



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA**

**EL BAZO COMO UN ÓRGANO DE RIESGO:
PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS Y SU RELACIÓN
CON TOXICIDAD HEMATOLÓGICA GRAVE EN
PACIENTES CON TUMORES GÁSTRICOS
TRATADOS CON QUIMIORRADIOTERAPIA**

TESIS

**Que para obtener el título de
Especialista en Radiooncología**

PRESENTA:

Dr. Germán Chávez Tahuilán
Médico Residente del Quinto Año de la Especialidad en
Radiooncología, Instituto Nacional de Cancerología

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Hinojosa Gómez

CO-ASESOR

Dr. Salvador Gutiérrez Torres
Dra. Aida Mota García



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
3. HIPÓTESIS.....	5
4. METODOLOGÍA.....	5
5. OBJETIVOS.....	6
6. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	6
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	8
10. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	8
11. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	9
12. ASPECTOS ÉTICOS.....	15
13. RESULTADOS.....	16
14. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	19
15. CONCLUSIONES.....	22
16. GRÁFICOS Y TABLAS.....	23
17. BIBLIOGRAFÍA.....	30

MARCO TEÓRICO.

El cáncer gástrico fue responsable de más de 1.000.000 de casos nuevos en 2018 y de un estimado de 783.000 muertes (equivalente a 1 de cada 12 muertes a nivel mundial), lo que lo convierte en el quinto cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer¹.

El tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia en tumores gástricos proporciona beneficio en supervivencia global comparándolo con cirugía sola con base en los resultados obtenidos por MacDonald y cols., manteniendo el beneficio incluso a 10 años^{2,3}, colocándolo como estándar de tratamiento en regiones como Estados Unidos. El beneficio permanece incluso en pacientes que han sido llevados a disección linfática D2⁴.

La morbilidad asociada con quimiorradiación puede ser significativa, especialmente la asociada con toxicidad hematológica. En el estudio de MacDonald se reportó toxicidad hematológica grado ≥ 3 en 54% de los pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante a base de fluoropirimidinas². El tratamiento adyuvante con quimioterapia sola a base de fluoropirimidinas reporta neutropenia grado ≥ 3 de 22-28%^{5, 6}.

Existe evidencia de que la linfopenia es un factor pronóstico independiente para supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer gástrico resecado⁷.

El sistema inmunológico juega un papel crucial en la supresión del cáncer y determina el pronóstico de este. Los linfocitos, células efectoras esenciales en la inmunidad antitumoral, podrían reconocer y destruir específicamente las células tumorales o liberar una serie de citocinas para activar el sistema inmunológico del huésped⁸. Aunque el hígado, la médula ósea y el bazo trabajan juntos para activar la respuesta (inmune) de defensa a los patógenos transmitidos por la sangre a través de la inmunidad innata y adaptativa, el bazo actúa como el centro del sistema de defensa de la sangre⁹.

La radiación ionizante puede llevar a descenso en la cuenta leucocitaria de la sangre periférica disminuyendo el efecto antitumoral del sistema inmune¹⁰. El bazo se encuentra muchas veces dentro del campo de radiación provocando cambios en su morfología como fue demostrado en un reciente estudio en el cual se encontró una disminución dosis-dependiente en el tamaño del bazo después de quimiorradioterapia para cáncer gástrico operado¹¹. Se ha publicado

evidencia, acerca de una posible asociación entre radiación a bazo y toxicidad hematológica en diversos tumores, así como peores desenlaces en supervivencia global y supervivencia cáncer específica^{12, 13, 14, 15}.

En las guías el bazo no se reporta como un órgano de riesgo en el tratamiento con radioterapia para tumores gastrointestinales, tampoco existen recomendaciones por QUANTEC para dosis de restricción a bazo¹⁶. La RTOG menciona en sus guías de contorno de órganos de riesgo al bazo; sin embargo, no proporciona especificaciones con respecto a la dosis de tolerancia y probables desenlaces¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Una proporción importante de los pacientes con tumores gástricos recibirán tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia. La toxicidad hematológica asociada al tratamiento es común y es un predictor de peores desenlaces en supervivencia global y enfermedad específica.

Al ser el bazo uno de los principales órganos del sistema inmunológico, y al encontrarse dentro del campo de radiación durante el tratamiento de estas neoplasias, podríamos suponer que existen guías con respecto a la dosis de tolerancia de este órgano; sin embargo, durante la última década la importancia que se le ha otorgado al bazo como órgano de riesgo para la planeación de tratamiento con radioterapia es nula. Ni QUANTEC, RTOG u otros organismos relacionados con el tratamiento del cáncer, proporcionan dicha orientación.

HIPÓTESIS.

La toxicidad hematológica durante el tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia por cáncer gástrico, está influenciada por la dosis de radiación recibida por el bazo, con parámetros de dosis media y por volumen.

METODOLOGÍA.

1. Por el control de la maniobra experimental por el investigador: observacional.
2. Por la relación entre la ocurrencia del evento y la recolección de los datos: retrospectivo.
3. Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.
4. Por el manejo de la información: analítico.
5. Universo de estudio: pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que hayan recibido quimiorradioterapia adyuvante por diagnóstico de cáncer gástrico, entre 2016 y 2020.
6. Tiempo del Estudio: 5 años.

OBJETIVOS.

PRIMARIO: Describir la relación entre toxicidad hematológica según parámetros de RTOG con los parámetros dosimétricos del bazo en pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante como parte del tratamiento de tumores gástricos.

SECUNDARIOS:

- Estimar la frecuencia de toxicidad hematológica en pacientes con tumores gástricos dependiendo de su etapa clínica por AJCC 8va edición.
- Establecer una relación entre la toxicidad hematológica y supervivencia en pacientes llevados a quimiorradioterapia.
- Determinar las características clínicas del paciente y del tratamiento relacionadas con una mayor incidencia de toxicidad hematológica.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

a. Se identificarán mediante el uso del expediente electrónico a los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumores gástricos, localmente avanzados que hayan recibido tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante, concomitantes, de 2016 – 2020, con controles analíticos de biometría hemática entre 1 semana y un mes previo al inicio de la radioterapia, al menos una determinación de biometría hemática durante el tratamiento y entre 1 – 3 meses después del final del tratamiento adyuvante, concomitante.

b. Se recopilarán los antecedentes, datos clínicos en cuanto a terapia sistémica, de histología, así como los resultados de las determinaciones de biometría hemática, así como parámetros dosimétricos del tratamiento con radioterapia con respecto a dosis recibida al bazo, volumen del mismo, técnica radioterapia y temporalidad del tratamiento, realizando un llenado de base de datos.

c. Posterior al llenado de la base de datos se realizará análisis estadístico mediante el Software IBM SPSS Statistics 23, realizando correlación entre los parámetros dosimétricos del bazo, características del tratamiento con quimiorradioterapia y resultados de las analíticas de biometría hemática, con mayor toxicidad hematológica y supervivencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizará mediante estadística descriptiva según el nivel de medición de variables, las variables categóricas se expresarán como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se mostrarán como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de acuerdo con la distribución (Shapiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov), para contrastar las variables categóricas entre los grupos se utilizará prueba de Chi cuadrada. Para comparar las variables cuantitativas continuas entre dos grupos independientes se utilizará la prueba de T de student o U de Mann Whitney. Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$ con un diseño de dos colas. Las variables estadísticamente significativas y aquellas marginalmente significativas ($P < 0.1$) se incluirán en el análisis multivariado de regresión logística. La supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global serán calculadas mediante las tablas de supervivencia de Kaplan-Meier, mientras que las comparaciones entre los subgrupos se analizaron a través de las pruebas Log Rank o Breslow.

