



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DIVISIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“ÍNDICE DE MARUYAMA COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER
GÁSTRICO Y LA EXTENSIÓN DE LA
DISECCIÓN GANGLIONAR”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

YAMILETH PEREIRA CHACÓN

ASESOR

DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA



MÉXICO, D. F

FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“ÍNDICE DE MARUYAMA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES
CON CÁNCER GÁSTRICO Y LA EXTENSIÓN DE LA DISECCIÓN
GANGLIONAR”

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. YAMILETH PEREIRA CHACÓN

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA

MEXICO D.F. 2008

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS

SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA, INCAN

DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

SUBDIRECTOR DE CIRUGÍA, INCAN

DR. LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA, INCAN

DIRECTOR DE TESIS

DRA. YAMILETH PEREIRA CHACÓN

RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA, INCAN

Índice

Definición del problema.....	4
Antecedentes	
Justificación.....	4-5
Introducción.....	6-7
Objetivo General.....	7
Objetivo Específico	
Materiales y Métodos.....	8-10
Análisis estadístico	
Resultados preliminares.....	10
Discusión.....	11-12
Bibliografía.....	13-15
Anexos.....	16-19

Definición del problema

La extensión de la linfadenectomía para pacientes con cáncer gástrico (CG) no se ha logrado definir aún. Hay estudios que demuestran que la linfadenectomía D2 tiene beneficios para algunos pacientes con cáncer gástrico pero no ha sido posible definir un método para detectar que pacientes son sujetos de estos beneficios en el periodo pre- o trans-operatorio.

Antecedentes

Dos estudios controlados por sorteo no demostraron que la linfadenectomía D2 es mejor que no realizarla en pacientes con CG. Sin embargo, estos dos estudios presentan morbilidad elevada (aproximadamente 10%), debido a esto se han puesto estos los resultados de estos dos estudios bajo discusión.

El índice de maruyama (IM) ha sido reportado como un factor de pronóstico significativo en pacientes con CG. Por otro lado, este índice se puede conocer desde el período pre- o trans-operatorio, por lo que la extensión de la cirugía puede decidirse de acuerdo a este índice en la sala de operaciones.

Nuestra meta es definir el papel del IM como factor de pronóstico en una cohorte de pacientes de México con CG, y evaluar su posible papel en la definición de la extensión de la disección ganglionar para cada paciente.

Justificación

Los estudios por sorteo no han logrado definir la extensión óptima de la linfadenectomía en pacientes con CG. Por lo tanto, es válida la búsqueda de estrategias para lograr definir esto. En este estudio de cohorte buscamos un método que nos ayude a determinar pre operatoriamente o trans operatoriamente la extensión de la linfadenectomía apoyándonos en un índice de maruyama diseñado para cada paciente.

Introducción

El CG se mantiene como la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo (1). En México el CG representa el cáncer más común del tracto gastrointestinal y comprende la segunda causa de mortalidad por cáncer (2,3) ya que la mayoría están localmente avanzados o metastásicos al momento del diagnóstico. (4)

La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo para el CG. No hay controversia en cuanto a la extensión de la gastrectomía sin embargo la extensión de la disección ganglionar en la era de tratamientos multimodales ha sido materia de debate por mucho tiempo (5).

Dos recientes estudios clínicos Europeos aleatorizados mostraron aumento en la morbilidad quirúrgica y sin diferencia en la supervivencia después de la linfadenectomía (D2) cuando se compara con la resección limitada (D1) (6,7). Sin embargo estos estudios han sido criticados debido a la alta morbilidad y mortalidad probablemente debido a la ausencia de una adecuada curva de aprendizaje en las instituciones participantes, y porque la esplenectomía y la pancreatometomía eran rutinarias de la disección ganglionar D2 (8). Datos recientes respaldan a favor de la disección linfática extendida durante una gastrectomía potencialmente curativa para CG (9,10).

