



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE ONCOLOGIA
CIRUGIA ONCOLOGICA**

***“TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER GASTRICO EN UN SERVICIO
ESPECIALIZADO”
EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO DE 2002 A 2007***

***TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA ONCOLOGICA***

P R E S E N T A:

DR. MILHEM ARIEL FUENTES LÓPEZ

**ASESOR DE TESIS
DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS MB
PROFESOR TITULAR CIRUGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”

MEXICO DF, 2008

“Trabajo de investigación realizado con el apoyo de la Secretaria de Relaciones Exteriores de México”



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.

**“TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO
EN UN SERVICIO ESPECIALIZADO”
EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DE 2002 A 2007**

Vo.Bo.

DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS _____

Profesor titular del curso de cirugía oncológica

Asesor y revisor del presente proyecto de tesis

Unidad de tumores mixtos

Servicio de Oncología

Hospital General de México, O. D.

Vo.Bo.

DRA. ROSALBA BARRA MARTINEZ _____

Jefe de enseñanza del curso de cirugía oncológica

Servicio de Oncología

Hospital General de México, O.D.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme estar aquí y concluir este proyecto de vida.

A la Secretaria General de Planificación de Guatemala por su apoyo.

A la unidad de Asuntos Académicos de la Secretaria de Relaciones Exteriores de México.

A la republica Mexicana por haberme recibido y aceptado para completar mis estudios.

Al hospital General de México, mi casa de estudios

A la Unidad de Oncología del Hospital General de México, por la oportunidad de crecer profesionalmente en la institución.

A mis amigos, compañeros y personal paramédico de la institución por su amistad y apoyo.

A los maestros de la unidad de Oncología, gracias por compartir sus conocimientos y su experiencia.

Póstumo agradecimiento y respeto entrañable a los maestros han partido.

“Los mejores maestros del mundo, son la vida de los grandes hombres.”

<i>INDICE</i>	<i>Página</i>
AUTORIZACIÓN DE TESIS	I
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	
TABLA DE CONTENIDOS	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	1
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	39
OBJETIVOS	39
METODOLOGÍA	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

RESUMEN:

OBJETIVO:

Conocer la incidencia, demografía, características de tratamiento y evolución de pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intento curativo y paliativo del año 2002 a 2007 en la unidad de Oncología, Hospital General de México.

METODOLOGÍA: Estudio de observacional, analítico descriptivo, retrospectivo, diseño de investigación de campo. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer gástrico desde el año 2002 al año 2007.

RESULTADOS: Encontramos 121 pacientes que cumplían con los criterios para nuestra revisión. La edad promedio 5ª. década. Distribución por sexo con relación de 1.22:1 a favor del sexo femenino. El tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio 6.85 meses. Del total, 54 pacientes (45%) se intervinieron con intento curativo; 17 pacientes fueron únicamente laparotomizados o sometidos a laparoscopia diagnóstica y/o estadificación estos representan un 14%; 10 pacientes de este grupo fueron sometidos exclusivamente a videolaparoscopia diagnóstica. Se sometieron a cirugía paliativa un total de 50 pacientes (41%) principalmente derivación gastrointestinal; los no considerados para tratamiento curativo suman 67 pacientes (55%). Los estadios clínicos de los pacientes sometidos a cirugía curativa fueron de 0 para el estadio 0 y IB, del EC IA 1 paciente(2%), EC II 3 pacientes (6%), EC IIIA 18 pacientes (35%), EC IIIB 18 pacientes (35%) y EC IV 12 pacientes (24%). Las complicaciones post operatorias de los pacientes sometidos a cirugía curativa fueron principalmente infección de herida operatoria en 10 pacientes (24%), hemodinámicas en 8 pacientes (19%), dehiscencia de herida en 5 pacientes (13%), pulmonares en 5 pacientes (13%), evisceración en 3 pacientes (8%), y fístula enteró cutánea en 3 pacientes (8%). No hay diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cirugía y la mortalidad de la serie. **CONCLUSIÓN:** El Cáncer gástrico; independientemente de que al parecer esta disminuyendo su incidencia, se mantiene alta su mortalidad debido principalmente al diagnóstico tardío como se puede observar en este estudio donde el 94% de nuestros pacientes se presentaron en estadios clínicos III y IV.

Palabras clave: cáncer gástrico, cirugía, Borman, mortalidad.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico sigue siendo una de las diez causas más comunes de cáncer en el mundo con variaciones en la incidencia y supervivencia basadas en el sitio geográfico. El cáncer gástrico a nivel mundial es la segunda causa más común de muerte con 60% de los casos en los países desarrollados, así como altas tasas de incidencia en hombres japoneses y las tasas se han incrementado en Europa del este, Sudamérica y Asia del este, pero inferiores en Estados Unidos, África Norte y Australia. En Latinoamérica también se observan importantes variaciones geográficas en su incidencia y mortalidad. Mientras las tasas de mortalidad son muy altas en Chile, Costa Rica, Uruguay, Jamaica, Colombia y Ecuador, Paraguay, El Salvador y República Dominicana. En el mundo el promedio de supervivencia para el cáncer gástrico es de 21%, pero en Costa Rica es menor del 15% y el porcentaje de detección de cáncer gástrico en su estadio incipiente solamente del 3 al 7%.¹⁰

Al igual que en el resto del mundo, en Latinoamérica se observa una mayor mortalidad en los hombres. Esta diferencia en Chile se ha mantenido estable a través de los años, con una relación hombre/mujer 1.7:1. En Brasil el Instituto Nacional de Cáncer (INCA) comunica en el año 2002, 13.600 nuevos casos de cáncer gástrico en hombres y sólo 6.750 en mujeres, siendo incipientes el 10% de todos ellos. Los patrones de ocurrencia de cáncer gástrico han cambiado a través del tiempo con las poblaciones emigrantes. A pesar de la incidencia actual esta declino dramáticamente desde 1930 en los países desarrollados particularmente en los Estados Unidos. Este fenómeno se atribuye a la reclasificación de los adenocarcinomas de cardias, y el tercio distal del esófago o unión gastroesofágica, mismos que comparten de cualquier manera un similar comportamiento biológico.⁶ Las cifras actuales de supervivencia a cinco años de observación son bien conocidas y para aquellos tratados cuando están sólo con invasión mucosa es muy cercana al 100% y los que ya están comprometidos hasta la submucosa tienen un pronóstico de alrededor del 94 a 95%. Es importante recalcar que con los avances actuales, los cánceres gástricos avanzados también muestran un mejor pronóstico, especialmente aquellos que comprometen hasta la muscular propia, donde la supervivencia según distintas series es de alrededor de 70 a 80%, cifra muy superior a la que informan países de Latinoamérica⁴

Cada año se presentan más de seis millones de muertes por algún tipo de neoplasia maligna en el ámbito mundial. Asimismo, se estima que cerca de veinte millones de personas presentarán algún tipo de cáncer cada año, de las cuales cerca de nueve millones corresponderán a casos incidentales. Al respecto, se estima que en 25 años, de no implementarse intervenciones poblacionales de prevención de cáncer, se presentarán 15.5 millones de nuevos casos anualmente. México no es la excepción; el cáncer constituye un problema importante de salud pública, ya que es la segunda causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares, con una tasa cercana a 51.6 por 100 000 habitantes¹⁶

Las enfermedades oncológicas en México representan pérdidas millonarias para los diversos institutos y sistemas de salud que brindan atención médica, debido a que en el país no existe una verdadera cultura de prevención. Tan sólo en 1999, el Hospital Oncológico del Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), gastó 7 mil millones de pesos en atención al derechohabiente, lo que equivale al 2.6 por ciento más del presupuesto anual destinado.⁹

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología se mostró que de 1950 a 1998 las muertes por cáncer tuvieron un incremento de 68 por ciento. En 1950 fallecieron mil 655 personas de cáncer por cada 100 mil habitantes, y en 1998 la cifra fue de 52 mil 681 defunciones. Aunado a ello, el índice de defunciones es más alto en las mujeres que en los hombres.²

En México el cáncer gástrico concentró el 9% de las muertes por cáncer en el 2001, registró una tasa de 5.0 defunciones por 100,000 habitantes en toda la población y afectó en un 4% más a la población masculina en todos los grupos de edad. El cáncer gástrico concentró el 3% de los casos de cáncer diagnosticados en México en el año 2000, con 3 casos registrados por 100,000 habitantes. Los factores de riesgo principales son de tipo dietético y de conservación de los alimentos (la falta de refrigeración), aunque continua el estudio de otros determinantes como la infección por *Helicobacter pylori* (odds ratio de 0.6 a 2.7)¹²

En el año 2004 Quintero y cols. Realizaron un estudio sobre la epidemiología del cáncer gástrico en la población de pacientes del servicio de Oncología del Hospital General de México donde concluyeron que no había diferencias con los reportes a nivel mundial concordando con las características demográficas y raciales establecidas en la literatura mundial. ³⁶

En todos los casos, las terapias para combatir el cáncer tienen un alto costo, pero las cifras son mayores cuando éste se ha diseminado, ya que puede obligar a los especialistas a realizar extensos estudios de gabinete que cuestan al paciente miles de dólares en centros no gubernamentales. ²⁶

En el servicio de tumores mixtos de la unidad de oncología en el Hospital General de México, se reciben a diario pacientes procedentes de varios estados de la república Mexicana con el diagnóstico de cáncer gástrico; mismos que se valoran y tratan según los más altos estándares oncológicos establecidos mundialmente para cada caso en particular. Consideramos importante el conocer las características epidemiológicas principales así como la respuesta y morbimortalidad a los tratamientos. Nuestra intención es establecer marcos de referencia que nos permitan a futuro establecer estrategias en base a los resultados que nos ayuden a mejorar la atención de estos pacientes.

El desafío está presente, tenemos el conocimiento y las herramientas necesarias, además de la voluntad de superar nuestras metas, de modo que confiamos en mejorar cada día más la condición de vida de nuestros pacientes con cáncer gástrico. ⁵

MARCO TEORICO

CÁNCER GÁSTRICO:

Se han producido reducciones generalizadas en el cáncer gástrico en la incidencia y la mortalidad en todo el mundo en los últimos 50 años, que han sido descritas por algunas autoridades como un "triumfo imprevisto". No obstante, cáncer gástrico todavía se estima que representan alrededor del 10% de los cánceres invasivos en todo el mundo (excluyendo los cánceres de piel no melanocíticos) y, probablemente, es el segundo principal causa de muerte por cáncer. Incluso en el sur de Australia, donde la incidencia y las tasas de mortalidad son relativamente bajas, el cáncer gástrico fue la sexta causa de muerte por cáncer entre 1997-1999, sólo superado por el cáncer de pulmón, colon / recto, mama, próstata y páncreas.⁴²

La incidencia de cáncer gástrico varía en gran medida de acuerdo a la población. Con mucho, la mayor incidencia se aplica a Japón, pero altas tasas también se encuentran en China, América Central y del Sur, Europa oriental, y (aunque menores) en el sur de Europa. En comparación, hay bajos índices para América del Norte, India, Australia y Nueva Zelanda y Europa Norte. Las elevadas tasas en Japón a menudo son atribuibles a una alta ingesta de sal, aunque estudios no han mostrado una consistente asociación.³ Los datos de Australia del Sur confirman que los recién nacidos australianos tienen un bajo riesgo de cáncer gástrico, en comparación con los emigrantes de otros países que tienen una edad-sexo similar. La incidencia de cáncer en los cinco continentes muestra aproximadamente el 60% más elevado para los emigrantes. La elevación fue del 65% para emigrantes británico-irlandeses y el 70% para los emigrantes desde el sur de Europa. Esto es en términos generales en relación con las tasas de cáncer para sus países de origen. Se ha generalizado el screening de la población por medios radiológicos en Japón desde finales del decenio de 1960, que podría haber aumentado las cifras de incidencia a través de una mayor detección. No obstante, es pertinente que las tasas de mortalidad alrededor de 1993 también mostró una marcada elevación, con la tasa de aproximadamente cinco a seis veces mayor en Japón que para los Estados Unidos y Canadá, y de cuatro a cinco veces superior a la de Australia y Nueva Zelanda.²⁸

1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO:

La edad global de incidencia de cáncer gástrico para los hombres fue de aproximadamente 2,2 veces mayor que para las mujeres alrededor de 1990. Los

hombres tenían tasas más altas en todas las regiones, con la razón hombre / mujer que van desde 1,8:1 para África a 2,5:1 en favor del Reino Unido / Irlanda. En general, la relación ha sido estrecha 1:1 en virtud de los grupos de edad 40-50 años, pero mayor en los grupos de más edad. En general, una mayor relación hombre / mujer se ha reportado para la variedad histopatológica intestinal que para la difusa. Cáncer gástrico es en gran medida una enfermedad de los grupos de mayor edad en la mayoría de los países.

