el pronóstico. Este hecho permite identificar un subgrupo de pacientes respondedores, en los cuales un manejo terapéutico intensivo puede mejorar la supervivencia.

La presencia de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, detectadas mediante citología de lavado peritoneal (PLC), representa un factor clave en la diseminación peritoneal, sin duda una fase inicial y necesaria en la formación de implantes macroscópicos, principal patrón de recurrencia tras cirugía con intención curativa en el adenocarcinoma gástrico avanzado.

En un estudio prospectivo realizado por Kodera et al.¹⁰, con 91 pacientes sometidos a resección potencialmente curativa, se demostró que la citología positiva confería un riesgo significativamente mayor de recurrencia peritoneal y una peor supervivencia. La citología fue el único factor pronóstico independiente significativo en el análisis multivariante, lo que respalda su uso sistemático en la estadificación del adenocarcinoma gástrico avanzado.

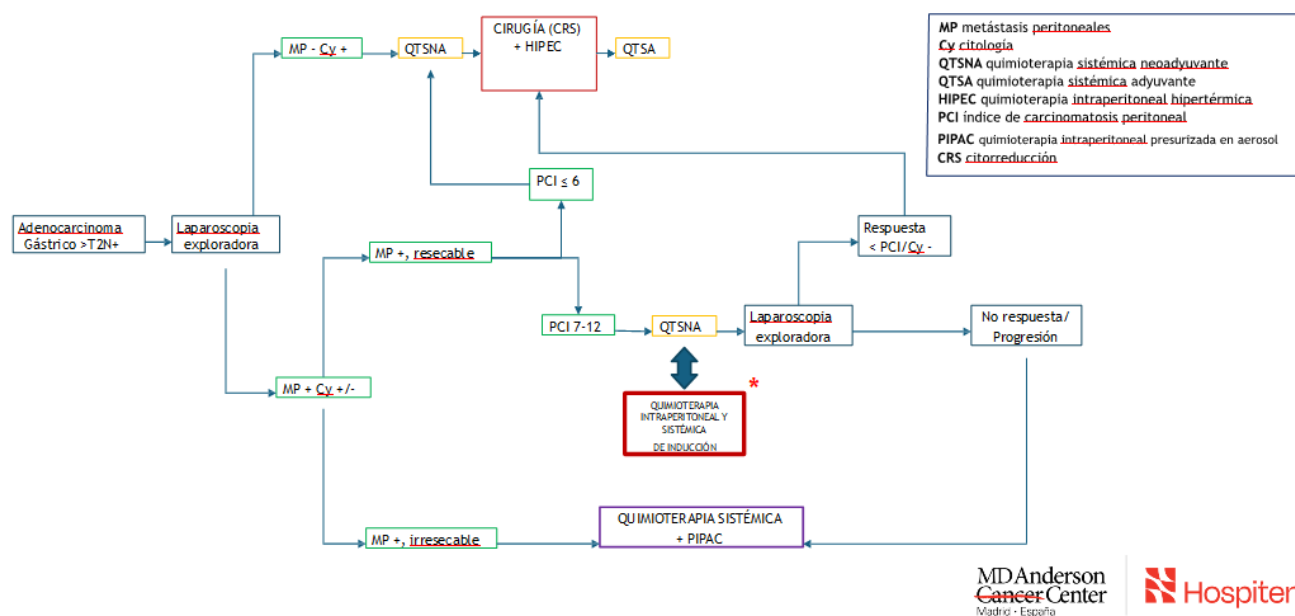


Figura 2

En un estudio retrospectivo conducido por Miyashiro et al.¹¹, se valoró cuándo está justificada la gastrectomía curativa en pacientes con citología peritoneal positiva, pero sin carcinomatosis macroscópica (P0Cy1). Analizaron 31 pacientes con P0Cy1 que fueron sometidos a resección curativa, y compararon su evolución con la de 24 pacientes con carcinomatosis peritoneal macroscópica. Encontraron que la mediana de supervivencia fue significativamente mejor en el grupo P0Cy1 (20 meses) frente al grupo con carcinomatosis peritoneal macroscópica (7 meses), aunque la tasa de supervivencia a 3 años fue baja en ambos grupos (14% vs. 0%). Concluyen que, si bien el pronóstico del subtipo P0Cy1 sigue siendo desfavorable, podría estar justificada una resección curativa en pacientes seleccionados, sobre todo si se logra negativización citológica o no hay progresión tras una QTS de inducción.