El programa de Maruyama fue diseñado en una base de datos de alta calidad de 3843 pacientes con CG tratados en el "National Cancer Center Hospital" de Tokio. Este programa muestra la probabilidad de presentar ganglios linfáticos metastásicos en cada estación dependiendo de factores pronósticos bien conocidos (edad, género, morfología macroscópica, profundidad de invasión, tamaño tumoral, y tipo histológico) (11).

Este programa ha sido evaluado en muchas instituciones y predice con buena certeza la probabilidad de encontrar ganglios linfáticos metastásicos en cada estación, tanto perigástrica como retroperitoneal (12,13). Sin embargo, este método no se recomienda para diseñar la extensión de la disección ganglionar.

Por otra parte el "Índice de Maruyama de enfermedad no resecada" (IM), basado en el programa de Maruyama, ha sido reportado como un factor de pronóstico clave (14,15).

El objetivo del presente estudio es definir si el IM es un factor de pronóstico significativo después de gastrectomía en pacientes mexicanos con CG. Adicionalmente, si el IM puede permitir el diseño de la extensión de la disección linfática para cada caso particular.

Objetivo General

Determinar el papel como factor pronóstico, del índice de Maruyama en pacientes con CG, y ver si es posible utilizarlo como herramienta para definir la extensión de la linfadenectomía en el período pre o transoperatorio.

Objetivos específicos

1. Definir el papel del índice de maruyama como factor pronóstico en CG.
2. Definir el papel de la razón de ganglios metastásicos como factor pronóstico en CG.
3. Establecer si existe una correlación lineal del el índice de Maruyama con la razón de ganglios metastásicos.
4. Describir el papel de ambos factores pronósticos, ajustando la etapa clínica de los pacientes, con el objeto de definir si existe un subgrupo en donde la definición de estos factores tenga un impacto pronóstico más importante desde el punto de vista clínico.

Materiales y Métodos

Pacientes

En este estudio se incluyeron pacientes con CG tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), hospital de la ciudad de México desde enero de 1987 hasta diciembre del 2006. Todos ellos con CG confirmado por histología de biopsias endoscópicas y llevados a gastrectomía (curativa). Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años y cualquier localización en el estómago, incluyendo adenocarcinomas de la unión esófago gástrica Siewert tipo II y III (16).

Se realizó una historia clínica y examen físico seguido de exámenes de laboratorio (biometría hemática, función hepática, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, Ca 19-9 y antígeno carcinoembrionario), como también protocolo de estadificación preoperatoria (rayos x de tórax, ultrasonido hepático y tomografía computarizada de abdomen). El ultrasonido endoscópico ha sido realizado desde 1999.

Usamos el sistema de estadificación de la AJCC en su sexta edición (17).

El "Índice de maruyama de enfermedad no resecada" fue calculado usando el programa de Maruyama (Win Estimate 2.5 para Windows software del 2000) (18), y fue definido como la suma de las probabilidades de metástasis en cada estación ganglionar desde la 1 a la 12 que fueron dejados por el cirujano (14). Los pacientes fueron divididos en grupos, uno con IM de 0 a 5, y otro grupo con IM más de 5.

Procedimiento quirúrgico

La resección quirúrgica se realizó usando los estándares japoneses (19). La disección linfática clásica D2 fue hecha con resecciones R0 (intención curativa). Sin embargo desde 1995 se realizaron modificaciones de la linfadenectomía D2. La esplenectomía se realizó solo en tumores localizados en la curvatura mayor en el tercio proximal del estómago. Se preservó el bazo y el páncreas en todos los casos en que fue posible.

La morbilidad quirúrgica fue definida como cualquier complicación que ocurriera como resultado de la intervención quirúrgica durante los 30 días post operatorios aun si esta ocurriera después de haber abandonado el hospital.