2. SUBSITIOS DE DISTRIBUCIÓN:

El porcentaje de los cánceres gástricos situados en el cardias, en comparación con subsitios más distales, fue de 31,7% para los hombres y 18,8% para las mujeres, con porcentajes más elevados al grupo de hombres que de mujeres en cada región. El porcentaje en el cardias varío notablemente de acuerdo a región, con los porcentajes más elevados en Reino Unido / Irlanda, Australia y Nueva Zelanda, China, América del Norte, del Norte y Europa, y menor en África, Japón, y el sur de Europa. Las lesiones del cardias varían en la prevalencia dentro de las poblaciones. En Australia del Sur, la razón hombre / mujer en 1997-1999 fue de 1,8 a uno por todos los cánceres gástricos, a un 4,6 por lesiones de cardias, y de 1.6 a uno para los cánceres de los subsitios más distales.²²

3. TENDENCIAS TEMPORALES:

Se ha producido un descenso en todo el mundo de la mortalidad por cáncer de estómago durante los últimos 50 años, con muchos investigadores citando los cambios en la dieta como causas probables, incluyendo un mayor consumo de frutas y hortalizas, y una reducción de la ingesta de sal, encurtidos, conservas y alimentos; y mejoras en la refrigeración.¹⁸ Estos tumores han sido ampliamente clasificados histológicamente como intestinal o difuso, con el tipo intestinal en general, siendo más común en zonas de alto riesgo del mundo, en los hombres y en los grupos de mayor edad. Los datos de Noruega y Japoneses Hawaianos indican que disminución de cáncer gástrico se ha dado principalmente en el tipo intestinal.

En muchos países, entre ellos el Reino Unido, España, Japón, Nueva Zelanda y los Estados Unidos (hombres), la disminución de la incidencia y la mortalidad parece que se desaceleró, con pequeñas reducciones de los grupos de edad más jóvenes. Los

datos de Mortalidad de Australia del Sur indican un patrón similar, con la edad-sexo, reduciendo la tasa entre 1977-1981 y 1997-1999 en un 31% para las personas menores de 50 años de edad, en comparación con reducciones mayores, de 35%, por 50 a 69 años de edad, y 44% para los de 70 años o más. La mayor parte de la disminución mundial en mortalidad por cáncer gástrico puede atribuirse a la reducción de la incidencia. Hay también hallazgos, sin embargo, de pequeñas ganancias singulares casos de supervivencia. En Australia del Sur, la supervivencia relativa a 5 años aumentó del 18,9% para el período 1977-1983 a 20,9% para 1984-1990 y 22,1% para 1991-1998. En Estados Unidos los datos muestran similares ganancias en supervivencia a 5 años, de 16,5% para el período 1977-1979 a 21,8% para 1992-1997. Las ganancias en caso de supervivencia han sido atribuidas por algunos investigadores anteriores a la detección de un mayor uso de gastroscopia. En Japón se encuentran cifras de detección de aproximadamente 50%, esto refleja la historia de Japón sobre la detección radiológica desde finales del decenio de 1960. Todavía es incierto, sin embargo, cuánto de este aumento es real y cuánto refleja un aumento del diagnóstico de más lesiones benignas (posiblemente incluyendo una proporción de lesiones intra-epiteliales).

Se especula si la menor reducción en la incidencia de cáncer registrada en Japón, en comparación con la mayoría de otros países, se ha debido a una "Compensación" por un aumento en la detección mediante el screening de más lesiones benignas. En comparación, porcentajes de reducción de la mortalidad en Japón han sido equivalentes a reducciones a escala visto en Europa. Mientras tanto un número grande estudios de casos-controles y otros estudios observacionales sugieren un efecto del screening en cáncer gástrico.³

4. RAZA:

En Australia Sur los datos indican una mayor incidencia de cáncer gástrico en los aborígenes que en los Caucásicos y otros no-residentes de Asia, con el riesgo relativo (95% límites de confianza) para los aborígenes residentes de 2.21 (1.24-3.64 IC) alrededor de 1977-1996, después de ajustar la edad-sexo. En comparación, los residentes de Asia tuvieron una incidencia similar a la de otras personas no aborígenes residentes. La elevada incidencia de la población aborígen probablemente refleja su nivel de vida, con un peor acceso a servicios de buena calidad para la refrigeración, las

dietas mismas que se caracteriza por un bajo contenido de frutas y hortalizas frescas. En Estados Unidos los datos indican que la población negra tiene una incidencia de aproximadamente el doble que los residentes blancos. Por ejemplo, en Estados Unidos alrededor de 1990 se refirió un elevado riesgo relativo para la población afroamericana en comparación con la población blanca, después de ajuste edad-sexo, de 1.93 RR(1.8-2.4). Una vez más, esto puede reflejar diferencias en la dieta y las influencias ambientales.

5. NIVEL SOCIOECONÓMICO:

En Estados Unidos los datos muestran una incidencia de cáncer gástrico hasta dos veces superior en los más pobres que en los sectores más acomodados de la población.

Diferencias ocupacionales agrupadas en edad-sexo, se cree que reflejan diferencias socioeconómicas más que los efectos por sí misma, aunque hay indicios de una asociación entre cáncer gástrico y la exposición al asbesto, hidrocarburos aromáticos policíclicos, y el N-nitroso. En Australia del Sur, el riesgo relativo (95% límites de confianza) de cáncer gástrico para grupos ocupacionales especificados alrededor de 1977-1999 (en comparación con todos grupos ocupacionales combinado) varió de la siguiente manera:

- Afanadores y trabajadores relacionados - RR 1.58(1.12-2.16)
- Soldadores-RR 2.44 (1.17-4.49)
- Cocineros,camareros,camareras-RR 3.03 (1.45-5.5)
- Médicos-RR 0.23 (0.03-0.8)

Una vez más, estos resultados son consistentes con un nivel socioeconómico bajo gradiente de este tipo de cáncer.

6. FACTORES AMBIENTALES:

6.1 Dieta. Un alto consumo de frutas y hortalizas inversamente relacionado con el riesgo de cáncer gástrico. Estos alimentos se cree que tienen un efecto protector antioxidante y para inhibir nitrosaminas endógenas a través de su contenido de vitamina C, y posiblemente a través de otros micronutrientes. Una alta ingesta de alimentos salados y eventualmente, de alimentos ahumados, curados y encurtidos, se piensa que es un factor de riesgo. Estos alimentos pueden incluir niveles elevados de compuestos N-nitroso, o sus precursores, que han demostrado ser potentes agentes carcinógenos en experimentos con animales, incluidos los experimentos con primates. Los alimentos

salados también pueden tener cualidades abrasivas que pueden predisponer a degeneración de la mucosa gástrica. También hay pruebas preliminares adicionales que las de que dietas altas en nitratos y almidón pueden ser factores de riesgo, mientras que el ajo, cebolla y el té verde puede tener cualidades de protección. Aunque uno de los mensajes más importantes de la nutrición moderna es que una dieta rica en frutas y hortalizas se asocia con un menor riesgo de cáncer, el efecto del elevado consumo de frutas y hortalizas en la incidencia de cáncer gástrico sigue siendo polémico a pesar de más de 40 años de investigación epidemiológica. La razón de esto es que la mayoría de estudios retrospectivos han mostrado que un alto consumo de frutas y hortalizas se asocia con una reducción moderada del riesgo de neoplasias gástricas, pero los resultados de los estudios prospectivos no han mostrado un efecto contundente.¹² Sobre la base de la conclusión de que un alto consumo de frutas y hortalizas está en relación inversa con el riesgo de cáncer gástrico, los científicos han sugerido posibles mecanismos anticancerígenos de sustancias en las frutas y hortalizas. En particular, el ácido ascórbico (vitamina C) actúa como un antioxidante y puede amortiguar reacciones de oxígeno producidas en el medio ambiente gástrico. Y altas dosis de vitamina C son eficaces en la inhibición de la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, algunos ensayos al azar han informado de que los suplementos dietéticos con micronutrientes antioxidantes incluyendo la vitamina C no es una herramienta eficaz para el control del cáncer gástrico.⁴⁵

Por otro lado, González y colaboradores encontraron una asociación inversa entre ingesta de cítricos de frutas y el cáncer del estómago localizado en el cardias. En un estudio reciente de la Internacional and Japanese Gastric Association se ha sugerido una asociación inversa entre la ingesta de cítricos y el cáncer de estómago (RR = 28%, IC 95% = 19% -36%, p <0,0001). Además de vitamina C, los cítricos son los principales fuente dietética de β -cryptoxanthin, otro de los principales carotenoides en el plasma humano, que se asocio con un efecto protector para el cáncer de pulmón. Si bien los investigadores han realizado varios ensayos aleatorizados de la administración de suplementos de antioxidantes como quimioprevención, estos estudios no han encontrado relación entre este tipo de suplementos y el cáncer de estómago. Conclusiones del estudio en mención deben tomarse con cautela, ya que el conjunto de pruebas sobre este tema tiene sus limitaciones. En resumen, los resultados del estudio proporcionan prueba de la disminución del riesgo de cáncer gástrico asociado con la

ingesta de cítricos. Sin embargo, este meta-análisis evaluó la asociación entre la ingesta de cítricos y el riesgo de cáncer de estómago basada en resultados publicados de los estudios epidemiológicos, pero, a partir de un relativamente pequeño número de estudios epidemiológicos, podemos concluir que no hay suficiente información para proporcionar una conclusión definitiva sobre la relación entre la ingesta de los cítricos de las frutas y el riesgo de cáncer de estómago en los seres humanos.³²

6.2 *El alcohol y el tabaco:* El consumo de alcohol ha demostrado sólo una débil asociación con el cáncer gástrico, por lo general sin evidencia de una dosis y la respuesta. Hay algunos investigadores que indican, sin embargo, que muy altos niveles de consumo de vino tinto y el vodka puede ser un factor de riesgo. Mientras en general, los fumadores tienen un riesgo elevado, la relación dosis-respuesta no se han demostrado consistentemente y la asociación es incierta.²³