Por otro lado, Yajima et al.¹² analizaron retrospectivamente a 417 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado sin metástasis a distancia y demostraron que los pacientes con citología positiva sin carcinomatosis visible (P0Cy1) presentaban una supervivencia a 3 años intermedia (24%), en comparación con aquellos con citología negativa (48%) y con diseminación peritoneal macroscópica (4%) ($p < 0.01$). Además, la cantidad de células tumorales por preparación citológica demostró ser un potente factor pronóstico: los pacientes con menos de 10 células presentaban una supervivencia a 3 años del 35%, mientras que aquellos con ≥ 10 células no superaban el primer año de vida (0% a 3 años; $p = 0.017$). Estos datos refuerzan el valor cualitativo y cuantitativo de la citología peritoneal como herramienta pronóstica en el abordaje del cáncer gástrico.

El grupo de Leake et al.¹³ llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la utilidad y precisión de la citología peritoneal en cáncer gástrico, analizando su valor pronóstico y su capacidad para predecir la recurrencia peritoneal. En total incluyeron 28 estudios que evaluaban diversas técnicas de detección de células cancerosas libres intraperitoneales (IFCCs), como citología convencional, inmunoensayos, inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

(RT-PCR). Aunque la sensibilidad y especificidad fueron variables, de forma consistente se demostró que la presencia de IFCCs se asocia con mayor riesgo de recurrencia peritoneal y menor supervivencia global. Así, concluyeron que la citología peritoneal positiva confiere un peor pronóstico y que, aunque su utilidad clínica es evidente, es necesaria la estandarización de métodos diagnósticos más precisos y rápidos para su integración en la toma de decisiones terapéuticas.

En el estudio de Fukagawa¹⁴ et al. dividieron a los pacientes en cuatro subgrupos según la afectación macroscópica y citológica, destacando que los P0Cy1 presentaban peor supervivencia que los P1Cy0. En una cohorte de 996 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, la citología positiva se asoció a una supervivencia a 5 años de solo el 7,8%, especialmente en los casos de tipo 4, (cáncer gástrico difusamente infiltrante o linitis plástica). Este subgrupo requiere un tratamiento multimodal intensivo. Este estudio, entre otros, aporta indicios de la potencial importancia pronóstica del estado de la citología peritoneal incluso en casos con carcinomatosis peritoneal macroscópica establecida.

Valletti et al.¹⁵, mediante un análisis retrospectivo, observaron que la conversión de citología positiva a negativa durante la quimioterapia neoadyuvante representa un importante factor pronóstico favorable. En una cohorte de 172 pacientes, aquellos que lograron negativizar la citología tras tratamiento con FLOT alcanzaron tasas de supervivencia a 3 años similares a pacientes sin afectación peritoneal inicial (65% y 53%, respectivamente). Por el contrario, aquellos sin conversión o con metástasis visibles mostraron supervivencias de entre 13 y 16 meses. Estos hallazgos respaldan la cirugía en pacientes respondedores seleccionados, pese al riesgo de recurrencia peritoneal.

Kuramoto et al.¹⁶ evaluaron en un ensayo aleatorizado multicéntrico la eficacia del lavado peritoneal intraoperatorio extenso (usando secuencialmente de uno en uno 10 litros de suero salino) seguido de quimioterapia intraperitoneal con Cisplatino (EIPL-IPC) en pacientes con P0Cy1. El grupo tratado con EIPL-IPC alcanzó una supervivencia global a 5 años del 43,8% y menor recurrencia peritoneal, frente al grupo tratado sólo con IPC, conso-

lidando su rol como estrategia profiláctica frente a la diseminación peritoneal, y subrayando el valor de la teoría de la dilución límite, pues con cada lavado la concentración de células malignas disminuía significativamente hasta llegar casi a cero.

Yu et al.¹⁷ realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 248 pacientes, comparando cirugía sola frente a cirugía seguida de quimioterapia intraperitoneal adyuvante postoperatoria inmediata durante los primeros cinco días postoperatorios (EPIC) con mitomicina C y 5-FU. En pacientes con enfermedad estadio III, con una mayor probabilidad conocida de recidiva peritoneal, la supervivencia a 5 años fue del 49,1% en el grupo tratado frente a 18,4% con cirugía sola ($p = 0.011$). El grupo experimental tratado con EPIC exhibió precisamente una menor tasa de recidiva peritoneal frente al grupo control, lo que respalda su utilidad en contextos seleccionados. Este estudio sugiere que el tratamiento intraperitoneal postoperatorio inmediato puede aportar beneficios relevantes en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con enfermedad localmente avanzada.