Análisis estadístico

Después de estadísticas descriptivas, diferentes grupos fueron analizados por el test T de Students y la prueba de chi cuadrado para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Para el análisis de supervivencia el día inicial fue considerado el día de diagnóstico del cáncer, el día final fue el último día registrado en los archivos médicos. Un evento se consideró como cualquier muerte relacionada con el CG incluyendo mortalidad operatoria. Todos los pacientes vivos al final de el estudio muertos por otras causas que el o perdidos del seguimiento se consideraron observaciones censadas. El método de Kaplan Meier fue usado para el análisis bivariado para definir los factores asociados a la supervivencia (20). Diferencias en la supervivencia fueron analizadas usando el test de log Rank (21). Todos los factores asociados con la supervivencia con una probabilidad de 0.2 o menos fueron seleccionados para el análisis multivariado.

El modelo de Cox fue usado para el análisis multivariado para definir los factores pronósticos determinantes en la supervivencia relacionada con cáncer (22). Se obtuvo un riesgo relativo con un intervalo de confianza de 95% para medida de asociación. El mejor modelo se definió por la mejor razón de verosimilitud. Las suposiciones de proporcionalidad e interacciones se evaluaron como previamente se describió (22).

Cualquier valor de probabilidad de 0.05 o menos se consideró significativo. Estadísticas a dos colas se tomaron en consideración en todos los casos. Se usó para los cálculos el SPSS para Windows versión 10 (SPSS, Inc., Chicago, IL USA, 1999).

Resultados preliminares

Revisaremos los pacientes operados en el INCan desde enero de 1995 hasta diciembre del 2006, hasta el momento hemos analizamos 80 pacientes con CG. Todos fueron sometidos a gastrectomía en el INCan y ellos constituyeron parte de la base de datos de este estudio.

La edad promedio fue de 55.3 años (desviación estándar 13.3), 37 fueron mujeres y 43 varones. Los datos demográficos y clínicos de esta cohorte en relación con el Índice de Maruyama se muestran en la tabla 1.

La supervivencia global de la cohorte fue de 5.22 años (IC de 95% de 1.46 a 8.98 años)

Los pacientes con índice de Maruyama menor o mayor de 5 tuvieron una supervivencia de 8.6 años (IC de 95% de 5.7 a 11.5) y de 2.9 años (IC de 95% de 2 a 3.8), respectivamente ($p=0.13$).

Procedimiento quirúrgico

13.3

Discusión

El bien conocido paradigma de Cady describe que el efecto terapéutico de la cirugía por cáncer es parecido al efecto meseta que tienen las drogas: el efecto dosis respuesta se mantiene hasta una meseta y no hay efecto terapéutico más allá de este punto, solo más complicaciones (23). El problema es entonces ¿cómo definimos esta meseta?

Esto ha sido definido para muchos tumores sólidos por ejemplo en el cáncer de colon la ventaja de la escisión mesorectal ha sido claramente demostrada (24). Sin embargo en los casos de CG este punto es aun motivo de controversia y esta lejos de ser resuelto (8).

El programa de Maruyama, es una herramienta diseñada para identificar las estaciones ganglionares en riesgo para pacientes con CG y permitir el efecto de Cady quirúrgica.

El programa de Maruyama incluye una base de datos de 3843 pacientes con CG que se les realizó linfadenectomía D2 o D2+. El programa proporciona casos similares basados en factores pronósticos incluyendo edad, género, morfología macroscópica, dimensión del tumor medida desde la mucosa, localización, profundidad de invasión y subtipo histológico.

Comparando el actual paciente con la experiencia de NCCH, el programa reporta la probabilidad de encontrar enfermedad metastásica en los ganglios en cada uno de las 16 estaciones (11).

El resultado es diseñado para ser usado de manera prospectiva, para predecir cuales estaciones ganglionares están en riesgo de enfermedad en casos particulares. La realización de este programa ha sido evaluada y se ha probado que es preciso. En una serie alemana por ejemplo la precisión para la enfermedad en las estaciones perigástricas

y para otras estaciones (7-12) fue de 83% y 89% respectivamente (12).
En un serie italiana, (13)

En el presente estudio describimos evidencia adicional que apoya que el IM es un factor pronóstico significativo en pacientes con CG completamente resecaado.

Un potencial riesgo de nuestro estudio es que los datos introducidos en el programa de Maruyama fueron definidos de manera retrospectiva, y es sujeto de poca exactitud en el protocolo de estadificación pre operatoria, en las notas operatorias o en el reporte de patología.