6.3 *Helicobacter pylori.* La infección con estos organismos es fuertemente implicada como factor de riesgo. Se cree que predisponen a la gastritis, que puede progresar a través de metaplasia y displasia previo al desarrollo de cáncer. De acuerdo con estimaciones recientes, esta infección es responsable de 5.5% de la incidencia de cáncer como consecuencia de su participación en carcinogénesis gástrica. La infección crónica por *H. pylori* estimula la respuesta inmune del huésped y causa la infiltración de mononucleares (MN) en células de la mucosa gástrica y la invasión glandular y epitelio de superficie por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Este fenómeno causa repetidas lesiones y destrucción de las células epiteliales. En algunos pacientes la lesión progresa multifocalmente a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, y displasia glandular, que termina finalmente en adenocarcinoma en minoría de los casos. Aunque el efecto de otros factores ambientales y genéticos no deben pasarse por alto, *H. pylori* es considerado como la primera y la más importante etiología de este proceso de carcinogénesis. Sobre la base de las pruebas actuales, *H. pylori* asociada a la gastritis crónica es la más prevalente lesión concomitante en pacientes con adenocarcinoma gástrico.³²

Clásicamente, *H. pylori* se asocia a cambios de la mucosa principalmente relacionados con el carcinoma de estómago distal. Más grave inflamación en el cuerpo que en el antro es considerado por algunos autores como un signo histológico indicativo de un alto riesgo de desarrollar de adenocarcinoma en el estómago distal. En los países

occidentales, en contraste con la significativa disminución en la incidencia de cáncer fuera del cardias en las últimas décadas, la incidencia del adenocarcinoma de unión esofagogastrica y cardias gástrico ha aumentado notablemente. El aumento en la incidencia del cáncer de cardias gástrico es, sin embargo, impugnada por la evidente dificultad de clasificación de los tumores de la zona de unión de acuerdo con el sitio exacto de origen. El papel de la carditis y los factores etiológicos que contribuyen a cáncer de cardias gástrico, para luego progresar a metaplasma intestinal escamosa y el cáncer son también temas de gran controversia. Los patrones, distribución y tipo de inflamación de la mucosa gástrica en las zonas donde existe un alto riesgo de cáncer de cardias gástrico no se han estudiado con suficiente profundidad.⁴³

En un estudio histopatológico de la mucosa múltiples biopsias de antro, cuerpo, y cardias, se han investigado en la población de Meshkinshahr en el noroeste de Irán. Esta área tiene la mayor incidencia de la adenocarcinoma gástrico en el país, y uno de las más altas tasas de incidencia de la enfermedad en el mundo. En este ámbito aproximadamente el 44% de los tumores surgen en el cardias. Los resultados de esta investigación muestran claramente que el grado de inflamación del cardias en los individuos con la infección por *H. pylori* (por ejemplo, el 56% de los sujetos con infiltración PMN) es comparable con los cambios que se producen en la mucosa antral (infiltración PMN 64-73%). Este hallazgo es en concordancia con varias observaciones que muestran que la carditis en los sujetos estudiados es más relacionada con la infección por *H. pylori* que para enfermedad de reflujo gastroesofágico, en contraste con los resultados obtenidos por otros investigadores que han estudiado la causa de la carditis en los países occidentales.⁴⁴ Meining y colaboradores han demostrado previamente que una mayor inflamación del cuerpo en comparación con el antro resulta en un mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma de estómago distal. Este estudio muestra que la situación es similar para la carditis. Aún no está claro si la carditis es un precursor de lesiones precancerosas en este ámbito de manera similar que para el cáncer gástrico distal. Más investigaciones deberán ser realizadas para aclarar este vínculo. Suponiendo que se relacionen, los resultados de este estudio pueden ser indicativos de una necesidad para más amplia de vigilancia endoscópica gástrica de los cambios en la mucosa gástrica en los individuos de 40 años de edad o más y erradicación de rutina de *H. pylori* en

Sobre la base de la clasificación de Lauren, el cáncer gástrico puede subdividirse en dos entidades patológicas, difusa (dispersa o infiltrante) e intestinal (formación de glándulas o expansiva) que tienen diferentes características pronósticas y epidemiológicas. El tipo difuso incluye dos subtipos diferentes: "puros" (carcinoma pobremente diferenciado que carecen de cualquier estructura glandular) y "mixto" (la coexistencia de un carcinoma pobremente diferenciado y estructura glandular intramucosa). La forma difusa del cáncer gástrico puede presentar células en anillo de sello que agresivamente infiltran en los tejidos, con núcleos que son excéntricos, está caracterizada por ausencia de secreción de moco y, a menudo se presenta como linitis plástica. El tipo difuso caracterizado por surgir sin identificarse lesiones precursoras y tendencia a extenderse al peritoneo, mientras que los de tipo intestinal tienen una extensión hematógena. La neoplasia de tipo intestinal se relaciona más estrechamente con el medio ambiente y la dieta y factores de riesgo; este es el tipo de cáncer que está ahora en declive en todo el mundo. La importancia de distinguir estos dos tipos histológicos de cáncer gástrico se destacó por el descubrimiento de cambios genéticos específicos asociados con cada uno de ellos.⁵⁰

En la actualidad se piensa que el desarrollo de las neoplasias de tipo intestinal es probablemente un conjunto de procesos, como ha sido bien descrita en la patogénesis del cáncer de colon. En particular, la progresión de adenoma a carcinoma de colon se deriva de la acumulación de alteraciones genéticas moleculares participan principalmente tres factores: la activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumor, y anormalidades en los genes que participan en la reparación de ADN. El argumento de que la patogénesis del cáncer gástrico de tipo intestinal es también una acumulación de procesos, que comprende la secuencia de la mucosa gástrica metaplasia-displasia-carcinoma, es apoyada por la evidencia de que tanto la gastritis atrófica y metaplasia intestinal se encuentran en mayor incidencia en pacientes con cáncer tipo intestinal y en las zonas con alta incidencia de cáncer gástrico. Este modelo de cáncer gástrico postula que existe inicialmente una inflamación, causada por la infección por *H. pylori*, así como por la exposición de toxinas (conservas, de alta dieta de sal, las sales biliares), lo que puede conducir al desarrollo de gastritis crónica activa. En un subgrupo de estos pacientes, este proceso inflamatorio conduce al

desarrollo de gastritis atrófica, seguido de metaplasia intestinal, displasia y, en última instancia cáncer temprano y avanzado. Se considera que todas las etapas previas al desarrollo de displasia de alto grado de son potencialmente reversibles, aunque esto es todavía controversial. A diferencia del caso de cáncer de colon, los genes implicados en cada paso de esta progresión aún no están definidos con precisión. Esto se debe al hecho de que las etapas premalignas del cáncer gástrico no son tan fáciles de identificar endoscópicamente para estudio prospectivo en comparación con la neoplasia de colon. Además, varios tumores gástricos son muy heterogéneos, conteniendo una gran proporción de células estromales normales que pueden confundir el análisis genético. Por otra parte, aunque cada vez hay más pruebas de una predisposición genética, por lo menos en un subgrupo de pacientes, desempeña un papel importante en cáncer gástrico, la caracterización de los tiempos concretos de mutaciones genéticas en el cáncer gástrico se hace difícil. En la actualidad, sigue siendo hipotético si el tipo difuso de cáncer gástrico sigue una progresión análoga histopatológica.⁵⁰

6.3.1 Los factores genéticos y la infección por *H. pylori*: La acumulación de múltiples alteraciones genéticas, dando lugar a la pérdida de gen supresor de tumor, redundando en la defectuosa reparación de DNA, y sobreexpresión de oncogenes, se asocia con tumores del tracto gastrointestinal, incluido el cáncer gástrico. Las anomalías genéticas más frecuentes encontradas tienden a ser pérdida de heterocigosidad (LOH) de los genes supresores de tumor. Las mutaciones que alteran la función biológica de estos genes se han encontrado en asociación con el cáncer de estómago, así como el esófago y el colon. El gen que ha recibido la mayor atención es el supresor tumoral p53. Esta es una proteína nuclear oncosupresora que participa en el mantenimiento de la integridad genómica. Un daño en el DNA se obtiene como resultado del aumento de p53, que ocasiona detención en fase G1 del ciclo celular. Los primeros estudios informaron pérdida de heterocigosidad (60% a 70%) y mutaciones (38% a 71%) del gen p53 en cáncer gástrico. Además, las mutaciones de p53 se observaron también en metaplasia intestinal (38%) y displasia gástrica (58%), lo que sugiere que las mutaciones del gen p53 puede ser un evento temprano y tal vez actúan conjuntamente con oncogén RAS en la patogénesis del cáncer gástrico. Desde otro punto de vista, estudios recientes indican que la óxido nítrico sintetasa (iNOS), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y el gen supresor tumoral p53 son fundamentales en la reproducción de los marcadores angiogénicos del proceso. La

sobreexpresión de iNOS y VEGF ha demostrado inducir la angiogénesis en los tumores. Por otra parte, las mutaciones del gen p53 han sido considerados reguladores de VEGF y posiblemente de iNOS. En este sentido, la infección por *H. pylori* induce mutaciones de p53, sobre regulación de VEGF y, expresión de iNOS y el posterior daño en el DNA, contribuyendo así a la carcinogénesis gástrica.³²

Los genes LOH producido en el locus 5q, y APC "poliposis adenomatosa coli", se producen en más de un tercio de casos de cáncer gástrico, pero no en la displasia gástrica, con LOH siendo más común en el tipo intestinal, independientemente de la etapa. Centrándose en APC, este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5. Inactivación de ambas copias del gen APC ha resultado ser la "puerta de mantenimiento" para el inicio de neoplasia colorrectal. Anomalías del Gen APC pueden llevar a una perturbación de la adhesión celular normal alterada a través de asociación con moléculas llamadas cateninas de células y molécula de adhesión E-cadherina, una glucoproteína transmembrana que se une a las cateninas. En particular, E-cadherina se conecta al citoesqueleto de actina a través de β -catenina para establecer la polaridad celular y media interacciones homofílicas celulares, lo que indica la participación de E-cadherina en la formación de uniones celulares y el mantenimiento de la integridad epitelial. Por lo tanto, el complejo E-cadherina-catenina es un elemento importante para mantener la adhesión intercelular y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la arquitectura del tejido normal. La mutación de cualquiera de sus componentes crea como consecuencia la pérdida de adhesión celular, contribuyendo así a neoplasia, y se asocia con pobre diferenciación y el aumento de agresividad de los carcinomas.