Las guías clínicas internacionales difieren en el abordaje del P0Cy1. La JGCA (2021)⁵ clasifica a estos pacientes como M1, por lo que no recomienda cirugía y sugiere QTS basada en S-1 (combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo) estándar en países orientales. La ESMO¹ reconoce que es un grupo incierto, recomendando discusión en comités multidisciplinares y subrayando que la utilidad de la HIPEC aún está en evaluación. La NCCN⁹ contempla cirugía con HIPEC en pacientes seleccionados ($PCI < 10$) sin progresión tras 3 meses de QTS, grupo que puede considerarse que incluye los casos P0Cy1 ($PCI=0$).

Ante la escasa evidencia occidental en torno al abordaje terapéutico del adenocarcinoma gástrico con citología peritoneal positiva (P0Cy1), a pesar de la evidencia acumulada en países orientales, se han diseñado ensayos clínicos que buscan evaluar de forma rigurosa la utilidad de un tratamiento multimodal en este subgrupo de pacientes.

El estudio PERISCOPE II⁷ es un ensayo clínico fase III, multicéntrico y aleatorizado, promovido en los Países Bajos, con Johana vanSandick como

investigadora principal, que compara el tratamiento estándar con tratamiento sistémico frente a un enfoque agresivo combinando la misma terapia sistémica con cirugía citorreductora y HIPEC. Incluye a pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica que presentan diseminación peritoneal limitada ($PCI < 7$) o citología peritoneal positiva sin carcinomatosis macroscópica (P0Cy1), y que hayan sido seleccionados tras una fase de inducción con tratamiento sistémico por presentar buena respuesta o enfermedad estable.

El diseño del estudio contempla la realización de una laparoscopia exploradora previamente a la inclusión, en el que se evalúa el PCI. Se les aplica a todos los pacientes QTS sistémica de inducción, si tras la QTS no hay progresión, medida con tomografía computarizada (TC), se procede a la aleatorización entre el tratamiento estándar (continuación de la QTS) o el brazo experimental, con CRS y linfadenectomía D2 más HIPEC con oxaliplatino y docetaxel. El objetivo primario es la supervivencia global, aunque también se valoran variables como la calidad de vida, la toxicidad postoperatoria y la supervivencia libre de enfermedad. Aunque el estudio ha sido interrumpido recientemente en el análisis intermedio por futilidad, estamos a la espera de detalles sobre los resultados definitivos del estudio, en particular en la cohorte de pacientes P0Cy1.

Por otro lado, el ensayo GASTRICHIP⁸, liderado por el grupo de Olivier Glehen (Lyon, Francia) y que cuenta con participación española, también es un ensayo fase III aleatorizado que evalúa el beneficio añadido de la HIPEC tras la gastrectomía con linfadenectomía D2. Se centra en pacientes con adenocarcinoma gástrico T3-T4, N+, sin metástasis a distancia, pero con alto riesgo de diseminación peritoneal, entre los que se incluyen también pacientes con citología peritoneal positiva, pero sin carcinomatosis visible (P0Cy1).

El protocolo de HIPEC en el ensayo GASTRICHIP⁸ emplea oxaliplatino a 42 °C durante 30 minutos, administrado de forma inmediata tras la resección quirúrgica. Los pacientes son estratificados según el estado citológico y la localización tumoral. El objetivo primario del estudio es la supervivencia global, definida desde la fecha de la cirugía hasta el fallecimiento o el final del segui-



miento (5 años). Los objetivos secundarios incluyen la supervivencia libre de recurrencia a 3 y 5 años, el lugar de la recidiva, la morbilidad quirúrgica y la calidad de vida. Además, el estudio contempla un subanálisis específico que comparará la incidencia de citología peritoneal positiva antes y después de la gastrectomía entre los dos brazos del ensayo, así como su impacto en la supervivencia a 5 años. El tamaño muestral estimado para la aleatorización fue de 306 pacientes. Hasta la fecha, los resultados definitivos no han sido publicados, sí los de seguridad (sin diferencias en ambos brazos), pero se espera que aporten evidencia clave sobre el papel de la HIPEC adyuvante en el cáncer gástrico avanzado, especialmente en aquellos pacientes P0Cy1.

Discusión

La citología peritoneal positiva en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado sin carcinomatosis macroscópica (P0Cy1) constituye una entidad clínica de difícil manejo, con implicaciones pronósticas relevantes. Clasificados como estadio IV, estos pacientes han sido candidatos únicamente a tratamiento paliativo, lo que refleja el pobre pronóstico asociado a la presencia de células tumorales libres en la cavidad peritoneal. No obstante, la evidencia emergente sugiere que un subgrupo de pacientes con P0Cy1 podría beneficiarse de estrategias terapéuticas más agresivas y con intención radical, especialmente si se logra conversión citológica a negatividad (Cy0) tras quimioterapia sistémica de inducción.