Los análisis estadísticos se llevarán a cabo con GraphPad Prism versión 8 y con SPSS versión 26 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, mayores de 18 años, con diagnóstico de tumores gástricos localmente avanzados, corroborado por histopatología en el INCAN, que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia adyuvante, concomitantes, de 2016 - 2020, con controles analíticos de biometría hemática entre 1 semana y un mes previo al inicio de la radioterapia, al menos una determinación durante la radioterapia y entre 1 y 3 meses después del final de la radioterapia y que contaran con una planeación de radioterapia realizada con tomografía 3D, con técnicas 3D Conformal (3D-CRT), Intensidad Modulada (IMRT) o Terapia Volumétrica de Arco (VMAT).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que hubieran recibido quimiorradioterapia en contexto paliativo, que no hayan concluido el tratamiento con quimiorradioterapia, con inmunosupresión previa (infección por VIH, uso crónico de esteroides), que no cuenten con al menos 3 consultas de seguimiento luego de finalizado el tratamiento con radioterapia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Expedientes con información incompleta o confusa.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variables dependientes				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Estado actual de la enfermedad	Estado actual de vida en el cual se encontraba el paciente al momento de la recolección de los datos (última valoración)	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa	1. Vivo sin enfermedad 2. Vivo con enfermedad 3. Muerte sin enfermedad 4. Muerte con enfermedad
Recurrencia de la enfermedad	Evidencia de recurrencia de la enfermedad por estudio de imagen en pacientes que recibieron tratamiento previo con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de recurrencia de la enfermedad	Localización de la recurrencia de la enfermedad	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Politémica	1. Recurrencia locorregional 2. Recurrencia a distancia 3. Recurrencia locorregional y a distancia
Variables dependientes				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad al diagnóstico	Años cumplidos de una persona desde su fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha en la cual se realizó el diagnóstico histopatológico
Sexo	Sexo de una persona con diagnóstico de cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Subtipo histológico	Subtipo histológico del tumor primario de estómago	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Politémica	1. Difuso 2. Intestinal 3. Epidermoide 4. Papilar 5. Mixto
ECOG previo QTRT	(Eastern Cooperative Oncology Group) Escala de desempeño funcional de pacientes con cáncer	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	0. Asintomático 1. Síntomas, prácticamente ambulatorio 2. Necesidad de estar en cama <

				50% 3. Necesidad de estar en cama > 50% 4. Incapacidad de levantarse de cama 5. Muerte
Etapa Patológica	Clasificación histopatológica de un paciente con cáncer gástrico de acuerdo con la clasificación de American Joint Committee on Cancer, 8va edición	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	IA IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV
Cuenta leucocitaria absoluta QTRT	Número absoluto de leucocitos de un paciente con cáncer gástrico antes, durante y después de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	En miles/mm ³
Cuenta linfocitaria absoluta QTRT	Número absoluto de linfocitos de un paciente con cáncer gástrico antes, durante y después de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	En miles/mm ³
Cuenta plaquetaria absoluta QTRT	Número absoluto de plaquetas de un paciente con cáncer gástrico antes, durante y después de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	En miles/mm ³
Cuenta neutrófilos absoluta QTRT	Número absoluto de neutrófilos de un paciente con cáncer gástrico antes, durante y después de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	En miles/mm ³
Cuenta hemoglobina absoluta QTRT	Número absoluto de hemoglobina de un paciente con cáncer gástrico antes, durante y después de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	En g/dL
Agente quimioterapia	Fármaco utilizado en la quimioterapia concomitante durante la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Politómica	1. 5-FU 2. Capecitabine 3. PF 4. FOLFIRI 5. CAPOX 6. FOLFOX
Variaciones en quimioterapia	Ausencia o presencia de cambios en esquema de quimioterapia planeado al inicio del tratamiento	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de variación de quimioterapia	Ajuste realizado al esquema de quimioterapia durante la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Politómica	1. Se retiró un agente 2. Se disminuyó la dosis 3. Se suspendió

				4. Cambio de esquema
Factor estimulante de colonias durante tratamiento	Uso de factor estimulante de colonias durante la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Infecciones post tratamiento	Presencia o ausencia de infección que ameritó tratamiento farmacológico posterior a la fecha de término de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de infección	Sitio de infección que ameritó tratamiento farmacológico posterior a la fecha de término de la quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Politómica	1. Respiratorio 2. Urinario 3. Gastrointestinal 4. Bacteriemia
Dosis prescrita radioterapia	Dosis total de radioterapia recibida en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
Número de fracciones de radioterapia	Número total de fracciones de radioterapia recibida en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Número de fracciones
Inicio de radioterapia	Fecha de inicio de radioterapia en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha de inicio de radioterapia
Inicio de quimioterapia	Fecha de inicio de quimioterapia en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha de inicio de quimioterapia
Fecha de término de radioterapia	Fecha de término de radioterapia en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha de término de radioterapia
Técnica de radioterapia	Tipo de técnica de entrega de dosis de radioterapia utilizado en los pacientes tratados con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Politómica	1. 3DCRT 2. IMRT 3. VMAT
Dosis media a bazo	Dosis media que recibió el bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
V5 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con	La obtención de esta variable	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy

	quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 5 Gy	será por el expediente clínico y del sistema Eclipse		
V10 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 10 Gy	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
V15 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 15 Gy	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
V20 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 20 Gy	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
V30 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 30 Gy	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
V40 Gy bazo	Porcentaje del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico que recibió 40 Gy	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
Volumen absoluto de bazo	Volumen absoluto del bazo de un paciente tratado con quimiorradioterapia por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Volumen en centímetros cúbicos
Volumen absoluto PTV	Volumen absoluto de la región tratada en un paciente con quimiorradioterapia por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Volumen en centímetros cúbicos
Tumor primario patológico	Clasificación patológica del tumor primario de acuerdo con la clasificación de American Joint Committee on Cancer, 8va edición	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	1 2 3 4a 4b
Número de ganglios resecaos	Número de ganglios linfáticos resecaos durante la cirugía oncológica con fines curativos de un paciente con cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Número de ganglios
Número de ganglios con metástasis	Número de ganglios linfáticos con evidencia	La obtención de esta variable	Cuantitativa Discreta	Número de ganglios

	de metástasis que fueron resecados durante la cirugía oncológica con fines curativos de un paciente con cáncer gástrico	será por el expediente clínico		
Índice ganglionar	Valor obtenido a partir de la división entre el número de ganglios positivos con metástasis y número de ganglios resecados	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Índice ganglionar
Clasificación RTOG leucopenia QTRT	(Radiation Therapy Oncology Group) Escala para evaluar la leucopenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	0. ≥ 4 mil/mm ³ 1. 3-<4 mil/mm ³ 2. 2-<3 mil/mm ³ 3. 1-<2 mil/mm ³ 4. <1 mil/mm ³
Clasificación RTOG neutropenia QTRT	(Radiation Therapy Oncology Group) Escala para evaluar la neutropenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	0. ≥ 1.9 mil/mm ³ 1. 1.5-<1.9 mil/mm ³ 2. 1-<1.5 mil/mm ³ 3. 0.5-<1 mil/mm ³ 4. <0.5 mil/mm ³ o sepsis
Clasificación RTOG anemia QTRT	(Radiation Therapy Oncology Group) Escala para evaluar la anemia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	0. >11 g/dL 1. 11-9.5 g/dL 2. <9.5-7.5 g/dL 3. <7.5-5 g/dL
Clasificación RTOG trombocitopenia QTRT	(Radiation Therapy Oncology Group) Escala para evaluar la trombocitopenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	0. >100 mil/mm ³ 1. 75-<100 mil/mm ³ 2. 50-<75 mil/mm ³ 3. 25-<50 mil/mm ³ 4. <25 mil/mm ³ o sangrado espontáneo
Clasificación CTCAE leucopenia QTRT	(Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0) Escala para evaluar la leucopenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. >3 mil/mm ³ 2. <3-2 mil/mm ³ 3. <2-1 mil/mm ³ 4. <1 mil/mm ³