Las mutaciones o pérdidas del gen APC conducen a la susceptibilidad a las neoplasias de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, y mutaciones somáticas del gen APC se producen en más de dos tercios en los carcinomas colorrectales esporádicos y adenomas incluidas las más pequeñas lesiones displásicas. Pruebas adicionales de apoyo para la función del APC en la patogénesis de algunas formas de cáncer gástrico viene del hecho de que los pacientes con poliposis adenomatosa familiar tienen 10 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico en comparación con la población en general. Las mutaciones del gen APC se producen en hasta un 20% de los cánceres gástricos esporádicos y adenomas gástricos, principalmente en formas bien diferenciadas de cáncer gástrico intestinal en la que hasta el 60% pueden tener mutaciones en APC. El mecanismo de acción del gen APC es de secuestrar e inactivar la β -catenina citoplasmática previniendo la formación del

complejo β -catenina / factor potenciador linfoide, que actúa como factor de crecimiento promoviendo la transcripción. Se sabe que β -catenina desempeña dos funciones distintas, en adhesión intercelular de E-cadherina ya se ha mencionado, y en la activación transcripcional a través de TVC / factor potenciador linfoide. En teoría, la antigua función es supresión de tumor, mientras que el segundo es oncogénico. Es importante señalar que en el tipo intestinal de cáncer gástrico β -catenina los niveles de mRNA son mucho mayor. Altos niveles intranucleares de β -catenina juegan un papel importante en el crecimiento del tumor precoz y podrá manifestarse en lesiones invasoras en los procesos de tipo intestinal. La pérdida de expresión de β -catenina en cáncer gástrico metastático puede ser el resultado de hipermetilación de promotores de β -catenina. Por lo tanto, la alta frecuencia de cualquiera de mutaciones de APC o β -catenina y / o la LOH de APC sugieren un importante papel de APC en la patogénesis del cáncer gástrico. En este sentido, la infección por *H. pylori* induce la interrupción del complejo E-cadherin/catenin- inhibiendo la adherencia celular en el epitelio gástrico, lo que oncogenesis gástrica.³⁸ Varios otros genes se han reportado que participan en la oncogenesis de cáncer gástrico sin embargo aun esta pendiente de estudios para saber cual es su papel real.

Una variedad de oncogenes y las proteínas codificadas por ellos también parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis del cáncer gástrico. Estas proteínas constituyen por lo menos cuatro grupos distintos:(1), péptidos como factores de crecimiento que pueden ser secretadas en el medio extracelular, (2) de proteínas quinasas, incluidos los receptores y no receptores tirosina quinasas citoplasmáticas y serina / treonina cinasas, (3)proteínas asociadas con la transducción de señales de membrana celular interna de superficie (membrana asociada a las proteínas G que regulan la generación de nucleótidos cíclicos) y (4) proteínas reguladoras de transcripción nuclear factor- κ B (NF- κ B).

6.1.2 Hipergastrinemia y la infección por *H. pylori*: La mejor estudiada y más común alteración oncogénica es la ocurrida en la neoplasia de colon por el oncogén RAS, que también participa junto con la mutación de genes p53 en la carcinogénesis gástrica regulando además la expresión de genes de gastrina. Este último es un factor oncogénico de crecimiento que contribuyen carcinogénesis en cáncer de colon y gástrico. Cabe mencionar la baja secreción de ácido e Hipergastrinemia endógena,

especialmente en los ancianos, pudiendo desempeñar un papel importante en carcinomas gástricos diferenciados e indiferenciados. La hipergastrinemia crónica en ratones puede crear sinergia con la infección por *H. pylori* y contribuir a la eventual pérdida de células parietales y la progresión a cáncer gástrico. Las células epiteliales gástricas cultivadas exhiben la expresión de los receptores de gastrina y muestra actividad antiapoptótica a través de la sobre expresión de Bcl-2. Por otra parte, la gastrina estimula el gen y expresión de la proteína ciclooxigenasa-oxigenasa (COX) -2 y el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) en cultivos de células humanas con cáncer gástrico, contribuyendo así a la oncogénesis. En este sentido, la infección por *H. pylori* puede contribuir a la carcinogénesis gástrica mediante la inducción de la gastrina y la COX-2 que puede estimular el crecimiento tumoral, la angiogénesis, y la reducción de la apoptosis.⁴³

6.1.3. COX-2 y la infección por *H. pylori*: COX es la enzima clave en la conversión de ácido araquidónico a prostanoïdes. Por otra parte, pruebas recientes han implicado la COX-2 en carcinogénesis gástrica, de esófago, colon. De hecho, el aumento de la COX-2 se observó en carcinomas gástrico, esófago de Barrett y los adenocarcinomas de esófago, colon. COX-2 parece ser mutagénica y tumorigénicos in vitro. Por otra parte, la sobreexpresión de COX-2 puede inhibir la apoptosis e incrementa la invasividad de las células malignas. En particular, la COX-2 se expresa por las células neoplásicas en los adenocarcinomas de tipo intestinal gástrico y de lesiones preneoplásicas (displasia); lesiones que llevan al desarrollo de cáncer gástrico, y su sobreexpresión se asocia con metástasis linfática, invasión tumoral, y la diferenciación a carcinoma. La proteína CagA (+) en la infección por *H. pylori* podría regular la expresión de la COX-2 en cáncer gástrico en humanos. Por otra parte, la infección por *H. pylori* podría activar NF- κ B, un oxidante regulador sensible de transcripción de genes inflamatorios, como la COX-2, que regula el crecimiento celular de cáncer gástrico de humanos; tanto, crecimiento celular y la proliferación. Por lo tanto, la sensibilidad a los factores oxidantes de transcripción NF- κ B puede desempeñar un nuevo papel en la expresión de la COX-2 por estimulación de *H. pylori* en las células del cáncer gástrico.⁴⁰

Además, la COX-2 aumenta la sobreexpresión de la prostaglandina (PG) la síntesis y la importancia de las prostaglandinas (PGE2) en la progresión de una

inflamación crónica o neoplasia durante mucho tiempo ha sido reconocido. A pesar de que la liberación de estos compuestos en respuesta a lesiones del tejido parece ser un acontecimiento clave en el proceso de reparación y respuesta inflamatoria, es cada vez más evidente que están implicados en la proliferación celular y la inhibición de la vigilancia inmunológica, por lo que la sobreproducción de PGs podría favorecer crecimiento maligno. En concreto, la maquinaria de síntesis y los receptores de PGE₂, predominantemente expresadas por los linfocitos T en la mucosa gástrica en el límite normal de la mucosa con células tumorales pueden desempeñar un papel central en la oncogénesis de estas proteínas en este tejido. Además, la unión de HGF a su receptor (c-Met) regula la progresión y las metástasis, regula la expresión de genes de la COX-2, y aumenta la síntesis de PG en células de la mucosa gástrica. Es importante destacar que, por *H. pylori*, además de inducir la expresión COX-2, también aumenta la síntesis de PGE₂. Por lo tanto, la administración de inhibidores selectivos de la inflamación (COX-2 selectivo), reducen la inflamación, suprimen la carcinogénesis en el tracto gastrointestinal, y podría ser un medio eficaz y prometedor a manera de prevenir la relación entre infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico¹⁰. Sin embargo, en el establecimiento de profilaxis, el uso clínico de compuestos COX-2 selectivos ha provocado fuertes debates sobre los posibles efectos secundarios, sobre todo aquellos en el sistema cardiovascular, tales como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, y la elevación de la presión arterial.¹⁰

6.1.4. Factores de crecimiento y la infección por *H. pylori*: El gen c-Met, un proto-oncogén parte de los receptores de crecimiento de la tirosina quinasa, se amplifica en un 10,2% y sobreexpresa en el 46,1% de los cánceres gástricos. Su ligando, HGF / (HGF / SF), es también sobreexpresado en el 67% de los cánceres gástricos. La amplificación del gen c-Met se asocia con una mayor profundidad de invasión del tumor, los ganglios linfáticos y metástasis hepáticas, y la disminución de la supervivencia. *H. pylori* activa el gen c-Met, promoviendo el cáncer gástrico. Por otra parte, una mayor frecuencia de expresión de c-Met se observa en a-fetoproteína productoras de cáncer gástrico y está asociado con disminución de la apoptosis, alta incidencia de metástasis hepáticas, y mal pronóstico.¹³

6.1.5. Angiogénesis y la infección por *H. pylori*: La amplificación y / o sobreexpresión de factores tróficos también se han observado en cáncer gástrico. El VEGF es un conocido factor angiogénico que promueve la neovascularización de los

tumores, por lo general aumenta el riesgo de invasión y metástasis. Digno de mención, es que VEGF es sobreexpresado hasta un 54% de los cánceres gástricos y se correlaciona con la profundidad de invasión, la evolución de los carcinomas gástricos, un aumento del riesgo de los ganglios linfáticos y metástasis hepáticas, y con recurrencia de la enfermedad y en general, la activación de la coagulación, la angiogénesis, y citoquinas inflamatorias se consideran relacionados con el crecimiento tumoral y las metástasis. Más concretamente, en el cáncer gástrico los niveles plasmáticos de VEGF y la interleukina (IL) -6 son notablemente mayores en los pacientes con enfermedad en etapa IV y, por lo tanto, podría ser útil para identificar pacientes con metástasis gástrica [33]; IL-6 puede jugar un papel en la angiogénesis de los carcinomas gástricos a través de la modulación del VEGF. Por otra parte, la IL-8 (inducida por la infección por *H. pylori*) actúa como un factor angiogénico en cáncer gástrico, regula-metaloproteasa de expresión de matriz extracelular, y aumenta la actividad invasiva de las células de carcinoma gástrico. De hecho, el nivel de la IL-8 en los tumores se correlaciona significativamente con la profundidad de invasión, en infiltración linfovascular. Las quimioquinas IL-8 (CXCL8) parecen ejercer potentes propiedades angiogénicos en las células endoteliales a través de su interacción con los receptores CXCR1 afines y CXCR2. Los estudios pertinentes han demostrado que la IL-8 aumenta directamente la proliferación de las células endoteliales, la supervivencia, y expresión de metaloproteinasas CXCR1 y CXCR2 en la expresión las células endoteliales, y regula la angiogénesis. IL-8 y VEGF (que contribuyen a *H. pylori* relacionados con la carcinogénesis gástrica) [12] puede ser independientes e importantes factores pronósticos en los carcinomas gástricos humanos. Por otra parte, la expresión de iNOS y VEGF está estrechamente relacionada con la angiogénesis tumoral y está involucrada en la promoción y la metástasis en los ganglios linfáticos. Es importante tener en cuenta que la asociación entre los niveles sanguíneos elevados de VEGF es de mal pronóstico en cáncer y no depende sólo de la inducción de neovascularización, sino también a VEGF relacionada con la inmunosupresión (VEGF inhibe la maduración de células dendríticas y reduce las citocinas IL 12 antitumorales). Así pues, parece que la VEGF, con o sin la combinación de IL-6, IL-12, y los niveles de iNOS, pueden desempeñar un papel en el desarrollo de cáncer gástrico avanzado, y la terapia con anticuerpos VEGF puede ser una probable estrategia terapéutica contra *H. pylori* humanos relacionados con el cáncer gástrico. ¹²