Hemos revisado diversos estudios que han consolidado el valor pronóstico de la citología peritoneal positiva (Kodera et al.¹⁰, Miyashiro et al.¹¹, Yajima et al.¹², este último mostrando además su valor cuantitativo).

En este contexto, la conversión de Cy1 a Cy0 emerge como un objetivo terapéutico prioritario. Estos datos respaldan el abordaje quirúrgico en pacientes respondedores, aunque pueda persistir el riesgo de recaída peritoneal.

Los hallazgos de Fukagawa et al.¹⁴ resultan particularmente ilustrativos: en su estudio, los pacien-

tes con citología positiva sin enfermedad peritoneal macroscópica (P0Cy1) presentaron peor supervivencia que aquellos con carcinomatosis visible, pero citología negativa (P1Cy0), subrayando el impacto negativo de la diseminación microscópica y su utilidad como herramienta discriminativa.

A pesar de su utilidad clínica, la citología peritoneal convencional presenta limitaciones técnicas, como la variabilidad interobservador y la sensibilidad reducida. La revisión sistemática de Leake et al.¹³ destaca la necesidad de estandarizar métodos más precisos como la inmunocitoquímica o la RT-PCR, especialmente en entornos donde se toman decisiones quirúrgicas basadas en la citología.

La incorporación de terapias intraperitoneales ha sido objeto de investigación, constituyendo en el momento actual el hecho diferencial que podría aportar una mejoría de los resultados de supervivencia en una enfermedad que tiene su base de asentamiento en el peritoneo. Kuramoto et al.¹⁶ demostraron de forma ingeniosa la eficacia del EIPL-IPC en pacientes con P0Cy1, alcanzando una supervivencia a 5 años del 43,8%. De forma similar, el ensayo de Yu et al.¹⁷ evidenció un beneficio en supervivencia al añadir quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC) tras cirugía radical en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los resultados fueron significativos únicamente en el subgrupo estadio III, precisamente aquellos con mayor riesgo de recidiva peritoneal, demostrando una mayor supervivencia global y una menor recaída peritoneal que el grupo tratado con cirugía radical solo. Este estudio, de diseño impecable y que supone una prueba de concepto sin precedente sobre el papel adyuvante de la quimioterapia intraperitoneal en el adenocarcinoma gástrico, no consiguió en su tiempo tener un impacto en la práctica clínica.

Las guías clínicas internacionales (JGCA, ESMO y NCCN) presentan posturas heterogéneas respecto al tratamiento del P0Cy1 (arriba descritas), lo cual subraya de nuevo la particularidad de esta situación y la falta de un algoritmo de tratamiento establecido en el momento actual.

La adopción de las terapias intraperitoneales en adenocarcinoma gástrico, ampliamente usadas

y evidenciadas en Oriente como hemos descrito, han encontrado resistencia a ser adoptadas en los países occidentales bajo la duda de su aplicabilidad y equivalencia en su población. En este escenario, los ensayos clínicos PERISCOPE II⁷ y GASTRICHIP⁸ representan iniciativas clave en occidente para establecer el papel del tratamiento intraperitoneal multimodal en pacientes con afectación peritoneal microscópica. Ambos ensayos incluyen pacientes P0Cy1 y evalúan el beneficio de añadir HIPEC a la gastrectomía con linfadenectomía D2. Sus resultados, aún pendientes de publicación, podrían redefinir las recomendaciones terapéuticas en este subgrupo y contribuir a una estratificación más precisa.

El algoritmo terapéutico que usamos en la Unidad de Oncología Peritoneal del MD Anderson Cancer Center Madrid-Hospiten [Figura 2] aúna la evidencia previamente descrita con la experiencia acumulada de más de 20 años en el manejo de la carcinomatosis peritoneal de diversos orígenes. Este algoritmo parte de una evaluación inicial mediante laparoscopia exploradora con toma de citología mediante lavado peritoneal, indicada en todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado localmente (>T2N+), incluso en ausencia de signos radiológicos de diseminación peritoneal.

En ausencia de metástasis peritoneales macroscópicas, y siendo la citología positiva (P0Cy1), se aplica QTS de inducción con FLOT. Si no hay progresión, se procede a gastrectomía radical con linfadenectomía D2 combinada con HIPEC basada en Cisplatino, y se continúa posteriormente con FLOT adyuvante. Este abordaje se propone de forma individualizada a cada paciente tras discusión y consenso multidisciplinar, quien puede o no aceptarlo en base a una decisión extensamente informada acerca de esta opción y su alternativa basada en QTS paliativa exclusivamente. Si bien no existe evidencia científica del máximo nivel en occidente para justificar este abordaje agresivo, a la espera de los resultados de ensayos ya comentados, la experiencia de países orientales en pacientes P0Cy1 y la concentración de estos casos en centros expertos en Oncología Peritoneal creemos que justifican esta propuesta.