Clasificación CTCAE linfopenia QTRT	(Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0) Escala para evaluar la linfopenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. >800/mm ³ 2. <800-500/mm ³ 3. <500-200/mm ³ 4. <200/mm ³
Clasificación CTCAE neutropenia QTRT	(Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0) Escala para evaluar la neutropenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. >1500/mm ³ 2. <1500-1000/mm ³ 3. <1000-500/mm ³ 4. <500/mm ³
Clasificación CTCAE anemia QTRT	(Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0) Escala para evaluar la anemia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. >10 g/dL 2. <10-8 g/dL 3. <8 g/dL o indicación de transfusión 4. Síntomas que ponen en peligro la vida, necesidad de acción urgente
Clasificación CTCAE trombocitopenia QTRT	(Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0) Escala para evaluar la trombocitopenia antes, durante y después de la quimiorradioterapia en un paciente por cáncer gástrico	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. >75 mil/mm ³ 2. <75-50 mil/mm ³ 3. <50-25 mil/mm ³ 4. <25 mil/mm ³
Biometría hemática a 3 meses	Determinación disponible de biometría hemática de un paciente con cáncer gástrico tratado con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Biometría hemática a 6 meses	Determinación disponible de biometría hemática de un paciente con cáncer gástrico tratado con quimiorradioterapia	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

ASPECTOS ÉTICOS.

Al tratarse de una revisión retrospectiva, la realización de este estudio no contraviene con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial con verificativo en 1964 que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

De acuerdo a la Ley General de Salud de nuestro país y con fundamento en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, título segundo, capítulo 1º, Artículo 17, Fracción II, se considera como una investigación de riesgo menor a mínimo, ya que únicamente se revisarán datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se solicita omisión del uso de consentimiento informado.

RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.

Se incluyeron 66 pacientes tratados con quimiorradioterapia (QTRT) adyuvante para cáncer gástrico operado (Tabla 1). La edad media fue de 57 años, 52% fueron hombres, el 56% de subtipo histológico difuso. La mayoría de los pacientes poseían un adecuado estado funcional, (ECOG 0 y 1 97%), mientras que el 80% se presentaron en etapa patológica III.

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE.

El esquema de quimioterapia concomitante más utilizado fue Cisplatino/5-FU (74.2%), seguido de CAPOX, FOLFOX y capecitabine. Tan sólo 21.2% cumplió el esquema completo de quimioterapia concomitante planeado. La dosis prescrita de Radioterapia fue de 45 Gy (93%) y la técnica de tratamiento más utilizada IMRT (61%).

PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS DEL BAZO.

En la tabla 2 se establecen los parámetros dosimétricos utilizados para el análisis.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA.

La toxicidad hematológica se midió de acuerdo con la clasificación de RTOG y CTCAE (Tabla 3). Existieron diferencias estadísticamente significativas previo, durante y a un mes de QTRT para leucocitos, linfocitos, neutrófilos hemoglobina e índice plaquetas linfocitos. ($P<0.0001$). Para plaquetas e índice neutrófilos/linfocitos existió diferencia significativa entre los valores pre y durante QTRT, pre y a un mes de término de QTRT ($P<0.0001$) (Tabla 4).

De acuerdo a las escalas utilizadas 53.1% de los pacientes desarrollaron linfopenia grado 3 o 4 durante la QTRT. La neutropenia grado 3 o 4 se presentó en 18%. Ningún paciente desarrollo trombocitopenia o anemia grado 3 o 4.

A un mes de finalizada la QTRT, 15 pacientes (22.7%) desarrollaron linfopenia grado 3. La neutropenia grado 3 o 4 se presentó en 3 pacientes (4.5%). Solo se presentó un caso de anemia grado 3 (1.5%) sin evidencia de trombocitopenia grado 3 o 4.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA Y CORRELACIÓN CON PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS AL BAZO DURANTE LA QTRT.

Tomando en cuenta la clasificación de RTOG, no se encontró ningún factor relacionado con toxicidad hematológica y las variables dosimétricas establecidas. Un aumento en el volumen del bazo se relacionó con descenso en la cuenta de linfocitos y con aumento en el índice neutrófilos/linfocitos e índice plaquetas/linfocitos. Existe una diferencia entra la dosis media recibida por el bazo, el V15 y V20 con el grado de leucopenia de acuerdo a CTCAE ($P=0.050$, $P=0.026$ y $P=0.037$ respectivamente). El incremento en el volumen total del bazo se asoció proporcionalmente al incremento de grado de linfopenia ($P=0.045$). Al igual que el volumen de tratamiento irradiado se asoció con el grado de anemia ($P=0.050$).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA Y CORRELACIÓN CON PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS AL BAZO A UN MES LA QTRT.

No se encontró correlación alguna entre toxicidad hematológica de ningún tipo y variables dosimétricas del bazo a un mes de finalizada la QTRT de acuerdo a RTOG y CTCAE. Un aumento en el porcentaje del bazo que recibe 20 y 30 Gy (V20 y V30) del bazo se relacionaron con un aumento en la cuenta absoluta de hemoglobina ($P<0.05$). El incremento en el volumen del bazo que recibió 20 Gy se asoció inversamente al incremento de grado de trombocitopenia ($P=0.042$).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA.

El 39.4% de los pacientes experimentaron recurrencia (73.1% a distancia, 7.7% locorregional y 19.2% locorregional y a distancia). El estado funcional y la etapa patológica se relacionó con supervivencia libre de recurrencia (ECOG 0 ($P=0.001$), etapa patológica IIIA o menos ($P=0.001$) (Figura 2) (Tabla 5). Una mediana <201 mil/mm³ plaquetas durante la QTRT (Figura 3) y un índice plaquetas/linfocitos <409 (Figura 4) tuvieron una relación estadísticamente significativa ($P=0.037$ y $P=0.036$ respectivamente).

La supervivencia libre de recurrencia se vio afectada por la anemia G1 comparándolo con anemia G2 de acuerdo a RTOG y anemia G1 de acuerdo a CTCAE a un mes de finalizada la QTRT ($P=0.040$) (Figura 5). No se encontró relación con las variables del tratamiento con

radioterapia y quimioterapia, ni diferencias de toxicidad de ningún grado para ninguna línea celular durante la QTRT. (Tabla 6).

SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Al igual que en el desenlace de supervivencia libre de recurrencia, el ECOG de 0 y una etapa patológica IIIA o menos estuvieron relacionados con mayor supervivencia global (ECOG 0 ($P<0.0001$), etapa patológica IIIA o menos ($P=0.007$) (Tabla 7). Luego de un mes de finalizado el tratamiento la trombocitopenia G1 y 2 de acuerdo con RTOG ($P<0.0001$) se relacionaron con mayor supervivencia global contra valores normales de plaquetas, así como trombocitopenia G2 contra G1 de acuerdo a CTCAE ($P<0.0001$). La anemia G2 de acuerdo a CTCAE y la anemia G1 contra ausencia de anemia de acuerdo a RTOG tuvieron relación con menor supervivencia global ($P<0.0001$). La toxicidad hematológica durante la QTRT no impactó en la supervivencia global. No se encontraron parámetros dosimétricos del bazo ni del tratamiento con RT relacionadas con supervivencia global. (Tabla 8).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En este estudio de pacientes con cáncer gástrico, analizamos los parámetros dosimétricos del bazo para establecer una relación con toxicidad hematológica y su probable impacto en supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. De acuerdo a nuestros hallazgos un índice plaquetas/linfocitos mayor a la mediana durante la QTRT se relacionó con peor supervivencia global. Un índice plaquetas/linfocitos mayor a la mediana, un valor menor a la mediana de plaquetas, trombocitopenia G1 tanto por RTOG como por CTCAE, se relacionaron con peor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia. Choi *et al.*¹⁸ reportaron la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos elevado previo a la QTRT o radioterapia con peor supervivencia en pacientes oncológicos. En un meta-análisis²² un índice plaquetas/linfocitos elevado previo al tratamiento quirúrgico para cáncer gástrico fue un factor pronóstico para pobre supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. No encontramos parámetros dosimétricos del bazo relacionados con descenso de plaquetas o aumento del índice plaquetas/linfocitos durante ni a un mes de QTRT.

La anemia de cualquier grado a un mes de finalizada la QTRT se relacionó con peor supervivencia global y peor supervivencia libre de recurrencia en nuestro estudio estos resultados son compartidos con otros primarios. Se ha demostrado la relación entre la anemia post quirúrgica y la disminución en supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico²⁵. De acuerdo con los parámetros dosimétricos, el aumento en el V20 y V30 del bazo, se relacionó con aumento en la cuenta absoluta de hemoglobina a un mes de finalizada la QTRT. No se encontró evidencia en la literatura que explique este fenómeno; sin embargo, esto puede tener relación con una probable estimulación de la eritropoyesis compensando la anemia durante el tratamiento.

Similar a lo reportado por el estudio de MacDonald², la linfopenia grado 3 y 4 fue común durante la QTRT. La cuenta linfocitaria aumentó posterior al tratamiento, pero no pudo alcanzar los niveles previos. Por otro lado, no logramos mostrar ningún efecto de estas fluctuaciones sobre la Supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia, tampoco pudimos establecer la relación clara entre algún parámetro dosimétrico del bazo y esta toxicidad. Existe evidencia¹⁵ donde se reporta una asociación entre un conteo bajo de linfocitos absolutos y menor

supervivencia global inferior, la dosis media al bazo fue un predictor independiente para desarrollo de linfopenia severa post QTRT.

No encontramos relación entre aumento de volumen planeado tratado con disminución de la cuenta absoluta de ninguna línea celular. La destrucción de células linfocíticas por exposición a radiación puede ser vista a dosis bajas como 1 Gy²³. Se podría suponer que la radiación a bazo puede ser un predictor para desarrollo de linfopenia severa. En nuestro estudio, se expuso al bazo a dosis altas debido a las dosis requeridas para el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado y a la localización del volumen de tratamiento. Estas podrían ser algunas razones que explicarían los resultados de nuestro estudio.

La relación encontrada fue entre el aumento del volumen del bazo y un descenso en la cuenta linfocitaria, así como con un aumento en el índice neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos durante la QTRT. LA mediana del volumen del bazo en nuestro estudio fue de 151 cc (11-365 cc). En un estudio acerca de la relación de los parámetros dosimétricos del bazo y los cambios en el volumen de este órgano en pacientes tratados con quimiorradioterapia adyuvante para cáncer gástrico¹¹ se encontró un volumen basal medio de 201 cc (rango=173-234 cc).

A pesar de conocer el aumento de las dosis bajas recibidas a órganos en riesgo con técnicas moduladas como la IMRT y VMAT en comparación de las técnicas 3D conformales, no encontramos relación alguna entre técnica de tratamiento y toxicidad hematológica.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, el bazo se expuso a dosis altas, muestra de esto es la mediana de la dosis media la cual fue similar al reporte de Fatma *et al.*²⁴ pero mayor en comparación con el estudio de Chadha *et al.*¹⁵ en pacientes con cáncer de páncreas donde la mediana de la dosis media al bazo fue de 8.8 Gy y el corte del valor de la dosis media para prevenir linfopenia severa se reportó en 9 Gy y el corte de V15 fue del 20%. La mediana de V15 en nuestro estudio fue ampliamente mayor. Adicionalmente nos encontramos con algunas variaciones en el tiempo de la evaluación de la biometría hemática post QTRT, por lo que puede haber un potencial sesgo de selección al solo incluir pacientes con biometrías hemáticas disponibles a un mes de finalizada la QTRT y en quienes los datos del histograma dosis-volumen (DVH) se encontraban disponibles con la finalidad de ser más consistentes. Se ha demostrado la recuperación de los neutrófilos una semana después del final del tratamiento con radioterapia y una meseta en linfocitos que se alcanza al mes de finalizado el tratamiento^{26, 27}. En general, la secuencia de radiosensibilidad puede ser inferida de la siguiente manera de

acuerdo con información publicada²⁸: linfocitos > neutrófilos > monocitos > plaquetas > eritrocitos. Dicho lo anterior, podemos suponer la mayor radiorresistencia en células no nucleadas como plaquetas y eritrocitos, influyendo en mayor medida las dosis altas sobre ellas, además de ser células de respuesta más tardía a comparación con las otras líneas celulares sanguíneas. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido a su naturaleza retrospectiva. Se deberían realizar estudios grandes, prospectivos para poder emitir alguna recomendación acerca de las dosis de restricción a bazo.

CONCLUSIONES.

A nuestro conocimiento este es el primer estudio acerca de la influencia de los parámetros dosimétricos del bazo sobre las toxicidades hematológicas en pacientes mexicanos con cáncer gástrico. A pesar de ser un estudio retrospectivo, los criterios de selección y exclusión permitieron incluir pacientes en quienes los factores clínicos relacionados con SG y SLP coinciden con lo reportado en la literatura.

En nuestra práctica, como es costumbre en la mayoría de los centros en el mundo, tradicionalmente hemos subestimado la dosis al bazo al desarrollar planes de RT, dando mayor importancia a los parámetros dosimétricos de otros órganos de riesgo que han demostrado una significancia clínica como el corazón, riñones y médula espinal. La existencia de un corte dosis-volumen específico para el bazo necesita mayor validación.

Nuestra propuesta para el Instituto Nacional de Cancerología es incluir dentro del cálculo de dosis una restricción para este órgano, no solo para los que tradicionalmente hemos restringido. Adicionalmente en pacientes que reciban QTRT se deben controlar estrechamente los parámetros de medición de toxicidad para intervenir de forma temprana y mejorar los desenlaces oncológicos de nuestros pacientes.