6.1.6. Las células madre y la infección por *H. pylori*: Recientemente,

Houghton y colaboradores mostraron que la inflamación inducida por *H. pylori* en ratones causa la migración de las células madre procedentes de médula ósea para el estómago, donde se desarrolla posteriormente cáncer gástrico. Estas células madre progresan a través de displasia y metaplasia escamosa intraepitelial y cáncer, lo que sugiere que los cánceres epiteliales pueden provenir de médula ósea procedentes de células madre (BMDCs). En este sentido, recientemente se realizó un estudio piloto (Kountouras y cols., Datos no publicados), utilizando cortes de tejido de biopsias humanas de cáncer gástrico en el que la bacteria *H. pylori* fueron detectados por tinción cresil violeta. Por otra parte, las células madre y angiogenesis fueron detectados por el método de inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34. CD34 es una glicoproteína de superficie expresada en las células madre hematopoyéticas y se utiliza como un marcador importante de estas células. Además, ciclina D1 interviene en la regulación de la proliferación de las células también fue detectado por el método inmunohistoquímico. Por lo tanto, sería razonable especular que la infección crónica de *H. pylori* induce la repoblación del estómago con BMDCs que puede facilitar la progresión del cáncer gástrico así como la progresión de cáncer de colon. Estos resultados presentan una nueva forma de pensar sobre la patogenia de la neoplasia gastrointestinal superior. La observación de que BMDCs son el origen de la inducción de cáncer gástrico por *H. pylori* también puede combinarse con el apoyo a las observaciones de BMDCs en otros tumores como el adenocarcinoma en esófago de Barrett, sarcoma de Kaposi, o tumores benignos y malignos de la piel. Sin embargo, hay que seguir trabajando para demostrar que las BMDCs se desplazan a las zonas inflamación y lesión crónica de *H. pylori* a largo plazo, con consecuencias malignas.²¹

6.1.7. Cáncer gástrico difuso y *H. Pylori*: Los datos relativos a la genética del cáncer gástrico difuso son menos completos. Las mutaciones en los genes de E-cadherina se han asociado con el desarrollo de cáncer gástrico tipo difuso. En particular, las mutaciones en línea germinal en el gen E-cadherin/CDH1 han sido reconocidos en las familias con un carácter heredado autonómico dominante con predisposición a cáncer gástrico de tipo difuso. El riesgo de desarrollar una neoplasia gástrica por mutación de CDH1 es superior a 70%, y las mujeres de esas familias también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Debido a este alto riesgo, las gastrectomías profilácticas se han realizado en varios pacientes con mutación de CDH1,

y a pesar de evaluaciones endoscópicas normales y negativas en las muestras de biopsia gástrica, se observaron focos de cáncer gástrico en todos los especímenes quirúrgicos. Sin embargo, la gastrectomía profiláctica resulta en riesgos altos, y los pacientes con un riesgo genético para el cáncer gástrico familiar que rechazan la gastrectomía total preventiva deben ser seguidos intensamente por endoscopia e histología cada 6 a 12 meses.¹⁵ Otras pruebas que apoyan la función de E-cadherina en oncogénesis gástrica provienen de estudios que muestran que la supresión de E-cadherina se produce en el 51% de los cánceres, con un porcentaje más alto en el tipo difuso de cáncer. La metilación de E-cadherina es un evento temprano en la carcinogénesis gástrica y se inicia por la infección por *H. pylori*. Además, la expresión de E-cadherina se asocia con una mayor tasa de metástasis ganglionares y una menor supervivencia. Los niveles séricos de E-cadherina es un posible marcador pronóstico válido para el cáncer gástrico. Una alta concentración predice tratamientos paliativos / tratamiento conservador y/o invasión T4. En general, las tasas mutaciones de E-cadherina en el cáncer gástrico es baja, con la disminución de expresión de E-cadherina visto en cáncer gástrico puede ser secundario a la promoción de hipermetilación de la E-cadherina, que se produce en el 50% de los cánceres gástricos y el 83% de cáncer gástrico difuso. En este sentido, el adenocarcinoma gástrico en pacientes jóvenes tiene un mal pronóstico, posee características histopatológicas agresivas, exposiciones reducida de expresión de E-cadherina y β -catenina, y demuestra la inestabilidad de microsatélites más bajos que los tumores en pacientes de mayor edad.¹²

6.1.8. Gastritis atrófica y la infección por *H. pylori* : Los individuos con historia familiar de cáncer gástrico tienen más probabilidades de desarrollar gastritis atrófica (34% versus 5%) cursando con infección por *H. pylori*. Esta predisposición genética hacia el desarrollo de gastritis atrófica puede reflejar diferentes grados de acogida de la respuesta inmune a la infección. Por ejemplo, el grupo de IL-1 han sido recientemente identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de gastritis atrófica y cáncer gástrico por *H. pylori* en pacientes infectados, pero no en pacientes no infectados.

Por otra parte, los polimorfismos encontrados en genes de IL-1 se asocian con un mayor riesgo en ambos hipoclorhidria inducida por *H. pylori* y cáncer gástrico. La

asociación con la enfermedad puede explicarse por las propiedades biológicas de la IL-1 β , una importante citoquina pro-inflamatoria y un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Polimorfismos en IL-1 β y su antagonista de los receptores endógenos están asociados con enfermedad por infección de *H. pylori* relacionados con el cáncer gástrico. Por otra parte, las IL-1 β esta asociada con un mayor riesgo de cáncer gástrico no sólo a los blancos, sino también en los pacientes del Lejano Oriente (Japón). En este sentido, a largo plazo la supresión ácida inducida por inhibidores de la bomba de protones (IBP), en relación con la colonización por *H. pylori* se puede favorecer el desarrollo de gastritis atrófica, el bien reconocido paso histológico en la progresión a la neoplasia gástrica tipo intestinal. Por lo tanto, si los pacientes crónicos reciben terapia de supresión ácida, deben hacerse la prueba de *H. pylori* y si es positivo debe tratarse, debido al potencial de IPP para acelerar la atrofia del *H. pylori* dentro de la mucosa infectada. Desde otro punto de vista, pacientes infectados con *H. pylori* muestran sobreexpresión principalmente de Ki-67 y también de Bcl-2 y proteínas Bax en la mucosa de la parte superior del tracto gastrointestinal, lo que indica que una mayor proliferación conduce a oncogénesis gástrica. Estos últimos hallazgos, así como todos los datos anteriormente mencionados en los diversos mecanismos por los que *H. pylori* está implicado en la carcinogénesis gástrica, hacen hincapié en la necesidad de que la erradicación del *H. pylori* para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico.⁸

Aparte de la enfermedad por úlcera péptica gastroduodenal, la erradicación de la infección por *H. pylori* se recomienda en la actualidad en (1) pacientes con alteración de mucosa gástrica asociada a linfoma, (2) pacientes con gastritis atrófica, (3) parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico intestinal o difuso; (4) pacientes con inexplicables anemia por deficiencia de hierro; (5) pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico que necesitan a largo plazo la supresión de ácido-terapia, debido al potencial de IPP para inducir, en presencia del organismo, gastritis atrófica, con un posterior riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico; (6) en pacientes con cáncer gástrico tratados por resección mucosa, y (7) pacientes con gastrectomía parcial por cáncer gástrico. Las tasas de remisión completa, la estabilidad de remisiones, y la frecuencia de recaídas y enfermedad residual histológica debe ser considerado.¹²

En resumen, factores tanto genéticos y ambientales de riesgo desempeñan un papel importante en la carcinogénesis gástrica, dando lugar a cualquiera de la

sobreexpresión de genes anormales o inadecuada expresión de los genes, cuyos productos confieren el fenotipo maligno. Mutaciones genéticas podrían ser heredadas (mutaciones de línea germinal) o adquiridas a través de diversos factores de riesgo ambientales o el fracaso de los mecanismos celulares intrínsecos entre ellos la replicación del ADN o la transcripción (mutaciones somáticas). En concreto, la supresión / inactivación de varios genes supresores de tumor y la activación de varios de genes promotores de crecimiento parecen ser importantes en la patogénesis del cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* parece ser que participa en la carcinogénesis gástrica a través de diversos mecanismos moleculares, con lo que exige la erradicación de esta bacteria.¹⁵

7. FACTORES DEL HUÉSPED:

Morbilidad gástrica. Pólipos adenomatosos, gastritis crónica atrófica, ambiental y autoinmune, y metaplasia intestinal se consideran las condiciones de antecedente para el cáncer gástrico. Una historia de úlcera gastrointestinal también puede significar un mayor riesgo, aunque las pruebas son inciertas.¹⁰

Susceptibilidad familiar. El riesgo familiar es ahora ampliamente conocido. La sangre de tipo A se piensa que es un factor de riesgo para cáncer gástrico de tipo difuso.¹⁴ Otros factores. La anemia perniciosa también se asocia con un aumento del riesgo de adenocarcinomas gástricos, sobre todo lesiones papilomatosas. Mientras tanto, el riesgo de cáncer proximal puede estar asociado con la obesidad y esofagitis por reflujo.

8. CIRUGIA EN CANCER GASTRICO:

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el cáncer gástrico ha disminuido en incidencia en las dos últimas décadas. A pesar de la reducción de la incidencia, el cáncer gástrico sigue siendo uno de los más comunes diagnósticos de cáncer en los Estados Unidos. La resección quirúrgica en las primeras etapas del cáncer gástrico es la única oportunidad de cura y, para los pacientes que presenten en etapas posteriores, una intervención quirúrgica a menudo proporciona importantes paliación. En los últimos años la necesidad de tratamiento de patología gástrica benigna con indicaciones para la cirugía, tales como úlcera péptica, también han disminuido al tener

al alcance más eficaces tratamiento medico farmacológicos para su manejo. Como resultado, una proporción creciente de la cirugía gástrica se realiza para cáncer gástrico.¹²

Los pacientes sometidos a resección gástrica por cáncer se encuentran en un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Dada la disminución considerable de la incidencia de cáncer gástrico, es probable que los cirujanos realicen un menor número de procedimientos quirúrgicos de este tipo. Con estos cambios en la experiencia quirúrgica de la cirugía gástrica, es importante comprender la relación de volumen de procedimiento con los resultados. Sin embargo, poco se sabe en cuanto a la epidemiología quirúrgica del tratamiento del cáncer gástrico. En un estudio de Universidad de Michigan se presentaron al respecto el siguiente análisis. Demuestra una disminución de la incidencia de la cirugía para el cáncer gástrico en los Estados Unidos durante los últimos 13 años. A pesar de que una relación entre la mortalidad y el volumen atendido en cada hospital ha sido demostrado, en general las tasas de mortalidad asociados a resección de cáncer gástrico no han cambiado significativamente y, la estancia hospitalaria muestra un considerable descenso constante.

En general el cáncer gástrico tiene un pobre pronóstico. La supervivencia global particularmente en los Estados Unidos de América ha sido calculada en 37, 18, 11 y 5 %, para estadios II, IIIA, IIIB y IV de la enfermedad. La supervivencia esta dada por la tardía detección. En Japón, los estadios IA y IB son mas frecuentemente encontrados, debido a programas de detección temprana establecidos por lo que se llega a encontrar una supervivencia a 5 años de hasta 75%. Hasta la última década el manejo del cáncer gástrico con fines curativos se ha realizado con cirugía, dejando la quimioterapia y radioterapia para manejos paliativos. Con las nuevas modalidades de quimioterapia y radioterapia, se ha encontrado datos que sugieren que estas modalidades pueden favorecer a los enfermos desde el punto de vista curativo.