Sin embargo la información reportada por el grupo de Hundahl en el estudio del intergrupo también es retrospectivo (Hundhal ASO 2002), aun cuando este estudio fue anidado en un estudio prospectivo alatorizado (Macdonald). En cualquier caso, nosotros realizamos una evaluación ciega del IM en cada paciente para garantizar la validez de las mediciones.

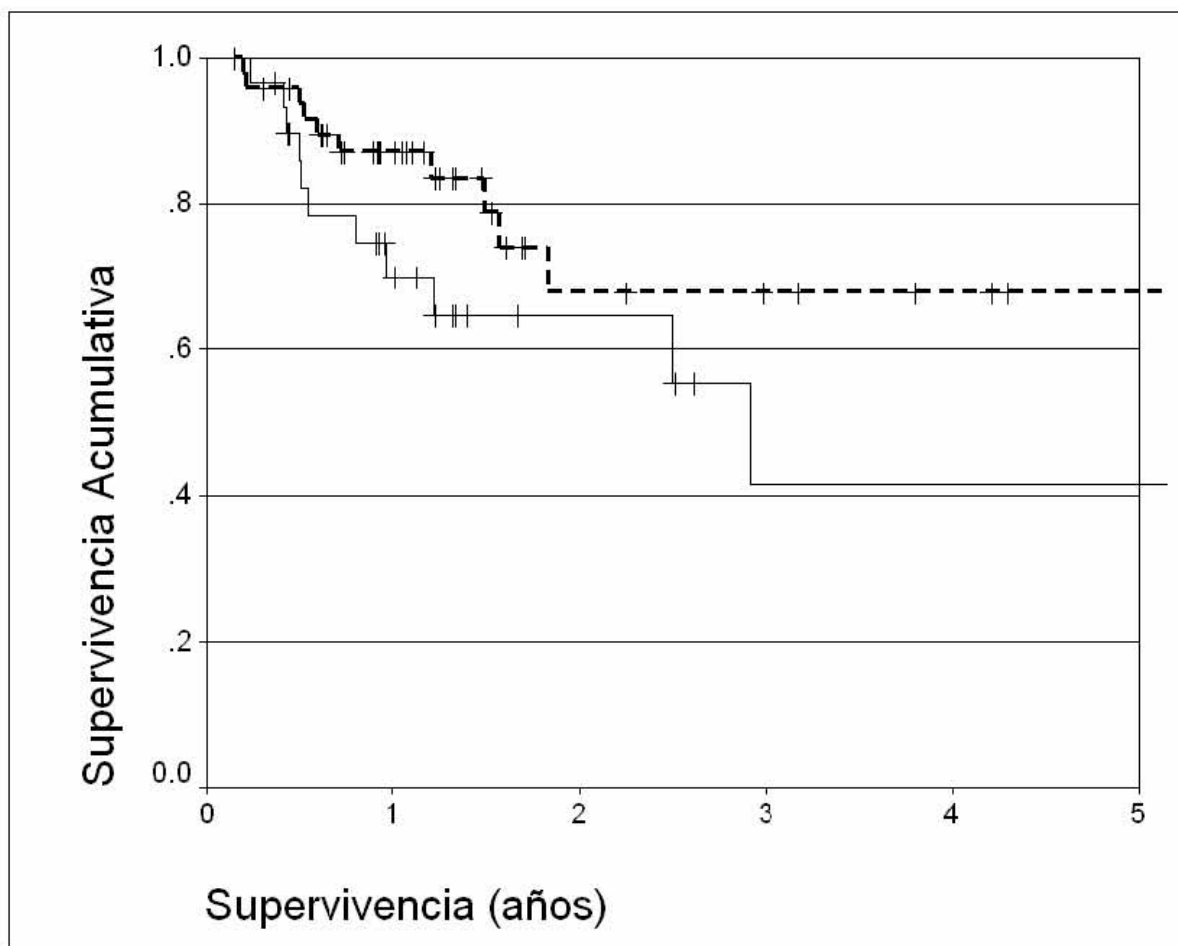
Bibliografía

1. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM: Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241:27-39.
2. Oñate-Ocaña LF: Epidemiology note: Gastric cancer in Mexico. *Gastric Cancer* 2001; 4:162-164.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0; IARC Press, Lyon, France;2004.*
4. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM, Gallardo-Rincón D. Prognostic factors in 793 cases of gastric cancer in an oncologic referral center. *Rev Gastroenterol Mex* 1999; 64:114-121.
5. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4509-4517.
6. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999; 79:1522-1530.
7. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914.
8. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 2007; 24:101-107.

9. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Gastrectomy for Gastric Cancer: Data From a Large US-Population Database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-7124.
10. Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94:263-264.
11. Kampschoer GHM, Maruyama K, van de Velde CJH, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: a rationale approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 1989; 76:905-908.
12. Bollschweiler E, Bottcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Seiwert JR. Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg* 1992; 79:156-160.
13. Guadagni S, de Manzoni G, Catarci M, Valenti M, Amicucci G, De Bernardinis G, Cordiano C, Carboni M, Maruyama K. Evaluation of the Maruyama Computer Program Accuracy for Preoperative Estimation of Lymph Node Metastases from Gastric Cancer. *World J Surg* 2000; 24, 1550-1558
14. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:278-286.
15. Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJH. "Low-Maruyama-Index" surgery for gastric cancer — a blinded re-analysis of the Dutch D1-D2 Trial. *World J Surg* 2005; 29:1576-1584.
16. Siewert JR, Feith M, Stein H. Biological and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90:139-146.