GRÁFICOS Y TABLAS

Tabla 1.- Características Generales	
Características	Total N=66 % (n/N)
Género	
Masculino	48.5 (32/66)
Femenino	51.5 (34/66)
Edad al momento del Dx (años)	
Media ± D.E	56.59 ± 12.79
Mediana (Rango)	56 (28 - 83)
Grupos por edad (años)	
≤ 56	51.5 (34/66)
≥ 56	48.5 (32/66)
Histología	
Difuso	56.1 (37/66)
Intestinal	37.9 (25/66)
Papilar	1.5 (1/66)
Mixto	4.5 (3/66)
ECOG	
0	21.2 (14/66)
1	75.8 (50/66)
2	3 (2/66)
KARNOFSKY	
70	1.5 (1/66)
80	18.2 (12/66)
90	63.6 (42/66)
100	16.7 (11/66)
Etapa Clínica	
IB	1.5 (1/66)
IIA	6.1 (4/66)
IIB	12.1 (8/66)
IIIA	34.8 (23/66)
IIIB	24.2 (16/66)
IIIC	21.2 (14/66)
Cirugía post QT-RT	
Negativo	98.5 (65/66)
Positivo	1.5 (1/66)
QT Perioperatoria	
Positivo	97 (64/66)
Negativo	3 (2/66)
Agente QT	
5FU	3 (2/66)
CAPECITABINE	6.1 (4/66)
PF	74.2 (49/66)
CAPOX	10.6 (7/66)
FOLFOX	6.1 (4/66)

Tabla 1.- Continuación.	
Características	Total N=66 % (n/N)
Variaciones QT	
Completa	21.2 (14/66)
Se quitó un agente	39.4 (26/66)
Disminución de dosis	27.3 (18/66)
Suspensión	9.1 (6/66)
Cambio de esquema	3 (2/66)
FEC DURANTE QT-RT	
Negativo	68.2 (45/66)
Positivo	31.8 (21/66)
INFECCIONES QT-RT	
Negativo	87.9 (58/66)
Positivo	12.1 (8/66)
Respiratorio	25 (2/8)
Urinario	50 (4/8)
Bacteriemia	25 (2/8)
Recurrencia	
Positivo	39.4 (26/66)
Negativo	60.6 (40/66)
Tipo de recurrencia	
RLR	7.7 (2/26)
RD	73.1 (19/26)
LR Y D	19.2 (5/26)
pT	
2	3 (2/66)
3	24.2 (16/66)
4a	69.7 (46/66)
4b	3 (2/66)
GG resecaos	
Media ± D.E	56.45 ± 28.75
Mediana (Rango)	49.50 (18 - 136)
GG positivos	
Media ± D.E	8.28 ± 9.03
Mediana (Rango)	5.50 (0 - 40)
Índice GG	
Media ± D.E	0.16 ± 0.18
Mediana (Rango)	0.09 (0.00 - 0.89)
Laboratorios 3m	
Positivo	60.6 (40/66)
Negativo	39.4 (26/66)
Laboratorios 6m	
Positivo	37.9 (25/66)
Negativo	62.1 (41/66)

Tabla 1.

Tabla 2.- Características RT	
Características	Total N=66
	% (n/N)
Dosis RT	
45	92.5 (61/66)
46	1.5 (1/66)
50	4.5 (3/66)
54	1.5 (1/66)
Número de fracciones RT	
25	92.5 (61/66)
26	1.5 (1/66)
28	4.5 (3/66)
30	1.5 (1/66)
Técnica RT	
3DCR	27.3 (18/66)
IMRT	60.6 (40/66)
VMAT	12.1 (8/66)
Dosis media Bazo	
Media ± D.E	29.25 ± 5.45
Mediana (Rango)	29.25 (18.30 - 41)
V-5Gy Bazo	
Media ± D.E	97.92 ± 4.65
Mediana (Rango)	99.90 (72.20 - 100)

Tabla 2.- Continuación	
V-10Gy Bazo	
Media ± D.E	93.72 ± 7.60
Mediana (Rango)	96.85 (68.70 - 100)
V-15Gy Bazo	
Media ± D.E	88.64 ± 10.48
Mediana (Rango)	91.05 (58 - 100)
V-20Gy Bazo	
Media ± D.E	77.29 ± 15.80
Mediana (Rango)	79.75 (45.50 - 100)
V-30Gy Bazo	
Media ± D.E	45.99 ± 21.46
Mediana (Rango)	49.20 (4.10 - 84.90)
V-40Gy Bazo	
Media ± D.E	22.41 ± 13.05
Mediana (Rango)	22.01 (0 - 54.50)
Volumen CC Bazo	
Media ± D.E	149.45 ± 66.27
Mediana (Rango)	151.65 (11.30 - 365.10)
Volumen PTV	
Media ± D.E	528.38 ± 180.03
Mediana (Rango)	496.45 (221.70 - 1019)

Tabla 2.

Toxicidad - NADIR								
Variable	RTOG				CTCAE			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Leucopenia	37.9 (25/66)	36.4 (24/66)	19.7 (13/66)	1.5 (1/66)	48.5 (32/66)	30.3 (20/66)	19.7 (13/66)	1.5 (1/66)
Linfopenia					19.7 (13/66)	27.3 (18/66)	45.5 (30/66)	7.6 (5/66)
Neutropenia	21.2 (14/66)	24.2 (16/66)	16.7 (11/66)	1.5 (1/66)	56.1 (37/66)	25.8 (17/66)	16.7 (11/66)	1.5 (1/66)
Trombocitopenia	1.5 (1/66)	1.5 (1/66)	--	--	98.5 (65/66)	1.5 (1/66)	--	--
Anemia	13.6 (9/66)	--	--	--	97 (64/66)	3 (2/66)	--	--

Tabla 8.- Toxicidad

Toxicidad - 1MES								
Variable	RTOG				CTCAE			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Leucopenia	31.8 (21/66)	16.7 (11/66)	1.5 (1/66)	--	81.8 (54/66)	16.7 (11/66)	1.5 (1/66)	--
Linfopenia					48.5 (32/66)	28.8 (19/66)	22.7 (15/66)	--
Neutropenia	6.1 (4/66)	12.1 (8/66)	1.5 (1/66)	3 (2/66)	83.3 (55/66)	12.1 (8/66)	3 (2/66)	1.5 (1/66)
Trombocitopenia	3 (2/66)	4.5 (3/66)	--	--	95.5 (63/66)	4.5 (3/66)	--	--
Anemia	31.8 (21/66)	1.5 (1/66)	1.5 (1/66)	--	86.4 (57/66)	12.1 (8/66)	1.5 (1/66)	--

Tabla 3.