Como se ha dicho la cirugía es el método de elección desde el pasado milenio para el cáncer gástrico tratado con intento curativo. Ahora existe debate en cuanto a la óptima técnica quirúrgica entre gastrectomía total vrs subtotal, así como la extensión de la disección ganglionar hecha por los cirujanos japoneses y sus abordajes en estadios tempranos. Dos estudios aleatorizados fueron destinados a valorar el tipo de cirugía entre total y subtotal. La Asociación Francesa de Estudios quirúrgicos recluto 169

pacientes diagnosticados como adenocarcinoma gástrico sometidos al azar a gastrectomía total o subtotal. La supervivencia en el primer grupo a 5 años fue de 48%, con una alta mortalidad quirúrgica en el grupo sometido a gastrectomía subtotal. Similares resultados se han encontrados en estudios realizados en Italia.¹¹

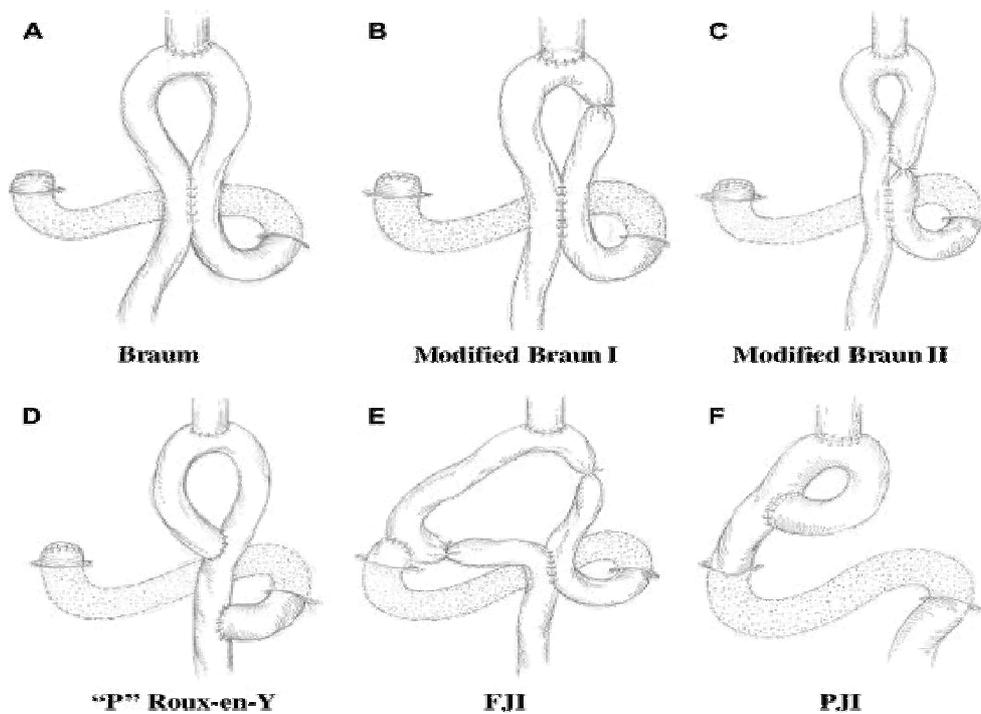
La gastrectomía total se ha utilizado para el tratamiento del cáncer gástrico de por más de 100 años. Una de las cuestiones importantes para la utilidad clínica de la gastrectomía total es la técnica de reconstrucción después de reseccionado el estómago. Lo ideal post-gastrectomía es el inmediato procedimiento de reconstrucción que debe mantener la normal función digestiva y restaurar tránsito intestinal para mejorar la calidad de vida del paciente. La esofagoduodenostomía es el primer procedimiento de reconstrucción utilizado después de gastrectomía total. Sin embargo, a menudo conduce a reflujo esofágico, síndrome de dumping, y la malnutrición. Aunque existen más de 50 procedimientos de reconstrucción reportados, la mayoría de los esfuerzos se centraron en la necesidad y la eficacia de la restitución del tránsito gastroduodenal de los alimentos. Por lo tanto, la utilidad de la gastrectomía total está limitada por la falta de aporte nutricional adecuado y de complicaciones postoperatorias de la reconstrucción.⁶

Desde el inicio de la cirugía gástrica varios estudios están a favor de la creación de un reservorio yeyunal favoreciendo el mantener una baja velocidad de los alimentos en su paso por el tracto digestivo superior y conservar el volumen de almacenamiento y con esto mejorar el status nutricional post operatorio. En varios estudios anteriores, se ha desarrollado un procedimiento de reconstrucción, funcional con interposición yeyunal. Los datos muestran una ventaja de utilizar esta técnica para mantener la alimentación duodenal del paciente y el estado nutricional después de una gastrectomía total. Para reducir las complicaciones y mejorar el estado nutricional después de gastrectomía total, es importante encontrar una buena técnica de reconstrucción para la futura indicación clínica. Por lo tanto, en un estudio publicado en *European Journal of Surgery* se evaluaron los procedimientos que actualmente se utilizan en la reconstrucción después de gastrectomía total y los resultados del estado nutricional en 704 pacientes. Se analizaron los efectos de seis procedimientos de reconstrucción después de gastrectomía total en post-operatorio. Se realizaron continuidad yeyunal (Omega de Braun, omega de Braun modificada tipo I y omega de

Braun modificada tipo II) así como procedimiento de transección duodenal (Y de Roux e interposición yeyunal funcional y no funcional).

En primer lugar, evaluó el tiempo de duración necesario para restaurar ingesta de alimentos líquidos o semi-líquidos en estos pacientes. El tiempo para la instauración de alimentos por parte de los cirujanos se basa en la recuperación de la función gastrointestinal del paciente. Los pacientes a quienes se realizó transección duodenal requirieron 7.8 días y 11.9 días para restablecer la ingesta de líquidos y semilíquidos la ingesta de alimentos, respectivamente, que fueron superados por la ingesta a 3.9 (doble de disminución) entre líquido y 7.9 (1.5 veces disminución) de semi-líquido en los de continuidad yeyunal. En 27 pacientes del grupo transección y 5 pacientes de los de continuidad yeyunal se propuso retrasar la ingesta de alimentos porque se quejaron de distensión abdominal o dolor y no podía continuar con su alimentación. Esofagitis por reflujo, síndrome de dumping, y anemia son las más comunes complicaciones postoperatorias de la reconstrucción después de gastrectomía total. Es similar en comparación la tasa de incidencia de estas complicaciones entre los grupos de la continuidad yeyunal y la transección. Las tasas de incidencia de la esofagitis por reflujo y síndrome de Y de Roux en pacientes en quienes se realizó transección yeyunal fueron de 23.5% y 42.4%, respectivamente. Estas tasas de incidencia se disminuyeron 9.35% (2.5 veces disminución) de esofagitis por reflujo y el 14.7% (2.9 veces disminución) de síndrome de Y de Roux en el grupo de continuidad yeyunal. Sin embargo, el análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas de la incidencia del síndrome de dumping y la anemia en pacientes en quienes se realizaron cualquiera de los dos tipos de procedimiento. De hecho, gastrectomía total fue el factor principal que condujo a la anemia postoperatoria. Por lo tanto, la reconstrucción no podrá ejercer fuerte efecto sobre la prevención de esta complicación. Cabe señalar que las tasas de incidencia de estas cuatro complicaciones en los pacientes q quienes se realizó interposición yeyunal funcional eran mucho menos que en los pacientes que reciben los otros tres procedimientos de continuidad yeyunal. El mantenimiento del tránsito duodenal desempeña un papel clave para mejorar el estado nutricional después de la gastrectomía total, aquí se evaluó la importancia de mantener el tránsito duodenal después de la reconstrucción del paciente en el estado nutricional. En comparación con los procedimientos sin tránsito duodenal de los alimentos (Braun, modificado Braun I y II, y Y de Roux), La interposición yeyunal funcional y la interposición yeyunal “P” que

mantuvieron el tránsito duodenal, impidieron la pérdida de peso corporal y la disminución del nivel de hemoglobina. Estos datos sugirieron que conservar la función duodenal después de la reconstrucción de la gastrectomía puede proporcionar un buen estado nutricional en los pacientes. Otros estudios informaron de que un nuevo marcapasos que se establece en la parte proximal del yeyuno resecado funcionó durante 9 meses después de la cirugía cuando la integridad intestinal se vio perturbada por transección del yeyuno. La sección y anastomosis de la pared intestinal provoca cambios temporales y en la organización espacial de las contracciones distalmente al sitio seccionado, lo cual lleva a un menor número de contracciones distalmente y la propagación de las contracciones intestinales más lento.



El síndrome de Y de Roux (RSS), reportado por Mathias en 1985, representa un síndrome de dolor abdominal, náuseas, vómitos y plenitud. Este se ha observado con frecuencia en los pacientes en quienes se realizó reconstrucción con Y de Roux después de gastrectomía total con morbilidad superior al 30%. Se sugirió que la causa principal de RSS es la interrupción de la integridad intestinal y la continuidad neural entérica, lo que redundaría en el posterior trastorno de la motilidad intestinal.³

La mezcla de la bilis y secreciones pancreáticas en duodeno, y el paso de los alimentos desencadenando secreción de hormonas intestinales como la secretina, CCK-PZ y la insulina, son algunas funciones duodenales.³ Por lo tanto, la preservación de paso duodenal de los alimentos debería mejorar la función digestiva. De acuerdo con el informe de Schwarz y colegas, todos los pacientes con un postoperatorio de la esperanza de vida de al menos 6 meses deben someterse a reconstrucción con tránsito intestinal yeyunal y duodenal. Los resultados de este estudio apoyan los efectos benéficos del paso duodenal de los alimentos en el estado nutricional del paciente después de gastrectomía total. Sin embargo, los datos de otros estudios muestran el controvertido papel del tránsito duodenal después de gastrectomía total. Un meta-análisis prospectivo incluyendo 19 ensayos aleatorios indica que la preservación de tránsito duodenal no tiene efectos sobre la calidad de vida después de gastrectomía. Evidencia de un análisis clínico sugiere que el tránsito duodenal es un factor pronóstico independiente en pacientes con gastrectomía¹⁰.

8.1. DISECCIONES GANGLIONARES:

Las metástasis ganglionares linfáticas claramente afectan el pronóstico en cáncer gástrico. El tema de realizar una disección ganglionar linfática extensa junto a la gastrectomía ha sido motivo de debate los últimos 30 años. La remoción únicamente de los ganglios perigastricos es llamada D1. La linfadenectomía D2 corresponde a la remoción de cadenas linfáticas a lo largo de tronco celiaco, la hepática común, arteria e hilio esplénico. La Sociedad Japonesa de Estudios en cáncer gástrico ha estandarizado el reconocimiento de 16 grupos ganglionares divididos en cuatro niveles. El procedimiento D2 es hecho con intenciones de estadificación y además lograr control regional. Muchos estudios difieren en cuanto a los beneficios de linfadenectomía más extendida. Ocho estudios aleatorizados demostraron ventajas en la supervivencia de pacientes tratados con linfadenectomía D2 sobre D1 especialmente en los estadios II y IIIA. Sin embargo hay que tomar en cuenta la morbilidad relacionada con la disección ganglionar D2 la cual está relacionada con lesiones en la cola del páncreas o la necesidad misma de la remoción de esta estructura para facilitar el completar la disección ganglionar en el hilio esplénico. La esplenectomía es ahora incluida en la disección D2 lo cual contribuye a la morbilidad provocando inmunosupresión de células T. Estudios retrospectivos de varios centros en Japón, Europa y EE.UU. han informado de la mejora de la supervivencia para los pacientes que se sometieron

linfadenectomía D3 (es decir, los niveles 1, 2 y 3) junto con la resección gástrica. Dos grandes estudios aleatorizados de Holanda y Reino Unido no han mostrado beneficios de supervivencia, pero una alta morbilidad (43-46%) y mortalidad (10-13%), después de disección ganglionar gástrica D3 en comparación con la disección D1. Estos estudios multi-institucionales, tienen dificultades para garantizar el control de calidad, y hay muchos donde participan cirujanos con poca o ninguna experiencia en la disección D3. Durante un juicio quirúrgico de manera significativa para comparar diferentes métodos operativos, tal vez los cirujanos participantes deben ser igualmente con experiencia en ambas técnicas.