17. [Greene](#) FL, [Page](#) DL, [Fleming](#) ID, [Fritz](#) A, Balch CM: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag;2002.
18. Maruyama Program Software.
19. Aiko T, Sasako M. The new Japanese classification of gastric carcinoma: points to be revised. *Gastric Cancer* 1998; 1:25-30.
20. Kaplan EL, Meier PM. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Soc* 1958; 53:457-481.
21. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *Br Med J* 2004; 328:1073
22. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. 1st ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1999.
23. Jr JE, Sbayi S, Cady B. Role of Lymphadenectomy in Surgical Treatment of Solid Tumors: An Update on the Clinical Data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2443-2462.
24. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245:867-872.
25. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:2107-2116.
26. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
27. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP. for the Magic Trial participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.

Figura 1.- Curvas de supervivencia dependiendo del Índice de Maruyama:
Grupo de 0 a 5 (-----), mas de 5 (_____) (p= no significativa).



Tablas:

SEX * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
SEX	0	14	23	37
	1	16	27	43
Total		30	50	80

DIFER * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
DIFER	1		1	1
	2	9	15	24
	3	19	31	50
	4	1	1	2
Total		29	48	77

VAR * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
VAR	1	14	19	33
	2	11	26	37
	3	4	2	6
Total		29	47	76

LOCALIZACION * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
LOCALIZACION	0		3	3
	1	13	13	26
	2	12	20	32
	3	5	12	17
Total		30	48	78

GASTRECTOMIA * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
GASTRECTOMIA	1	7	26	33
	2	23	24	47
Total		30	50	80

T * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
T	1	5	2	7
	2	13	17	30
	3	9	27	36
	4	2	3	5
Total		29	49	78

N * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
N	0	7	10	17
	1	11	23	34
	2	8	8	16
	3	3	8	11
Total		29	49	78

M * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
M	0	27	43	70
	1	2	6	8
Total		29	49	78

ESTAD * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
ESTAD	1	3	2	5
	2	4	3	7
	3	5	13	18
	4	7	13	20
	5	3	2	5
	6	7	15	22
Total		29	48	77

ROR1R2 * mi 2 cat a cutoff 5 Crosstabulation

Count

		mi 2 cat a cutoff 5		Total
		0	1	
ROR1R2	0	25	40	65
	1	4	5	9
	2	1	3	4
Total		30	48	78