Tabla 4.- Biometría hemática

Variable	Mediana (Min / Max)	P		
		PRE vs. NADIR	NADIR vs. 1M	PRE vs. 1M
Leucocitos				
PRE_QT/RT	5.55 (2.44 / 11.40)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
NADIR_QT/RT	2.74 (0.94 / 4.70)			
1M-QT/RT	3.94 (1.54 / 13.95)			
Δ PRE-NADIR	-2.72 (-8.55 / 0.46)			
Δ NADIR-1M	1.31 (-1.56 / 12.08)			
Δ PRE-1M	-1.38 (-7.34 / 7.26)			
Linfocitos				
PRE_QT/RT	1.70 (0.70 / 3.90)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
NADIR_QT/RT	0.40 (0.10 / 1.70)			
1M-QT/RT	0.70 (0.20 / 3.10)			
Δ PRE-NADIR	-1.4 (-3.40 / 4.20)			
Δ NADIR-1M	0.20 (-0.70 / 3.70)			
Δ PRE-1M	-0.80 (-3.10 / 1.10)			
Neutrófilos				
PRE_QT/RT	3.00 (0.80 / 9.00)	<0.0001	<0.0001	0.0399
NADIR_QT/RT	1.60 (0.30 / 3.40)			
1M-QT/RT	2.30 (0.30 / 10.80)			
Δ PRE-NADIR	-1.15 (-7.70 / 1.70)			
Δ NADIR-1M	0.90 (-2.90 / 9.60)			
Δ PRE-1M	-0.54 (-6.80 / 6.30)			
Plaquetas				
PRE_QT/RT	271 (102 / 979)	<0.0001	0.6304	<0.0001
NADIR_QT/RT	201 (56 / 414)			
1M-QT/RT	208 (52 / 365)			
Δ PRE-NADIR	-68.50 (-748 / 105)			

Tabla 4.

Tabla 4)- Continuación

Variable	Mediana (Min / Max)	P		
		PRE vs. NADIR	NADIR vs. 1M	PRE vs. 1M
HB				
PRE_QT/RT	12 (8.6 / 14.80)	0.1401	<0.0001	0.0256
NADIR_QT/RT	12.10 (9.60 / 14.40)			
1M-QT/RT	11.35 (7.30 / 13.80)			
Δ PRE-NADIR	0.20 (-2.70 / 3.90)			
Δ NADIR-1M	-0.65 (-4.00 / 1.90)			
Δ PRE-1M	-0.50 (-4.40 / 2.50)			
RNL				
PRE_QT/RT	1.56 (0.35 / 11.25)	<0.0001	0.3953	<0.0001
NADIR_QT/RT	3.10 (0.44 / 26.00)			
1M-QT/RT	3.23 (0.37 / 31.33)			
Δ PRE-NADIR	1.88 (-8.00 / 18.50)			
Δ NADIR-1M	0.03 (-15.67 / 23.00)			
Δ PRE-1M	1.68 (-7.00 / 29.79)			
RPL				
PRE_QT/RT	143.6 (58.46 / 753.10)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
NADIR_QT/RT	409.20 (105.60 / 1990)			
1M-QT/RT	266.10 (37.89 / 1280)			
Δ PRE-NADIR	269.50 (-167.50 / 1857)			
Δ NADIR-1M	-124.40 (-1758 / 765)			
Δ PRE-1M	102.10 (-464.50 / 1125)			

Tabla 5.- SLP Características clínicas

Variable	Mediana	IC 95%	P
Total	42.31	28.25 - 42.20	
Género			
Masculino	22.66	0.00 - 46.25	0.192
Femenino		63% a 30 meses	
Grupos por edad (años)			
≤ 56		50% a 40 meses	0.765
≥ 56	42.31	0.00 - 91.06	
Histología			
Difuso	33.28	5.56 - 61.00	0.584
Intestinal		50% a 50 meses	
Papilar	--	--	
Mixto	22.66	14.94 - 22.66	
ECOG			
0		76% a 40 meses	0.001
1	33.28	5.10 - 61.46	
2	2.46	2.10 - 2.46	
KARNOFSKY			
70	--	--	0.261
80	42.31	1.90 - 82.72	
90	15.60	0.00 - 39.30	
100		78% a 40 meses	
Etapas Clínicas			
IB	--	--	0.014
IIA		100 % a 30 meses	
IIB		88% a 30 meses	
IIIA		53% a 40 meses	
IIIB	14.16	1.53 - 26.78	
IIIC	9.62	0.00 - 22.57	
Cirugía post QT-RT			
Negativo	42.31	28.15 - 42.12	--
Positivo	--	--	

Tabla 5.

Tabla 5.- Continuación

Variable	Mediana	IC 95%	P
QT Perioperatoria			
Positivo	2.07	0.00 - 20.20	0.036
Negativo	42.31	28.39 - 42.82	
Agente QT			
SFU	--	--	0.751
CAPECITABINE		75% a 30 meses	
PF	42.31	28.16 - 43.38	
CAPOX	9.00	1.29 - 16.71	
FOLFOX	10.67	8.92 - 16.07	
Variaciones QT			
Completa	14.32	12.62 - 32.47	0.625
Se quitó un agente		64% a 30 meses	
Disminución de dosis	33.28	21.40 - 44.78	
Suspensión		63% a 30 meses	
Cambio de esquema	10.67	10.45 - 11.35	
FEC DURANTE QT-RT			
Negativo	42.31	16.02 - 68.60	0.904
Positivo		54% a 40 meses	
INFECCIONES QT-RT			
Negativo		50 % a 50 meses	0.017
Positivo	11.13	1.35 - 20.91	
Respiratorio	3.61	0.00 - 19.22	
Urinario	14.32	5.05 - 18.14	
Bacteriemia	11.13	3.38 - 11.13	
Tipo de recurrencia			
RLR	3.87	0.61 - 13.94	0.847
RD	5.97	4.90 - 7.05	
LR Y D	6.66	0.00 - 16.40	
Índice GG			
≤ 0.090		59% a 40 meses	0.231
≥ 0.091	15.60	0.43 - 40.77	

Variable	Mediana	IC 95%	P
Dosis RT			
45	42.31	27.58 - 41.91	0.312
46	--	--	
50	--	--	
54	--	--	
Número de fracciones RT			
25	42.31	27.58 - 41.91	0.312
26	--	--	
28	--	--	
30	--	--	
Técnica RT			
3DCR	54% a 50 meses		0.365
IMRT	50% a 40 meses		
VMAT	5.78	3.05 - 8.51	
Dosis media Bazo			
≤ 29.25	42.31	0.00 - 97.68	0.878
≥ 29.26	33.28	25.85 - 45.43	
V-5Gy Bazo			
≤ 99.90	42.31	23.93 - 39.18	0.986
≥ 99.91	33.28	24.35 - 45.19	
V-10Gy Bazo			
≤ 96.85	50% a 40 meses		0.578
≥ 96.86	42.31	15.18 - 69.45	

Variable	Mediana	IC 95%	P
V-15Gy Bazo			
≤ 91.05	42.31	26.35 - 44.25	0.476
≥ 91.06	33.28	1.97 - 64.59	
V-20Gy Bazo			
≤ 79.75	22.66	0.00 - 48.52	0.604
≥ 79.76	56% a 40 meses		
V-30Gy Bazo			
≤ 49.20	42.31	2.51 - 82.11	0.863
≥ 49.21	53% a 40 meses		
V-40Gy Bazo			
≤ 22.01	14.32	20.53 - 37.24	0.403
≥ 22.02	42.31	28.46 - 47.14	
Volumen CC Bazo			
≤ 151.65	63% a 40 meses		0.171
≥ 151.66	22.66	0.00 - 49.45	
Volumen PTV			
≤ 496.45	60% a 40 meses		0.815
≥ 496.46	33.28	4.49 - 62.06	

Tabla 6.