En un estudio recientemente publicado en *The Lancet Oncology* se ha demostrado que la linfadenectomía D3 tiene un importante beneficio en supervivencia a largo plazo en comparación con la linfadenectomía D1. Incluso una depurada técnica quirúrgica podría dar lugar a importante morbilidad a causa de la complejidad del procedimiento, creemos que el procedimiento debe ser realizado por cirujanos bien entrenados, trabajando en hospitales donde se tratan a muchos pacientes con cáncer gástrico para lograr resultados con un mínimo de morbilidad.

Por otra parte, la preparación y análisis de muestras de estómago resecado y de los ganglios linfáticos y la evaluación histológica ha sido realizada por diferentes patólogos en estos ensayos, mientras que en el estudio en mención participo un solo patólogo. Esta reportada recurrencia en cuatro pacientes asignados al grupo de cirugía D3 después de 3 años. Estos datos son coherentes con anteriores reportes de los mismos autores de cerca del 90% de recidivas se producen dentro de los 3 años en la cirugía D3. Datos reportados sugieren que las células neoplásicas pueden proliferar y crecer sobre residual de ganglios linfáticos que no son extirpados quirúrgicamente. Se registró mayor recurrencia de cáncer gástrico D1 después de la cirugía en comparación con D3, aunque la diferencia entre los grupos no fue significativa. Dado que el cáncer gástrico principalmente recurre dentro de 2-3 años, factores distintos de la extensión de la resección, como la recurrencia locorregional, podrían aumentar recidivas y mortalidad en el grupo D1 (recidiva locorregional 63% para D1 vs. 51% para D3). Macdonald y colaboradores han informado de la mejora de la supervivencia global con quimiorradioterapia y la cirugía (54 disección D2, 199 disección D1, y 299 disección D0) en comparación con la cirugía sola para el adenocarcinoma de estómago o unión

gastro-esofágico. Al igual que pacientes D1 en este estudio, ambos grupos de tratamiento en el estudio de Macdonald y colaboradores presentaron recurrencia durante los 3 años siguientes a la cirugía. Por otra parte, Cunningham y colaboradores estudiaron la reseccabilidad con quimioterapia perioperatoria y la mejora de la supervivencia en comparación con la cirugía sola. La mayoría de los pacientes tenían cirugía (es decir, D0 o D1), sin suficiente control locorregional (es decir, D3). Las comparaciones del tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia y quimioterapia perioperatoria o resección gástrica D3 por sí solo podría ser útil en el futuro⁸.

La gastrectomía con linfadenectomía D2 es el procedimiento quirúrgico estándar en cáncer gástrico en Japón y algunos otros países occidentales ya que el objetivo de la operación no sólo es la resección completa del tumor primario, sino también la resección del tejido linfático adyacente para obtener una categoría-R0. La resección R0 y la proporción de ganglios linfáticos son fuertes y decisivos factores pronósticos independientes, lo cual pone de relieve la importancia de la disección de ganglios linfáticos gástricos en cáncer.³⁸

8.2. GANGLIO CENTINELA: Aunque es muy útil para conocer la implicación de los ganglios linfáticos antes de ponerla en funcionamiento, no hay una prueba simple y precisa para evaluar los ganglios linfáticos de manera preoperatoria. Técnicas de diagnóstico por imagen tomográfica computarizada incluido (CT) y la ecografía son todavía insatisfactorios y no proporcionan pruebas suficientes para una predicción precisa de metástasis en los ganglios linfáticos regionales de drenaje en cáncer gástrico.

El concepto de ganglio centinela es que la neoplasia primaria drena primero a un ganglio en particular de los ganglios linfáticos regionales, que es específica para cada individuo y, a continuación, sigue a otros ganglios. Cabañas inicialmente propuso el concepto de ganglio linfático centinela (SLN) en la cirugía del cáncer del pene, lo que ha cambiado la tendencia del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, se revaloró, aplicándolo en las primeras etapas de melanoma maligno por Wong y colaboradores en 1992. Desde entonces, esta técnica ha sido confirmada en melanoma y aplicada a la mama, tiroides, colorrectal y otros tipos de cáncer. Sin embargo, la viabilidad de

ganglio centinela en la cartografía gastrointestinal (GI) y los cánceres de su fiabilidad diagnóstica sigue sin estar clara debido a lo complicado del drenaje linfático del tracto GI y la alta frecuencia de metástasis saltonas presentes. Recientemente, Kitagawa y colaboradores han informado resultados prometedores sobre su viabilidad en cáncer gástrico¹⁸.

En opinión de autores japoneses expertos, la resección quirúrgica con una disección de ganglios linfáticos extensa, actualmente parece ser el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, es importante evitar una excesiva linfadenectomía al considerar la calidad de vida en el post operatorio, especialmente para los pacientes en las primeras etapas. Si la ausencia de metástasis ganglionar puede ser confirmado con una buena precisión, lo que haría innecesaria esta cirugía tan radical².

El ganglio centinela como se ha dicho puede consistir en 1 o varios ganglios linfáticos, se define como el primer ganglio regional en la cadena linfática que drena desde la neoplasia primaria. El reporte histopatológico del ganglio centinela refleja el estado tumoral de todos los ganglios linfáticos regionales. El concepto como se ha dicho se ha validado en melanoma y cáncer de mama, pero sigue siendo polémico con respecto a su aplicación en cáncer gástrico debido a lo complicado del drenaje linfático del estómago y la alta frecuencia de metástasis saltonas. En un estudio de un grupo de investigadores de Turquía han sido capaces de demostrar el alto rendimiento del ganglio centinela en cáncer gástrico. En la investigación del drenaje linfático del cáncer del tracto gastrointestinal, se han utilizado partículas pequeñas como tinte de carbono han mostrado buenos resultados por autores como Hayashi, y Saha. Por otra parte, el flujo linfático de lesiones en el tracto GI es complicado y multidireccional. Por lo tanto, Hayashi y colaboradores informaron de 2 posibles dificultades que existen en el desempeño de la técnica de tintura guiada. En primer lugar, porque la zona pericárdica o prepilórica es una zona es rica en grasa, es necesaria a menudo la esqueletización alrededor para detectar señales de ganglios positivos. En segundo lugar, la identificación y eliminación de SLNs debe realizarse rápidamente, porque el tinte en las corrientes no SLNs, y la tinción de primaria de los ganglios linfáticos o vasos linfáticos disminuye en 2 o 3 horas. Por esta razón, hemos utilizado tecnecio 99m-coloide, con partículas relativamente grandes, como un trazador radiactivo en lugar de colorante

azul². Palaia y colaboradores encontraron que el ganglio centinela mediante la técnica de azul violeta patente podría ser un procedimiento factible en el cáncer gástrico. Con el uso de indocianina verde, Hiratsuka obtuvo una tasa de éxito del 99% y una sensibilidad del 90%, lo que indica que el SNL puede predecir el estado de los ganglios linfáticos en etapa temprana el cáncer gástrico. Kitagawa y colaboradores utilizó tecnecio-99m-coloide marcado como un trazador, la tasa de éxito fue 95,2% y la sensibilidad fue del 91,7%, lo que sugiere que el mapeo linfático centinela radioguiado es un procedimiento diagnóstico exacto para la detección de metástasis de ganglios linfáticos en cáncer gástrico. Song y colaboradores informaron que mediante SLN guiada con colorante azul isosulfan en el cáncer gástrico es un procedimiento factible con alta sensibilidad y precisión, y que puede ayudar en la planificación de la extensión de la linfadenectomía en etapa temprana el cáncer gástrico. Kim propuso SLN en el cáncer gástrico utilizando un radioisótopo demostrado ser técnicamente viable para la detección de SLN situado en el nivel I y II para predecir con precisión la metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Un estudio recién publicado en Journal of Cáncer Surgery es la primera prueba de la biopsia SLN utilizando un radioisótopo en pacientes con cáncer gástrico en un país occidental. La viabilidad de la biopsia SLN se demostró en cáncer gástrico por una aceptable tasa de éxito del 97%, estos resultados parecen ser comparables con los reportados en otros tipos de cáncer para que la SLN las tasas de detección osciló entre 66% a 98% de positividad. SLN predice la presencia de enfermedad ganglionar adicional en el espécimen de resección (valor predictivo positivo, 90%). Esto sugiere que el uso de la SLN técnica puede ser justificada para seleccionar los pacientes con ganglios metastáticos involucrados para su resección selectiva. SLN negativo predice con exactitud la ausencia de metástasis en todos los ganglios linfáticos regionales examinados por el patólogo (valor predictivo negativo, 100%). La sensibilidad y la especificidad fueron encontrados a criterio del 100% y 95%, respectivamente.⁷

Las metástasis saltonas en cáncer gástrico han sido considerada un obstáculo para la utilización del concepto de SLN. La incidencia de metástasis saltonas en cáncer gástrico se encontró de 0% a 10% en los demás estudios retrospectivos. En el estudio en mención, las metástasis saltonas se encontraron en el 10%. Las metástasis saltonas en cáncer gástrico, sin embargo, no son un obstáculo en el uso de la SLN concepto porque

una biopsia SLN puede localizar e identificar tales metástasis. El significado clínico de estas micrometástasis no está claro. Algunos estudios han asociado micrometástasis con un pronóstico más pobre en cáncer gástrico y colorrectal, mientras que otros no han identificado a una diferencia en supervivencia. Estudios prospectivos son necesarios para aclarar la importancia pronóstica de micrometástasis. Micrometástasis en ganglios linfáticos regionales no detectables por sección y tinción H & E están ganando importancia en el pronóstico y, potencialmente, en la supervivencia de mama, melanoma, y otros tipos de cáncer. Múltiples cortes y estudios de inmunohistoquímica de cada ganglio es demasiado costoso y lleva mucho tiempo. Al utilizar IHQ para citoqueratina se encontró entre 4% y el 6,3% de los casos positivo en varios estudios. El rendimiento diagnóstico de la sonda gamma también se consideró alentador en la detección de SLN invasión en cáncer gástrico. Esperamos que esta técnica favorezca la incidencia de complicaciones, acortar el período de la estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida postoperatoria sin afectar la posibilidad de curación.⁹ En conclusión la biopsia SLN mediante una sonda gamma en el cáncer gástrico es un procedimiento factible con alta sensibilidad y precisión. Creemos que la biopsia SLN puede identificar afectación ganglionar sin añadir una cantidad sustancial de tiempo, coste, o la morbilidad de la intervención quirúrgica primaria. Esta técnica puede ser de beneficio para los cirujanos en la planificación de la magnitud de la disección de ganglios linfáticos en cáncer gástrico.

9. QUIMIOTERAPIA: En Japón el cáncer gástrico temprano representa hasta el 50% de nuevos casos diagnosticados. La supervivencia a 10 años en este país se encuentra entre 80 y 95%. La invasión submucosa es encontrada en el 20% de los casos, misma que al asociarse con invasión ganglionar linfática sugiere pobre pronóstico¹⁶.