El resto del algoritmo contempla nuestra actitud si durante la laparoscopia exploradora encontramos carcinomatosis macroscópica, que no es objeto de este trabajo.

Esta estrategia institucional permite combinar criterios clínicos, citológicos y de respuesta a la quimioterapia, maximizando las posibilidades de control locorregional y reduciendo la probabilidad de intervenciones fútiles. Además, en casos con enfermedad peritoneal más extensa o sin respuesta, se prioriza el tratamiento sistémico paliativo o, en contextos seleccionados, se considera el uso de PIPAC o inclusión en ensayos clínicos.

Conclusiones

La citología peritoneal positiva en ausencia de carcinomatosis macroscópica (P0Cy1) se asocia a una menor supervivencia global y mayor riesgo de recurrencia peritoneal que en pacientes con citología negativa, lo que la posiciona como un marcador pronóstico independiente en el cáncer gástrico avanzado y la clasifica como un estadio IV, justificando su inclusión sistemática en la estadificación del cáncer gástrico localmente avanzado.

La conversión citológica de Cy1 a Cy0 tras quimioterapia sistémica de inducción se identifica como un factor pronóstico favorable, con tasas de supervivencia comparables a las de pacientes sin afectación peritoneal de inicio. Este subgrupo podría beneficiarse de estrategias terapéuticas más intensivas.

La aplicación de terapias intraperitoneales, como HIPEC, y estrategias quirúrgicas multimodales muestra resultados prometedores en cohortes seleccionadas, aunque los datos aún son insuficientes en occidente para establecer conclusiones definitivas que sienten un cambio de práctica clínica habitual. Su uso no puede generalizarse a día de hoy fuera del contexto de ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos en curso, como PERISCOPE II⁷ y GASTRICHIP⁸, serán fundamentales para definir el papel de la cirugía citorreductora y la HIPEC en el manejo del adenocarcinoma gástrico P0Cy1, y aportarán evidencia



de alto nivel para consolidar o modificar los algoritmos terapéuticos actuales.

A la espera de estos resultados, a día de hoy, ante un paciente con adenocarcinoma gástrico técnicamente resecable P0Cy1, creemos justifi-

cado proponer un abordaje con intención radical siempre de forma individualizada, tras discusión multidisciplinar, decisión informada por parte del paciente y centralizado en servicios expertos en Oncología Peritoneal.

Bibliografía

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.
2. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022 Mar 28;28(12):1187-1203.
3. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *J Oncol.* 2017;2017:3456264.
4. González-Moreno S. Peritoneal dissemination: a pending issue in gastric cancer worth exploring. *Ann Surg Oncol.* 2009 Dec;16(12):3217-8.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1-21.
6. Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):304-317.
7. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, Buffart T, Veenhof AAFA, Hartemink KJ, Grootsholten C, Snaebjornsson P, Retel VP, van Tinteren H, Vanhoutvin S, van der Noort V, Houwink A, Hahn C, Huitema ADR, Lahaye M, Los M, van den Barselaar P, Imhof O, Aalbers A, van Dam GM, van Etten B, Wijnhoven BPL, Luyer MDP, Boerma D, van Sandick JW. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer.* 2019 May 6;19(1):420. doi: [10.1186/s12885-019-5640-2](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5640-2).
8. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, Piaton E, Garofalo A. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer.* 2014 Mar 14;14:183.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 1.2025.
10. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol.* 1999 Oct;72(2):60-4.
11. Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Ohigashi H, Murata K, Sasaki Y, Imaoka S, Nakaizumi A, Takenaka A, Furukawa H, Hiratsuka M. When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant? *World J Surg.* 2005 Sep;29(9):1131-4.
12. Yajima S, Yamaguchi T, Urano T, Asano K, Hasegawa S, Suda T, et al. Significance of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):360-7.
13. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Rowsell C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012 Sep;15 Suppl 1:S27-37.
14. Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg.* 2010 Mar;34(3):563-8.
15. Valletti M, Eshmunov D, Gnecco N, Gutschow CA, Schneider PM, Lehmann K. Gastric cancer with positive peritoneal cytology: survival benefit after induction chemotherapy and conversion to negative peritoneal cytology. *World J Surg Oncol.* 2021 Aug 17;19(1):245.
16. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):242-6.
17. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):347-54.