Variable	Mediana	IC 95%	P
Total	50.10	38.93 - 52.83	
Género			
Masculino	42.64	33.68 - 51.60	0.964
Femenino	60% a 40 meses		
Grupos por edad (años)			
≤ 56	54% en 50 meses		0.856
≥ 56	39.75	22.59 - 56.91	
Histología			
Difuso	32.69	12.22 - 53.16	0.108
Intestinal	64% a 50 meses		
Papilar	100% a 40 meses		
Mixto	38.66	23.98 - 38.66	
ECOG			
0	77% a 50 meses		<0.0001
1	42.64	30.43 - 54.85	
2	10.71	9.40 - 14.74	
KARNOFSKY			
70	--	--	0.540
80	50.10	23.72 - 76.47	
90	39.75	32.93 - 46.57	
100	80% a 40 meses		
Etapa Clínica			
IB	--	--	0.007
IIA	100% a 50 meses		
IIB	88% a 50 meses		
IIIA	55% a 50 meses		
IIIB	38.66	28.54 - 48.34	
IIIC	21.12	11.04 - 31.21	
Cirugía post QT-RT			
Negativo	50.1	38.93 - 52.83	--
Positivo	--	--	

Tabla 7.

Variable	Mediana	IC 95%	P
QT Perioperatoria			
Positivo	13.93	7.08 - 35.03	0.042
Negativo	50.10	39.87 - 54.00	
Agente QT			
SFU	10.71	8.14 - 26.54	0.539
CAPECITABINE	75% a 50 meses		
PF	50.1	39.06 - 54.19	
CAPOX	17.57	15.00 - 33.49	
FOLFOX	18.49	13.84 - 32.84	
Variaciones QT			
Completa	51% a 50 meses		0.947
Se quitó un agente	50.10	33.15 - 67.05	
Disminución de dosis	52% a 50 meses		
Suspensión	21.12	17.59 - 46.78	
Cambio de esquema	18.49	15.77 - 35.35	
FEC DURANTE QT-RT			
Negativo	50.1	33.59 - 66.60	0.602
Positivo	50% a 50 meses		
INFECCIONES QT-RT			
Negativo	50.1	18.14 - 35.25	0.319
Positivo	28.18	6.04 - 50.33	
Respiratorio	36.79	17.57 - 36.79	0.445
Urinario	13.48	9.39 - 28.18	
Bacteriemia	--	--	
Índice GG			
≤ 0.090	42.64	34.63 - 50.34	0.440
≥ 0.091	50.10	14.83 - 85.36	

Tabla 8.- SG Características RT			
Variable	Mediana	IC 95%	P
Dosis RT			
45	50.10	35.20 - 65.01	0.144
46	--	--	
50	--	--	
54	--	--	
Número de fracciones RT			
25	50.10	35.20 - 65.01	0.144
26	--	--	
28	--	--	
30	--	--	
Técnica RT			
3DCR	50.10	37.60 - 60.58	0.428
IMRT	39.75	32.77 - 46.57	
VMAT	100% a 15 meses		
Dosis media Bazo			
≤ 29.25	50.10	29.37 - 70.83	0.950
≥ 29.26	42.64	29.19 - 56.09	
V-5Gy Bazo			
≤ 99.90	50.10	26.40 - 73.80	0.574
≥ 99.91	42.64	33.87 - 55.60	
V-10Gy Bazo			
≤ 96.85	51% a 50 meses		0.767
≥ 96.86	50.10	34.16 - 66.03	

Tabla 8.- Continuación			
V-15Gy Bazo			
≤ 91.05	50.10	37.46 - 53.17	0.325
≥ 91.06	42.64	28.97 - 56.31	
V-20Gy Bazo			
≤ 79.75	39.75	20.47 - 58.76	0.706
≥ 79.76	55% a 50 meses		
V-30Gy Bazo			
≤ 49.20	50.10	34.36 - 65.84	0.986
≥ 49.21	53% a 50 meses		
V-40Gy Bazo			
≤ 22.01	51% a 50 meses		0.336
≥ 22.02	50.10	33.32 - 66.87	
Volumen CC Bazo			
≤ 151.65	64% a 50 meses		0.794
≥ 151.66	42.64	35.82 - 49.46	
Volumen PTV			
≤ 496.45	57% a 50 meses		0.524
≥ 496.46	42.64	33.12 - 55.16	

Tabla 8.

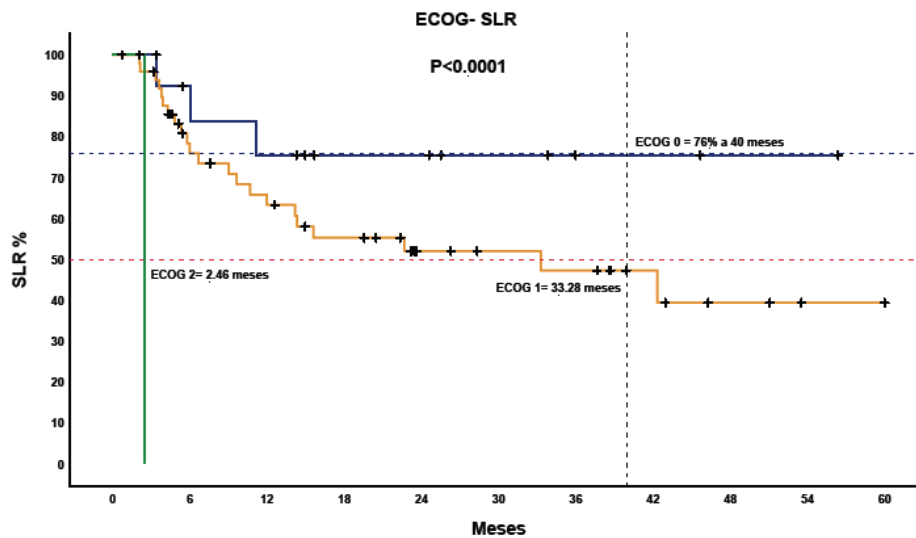


Figura 1.

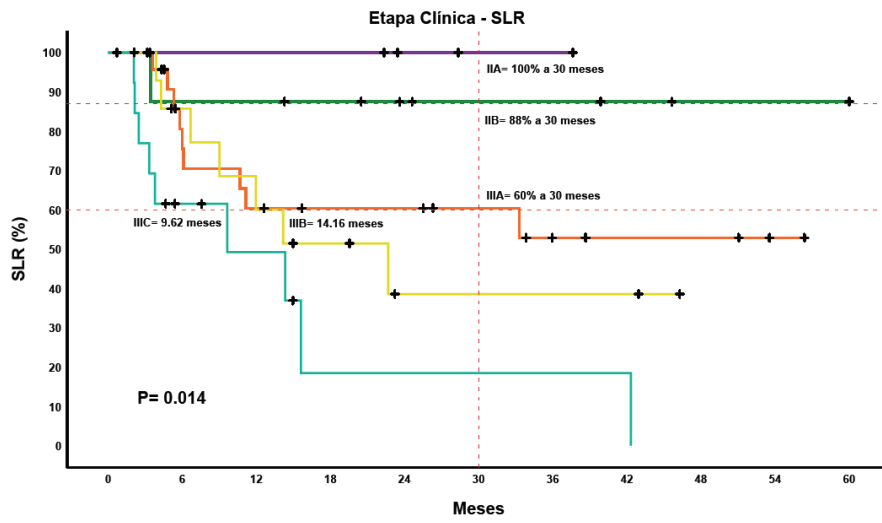


Figura 2.

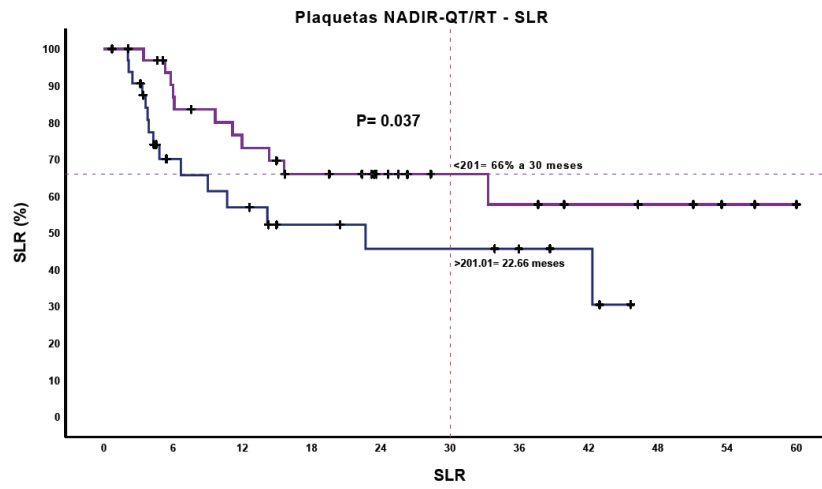


Figura 3.

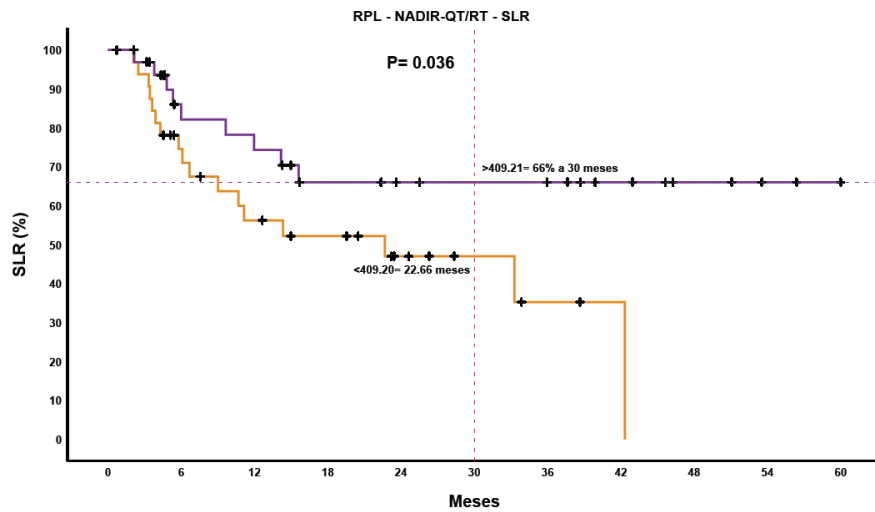


Figura 4.

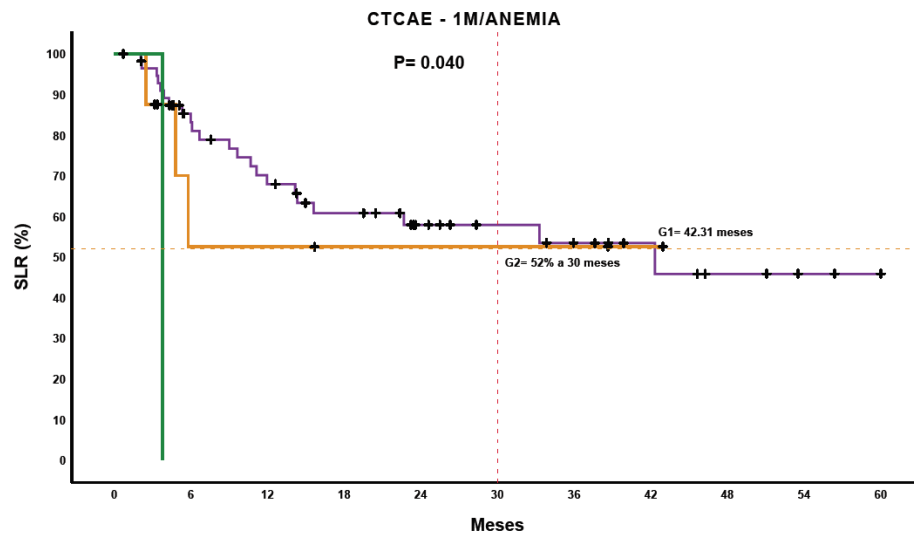


Figura 5.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. MacDonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
3. Smalley SR, et al. Updated análisis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2327–2333
4. Wang SB, et al. Identification of Patients With Locally Advanced Gastric Cancer Who May Benefit From Adjuvant Chemoradiotherapy After D2 dissection: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11:648978.
5. Bang YJ, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379:315–21.
6. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11–20.
7. Park SJ, et al. Association between absolute lymphocyte count and overall mortality in patients with surgically resected gastric cancer. *Korean J Intern Med*. 2021 ;36(3):679-88.
8. Raycoquard I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009; 69:5383-91.
9. Kashimura M. The human spleen as the center of the blood defense system. *Int J Hematol*. 2020;112(2):147-158.
10. Ladbury CJ, et al. Impact of radiation dose to the host immune system on tumor control and survival for Stage III non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 105:346-55.

11. Trip AK, et al. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2015;116(2):239-44.
12. Chin AL, et al. The role of bone marrow and spleen irradiation in the development of acute hematologic toxicity during chemoradiation for esophageal cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3(3):297-304.
13. Liu J, et al. Radiation-related lymphopenia is associated with spleen irradiation dose during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):90.
14. Saito T, et al. Spleen Dose-Volume Parameters as a Predictor of Treatment-related Lymphopenia During Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *In Vivo.* 2018;32(6):1519-1525.
15. Chadha a, et al. Does Unintentional Splenic Radiation Predict Outcomes After Pancreatic Cancer Radiation Therapy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):323-332.
16. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a user's guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76: S1-2.
17. Jabbour SK, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol.* 2014; 4:82-9.
18. Choi N, et al. A meta-analysis of the impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on treatment outcomes after radiotherapy for solid tumors. *Medicine.* 2019;98(18):e15369.
19. Powell A, et al. Prognostic Significance of Serum Inflammatory Markers in Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(4):595-605.
20. Zhang x, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111906.
21. Mellor KL, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49(3):237-244.

22. Zhang X, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):191.
23. Yovino S, et al. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: Modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest* 2013;31:140-144.
24. Fatma SF, et al. Lymphopaenia and accidental splenic doses: Do they have any prognostic value for locally advanced gastric cancer patients treated with radiochemotherapy?. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019;23(4):226-233.
25. Anemia
26. Plowman P, et al. The effects of conventionally fractionated, extended portal radiotherapy on the human peripheral blood count. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:829-39.
27. Yang F, et al. Analysis of weekly complete blood counts in patients receiving standard fractionated partial body radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 607-17.
28. Tubiana M, et al. Effects of radiations on bone marrow. *Pathol. Biol.* 1979; 27:326-34.