Como con muchos tipos de cáncer, el cáncer gástrico muestra relativamente poca respuesta a la quimioterapia. Muchos son los agentes de quimioterapia que se utilizan sin embargo no inducen una respuesta completa y en general el pronóstico es pobre y el tiempo de progresión es corto. La primera línea estándar de quimioterapia desde 1980 es 5-fluorouracilo (5FU), Adriamicina y mitomicina C (FAM), con rangos de respuesta reportados inicialmente de hasta 50%. Esta combinación se ha venido

evaluando consecuentemente por múltiples investigadores, con menos convincentes resultados en cuanto a respuesta. Dentro de los estudios subsecuentes esta el estudio de European Organization for Research and Treatment of cáncer (EORTC) el cual reporta respuestas de hasta 9% con una supervivencia a 5 años de 6.5 meses. En los Estados Unidos de América se han evaluado comparativamente 5FU vs. FAM así también combinaciones como Lomustina con FAM y bajas dosis de cisplatina con 5FU y Adriamicina; ninguna de estas combinaciones ha mostrado alguna ventaja.

En los diez últimos años se han realizado intentos por evaluar combinaciones de múltiples drogas. FAMTX o la adición de altas dosis de metrotexate a la tradicional FAM con leucovorina de rescate se ha comparado con FAM sola. FAM ha demostrado un 9% de respuesta comparado a 42% con FAMTX, adicionalmente una media de supervivencia de 29 vs 42 semanas con FAMTX. Por lo anterior FAMTX se ha convertido en el estándar del tratamiento de enfermedad metastásica de cáncer gástrico. Cisplatino solo, ha mostrado mediocres tasas de respuesta. La sinergia conocida entre cisplatino y 5FU ha motivado a estudiar su efecto. Regimenes tales como FUP (5FU/CDDP), FLP (5FU/LV/CDDP), PELF (CDDP/Epirubicina/LV/5FU) y ELF (Etoposido/LV/5FU) han mostrado respuestas de 37 a 72% con duración de la respuesta entre 4 a 7 meses. Se han realizado estudios en fase III comparando los regimenes previos, sin embargo no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

La infusión continua de 5FU se ha investigado basada sobre el conocimiento de la farmacocinética de la droga y los métodos de administración. El bolus de 5FU parece favorecer la disrupción nuclear del RNA. Otras pruebas muestran el papel del 5FU en bolus sobre la inhibición de la timidilato sintetasa después de la conversión de 5-fluoro/2'-deoxi-5' monofosfato y por lo tanto la síntesis de DNA. Basados sobre los datos de cáncer de colon, los rangos de respuesta con la terapia infusional de 32% vs 7% de ventaja de supervivencia. Paclitaxel o Taxol es un agente antimicótico que actúa sobre la unión de los microtubulos, promoviendo el ensamblaje y estabilización de los mismos. Taxol como único agente usado en cáncer gástrico ha reportado respuestas del 5 al 20%. En combinación con 5FU o CDDP o ambos tienen reportadas respuestas de 32 a 64% con tiempo de progresión de 4 a 8 meses y supervivencia global de 6 a 11 meses.

Docetaxel o Taxotere ha sido reportado como el doble de potente que paclitaxel inhibiendo la despolimerización de los microtubulos. Usando Docetaxel como único agente. Estudios fase III han reportado respuestas de 17 a 24 % en cáncer gástrico. Estudios en fase I valorando combinación de Docetaxel con CDDP revelaron dosis limitante debido a mielo supresión.

En conclusión, el régimen de ECF es el estándar en Europa y se esta investigando en Estados Unidos porque los datos sugieren superioridad a FAMTX, hasta ahora la norma para enfermedad metastásica. Otros agentes como taxanos y oxaliplatino se encuentran estudios en fase II con promisorios resultados de investigación¹¹.

Es bien sabido que a pesar de resecciones completas con intentos curativos, los pacientes subsecuentemente pueden presentar enfermedad local, carcinomatosis peritoneal o metástasis a distancia. A lo largo de los años múltiples estrategias de neoadyuvancia y adyuvancia han sido estudiadas con el intento de tratar las metástasis microscópicas post cirugía. Varios meta-análisis han sugerido beneficio con la terapia adyuvante con quimioterapia, pero más recientemente, el estudio 0116 reporta información con mejora de periodo libre de enfermedad y supervivencia global con combinaciones de radio y quimioterapia. Los primeros ensayos de quimioterapia adyuvante revelaron datos menos alentadores. El Gastrointestinal Tumor Study Group publicó un ensayo para valorar metil-CCNU con 5FU. La mediana de supervivencia se informó en 33 meses en los que no recibieron quimioterapia postoperatoria, la mediana de supervivencia en el brazo de quimioterapia fue de más de 4 años. Por desgracia, estos resultados no fueron confirmados en un ensayo más grande.

Múltiples ensayos de terapia adyuvante con quimioterapia se han realizado en Japón, sin embargo, pocos han tomado la cirugía sola como un brazo de control y muchos de estos ensayos se han limitado a comparar regímenes de quimioterapia. Varios meta-análisis han tratado de demostrar o refutar el uso de quimioterapia adyuvante mediante la creación de mayor tamaño de muestra. Un estudio publicado por the Duthc, sobre la base de 14 ensayos aleatorios incluidos 2096 pacientes, no sugiere una ventaja en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante. Otro meta análisis en 1999 analizando 13 ensayos, demostraron un pequeño pero significativo beneficio de

supervivencia para los pacientes que reciben quimioterapia postoperatoria. Hubo una reducción del riesgo absoluto de 65 a 61% las recaídas en la supervivencia libre de enfermedad postoperatoria. Un tercer meta-análisis basado en 20 ensayos se publicó por el Grupo Italiano per lo Studio dei Carcinoma dell'Apparato Digerente. Los pacientes recibieron agentes de quimioterapia ya sea solos o 5FU en combinación con Adriamicina reduciendo el riesgo de muerte 18% en el brazo de quimioterapia. Esto se tradujo a una reducción del riesgo absoluto de alrededor de 4% a 5 años de supervivencia³. Así, desde los primeros ensayos y meta-análisis así como los aquí presentados, parecen existir juicios negativos en la terapia adyuvante, ninguno de los cuales fue capaz de mostrar a 5 años ventaja en la supervivencia. Los pocos ensayos publicados positivos fueron demasiado pequeños en tamaño de la muestra para sugerir validez. La eficacia del tratamiento adyuvante quimioterapia sola sigue siendo polémica, en el mejor de los casos hay mejoras en términos de supervivencia, tiene que ser evaluada en términos de aceptable toxicidad y calidad de vida.

9.1 Quimioterapia neoadyuvante: La justificación de la quimioterapia neoadyuvante preoperatoria es basado en el tratamiento de un tumor con vasculatura intacta con ninguna razón para resistencia inducida por el tratamiento previo. Argumentos como que la cirugía puede ser menos invasiva si existe una respuesta adecuada a quimioterapia antes de ese procedimiento y, por tanto, es más factible la consideración de preservación orgánica. Se han celebrado amplios debates en la literatura sobre la utilidad de quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de cualquier cáncer. En cáncer colorectal locoregionalmente avanzado, la radioterapia neoadyuvante se ha considerado superior a la cirugía sola o seguida de radioterapia adyuvante en términos de riesgo de recaída locoregional. Quimioterapia neoadyuvante es también útil en cáncer de mama inflamatorio, así como el osteosarcoma. Hay varias cuestiones en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico. La decisión del tratamiento adyuvante a menudo se basa en el diagnóstico patológico final y las características del postoperatorio. La extensión del tumor primario no es necesariamente evidente en tomografía computarizada de rutina o resonancia magnética y la invasión ganglionar linfática pueden ser no detectables en estos estudios convencionales. La ultrasonografía endoscópica es la única opción para la estimación de la etapa T y N con una precisión del 70%. La carcinomatosis peritoneal es también

difícil de determinar sin la exploración quirúrgica y, por tanto, la investigación de muchos ensayos de terapia neoadyuvante ha sufrido estadificación laparoscópica.

Dos ensayos aleatorios con radiación neoadyuvante se han publicado también. Trescientos diecisiete pacientes con adenocarcinoma del estómago fueron asignados al azar a radioterapia y cirugía versus cirugía sola y 40 Gy se administraron a razón de 2 Gy / día; la cirugía fue realizada 2-4 semanas más tarde. El reporte de supervivencia a 5 años fue de 30% vs. 20% en la terapia de radiación / cirugía vs. cirugía sola. Los principales inconvenientes para este estudio son insuficiente estadificación en escena y la variación en los campos de radiación. Otro estudio aleatorizado investigando radioterapia / cirugía, radioterapia / hipertermia local seguida por la cirugía vs. la cirugía sola. Una vez más 20 Gy se les dio. La supervivencia a 5 años reportada fue de 45, 52, y 30%, respectivamente¹⁷.

El MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) es un estudio corriendo en Reino Unido, está investigando la función de administración pre-y postoperatorio de epirubicina, CDDP y 5FU, quimioterapia en combinación con la cirugía en comparación con la cirugía sola; los resultados están pendientes. La EORTC está comparando terapia sistémica neoadyuvante con cirugía frente a cirugía sola utilizando semanal CDDP y altas dosis de 5FU/LV. Los franceses han iniciado un estudio similar al de EORTC utilizando 5FU/CDDP en infusión por 3-4 semanas. Taxotere con 5FU/CDDP se encuentra actualmente en estudio en Italia con cuatro ciclos neoadyuvantes seguida de cirugía.

10. RADIOTERAPIA: La justificación de radioterapia adyuvante es similar a la quimioterapia, se utiliza para disminuir la tasa de recidiva locoregional observada después de la cirugía. Sobre la base de la tolerancia del tejido / toxicidad a el área local, como la médula espinal, páncreas, intestino delgado, hígado, riñones, la dosis de haz externo se limita a 45Gy.

Muchas de las publicaciones de radioterapia, estudios retrospectivos, de difícil valoración e interpretación. Cuestiones tales como, las variaciones en las dosis de

radiación, ausencia de brazo control (sin tratamiento), o la insuficiencia de la asignación al azar, entre otras. Sólo un estudio utilizando quimioterapia en un brazo, la radiación en otro brazo y la cirugía por sí sola sugiere un beneficio de la radiación. En general, ninguno de los estudios sugirió un verdadero beneficio para la supervivencia de la radiación sola en el tratamiento adyuvante.

Radioterapia intraoperatoria (Intra-operative radioterapia) (IORT) es otra modalidad en la que una sola dosis de radiación se administra directamente en el campo en el momento de la cirugía. La primera teoría se basa en el tratamiento local de cualquier enfermedad residual microscópica. Existen dificultades técnicas asociadas con este tipo de tratamiento en que el equipo de radiación debe estar disponible en el área estéril de los quirófanos, que no resulta muy práctico¹⁹. Los japoneses han realizado varios, ensayos aleatorizados de IORT en que dosis únicas de 30-35 Gy fueron dadas localmente, especialmente a los ganglios linfáticos menos de 3 cm., si los ganglios no fueron advertidos. Los datos sugieren que las dosis de 30-40 Gy disminuyeron el tamaño del tumor primario, pero fue insuficiente para erradicar toda la enfermedad. De los estudios existentes pocos han determinado mejora en la supervivencia global. Los patrones de recidiva local después de este tipo de la radiación se evaluaron y se encontró poco o ningún beneficio si los márgenes fueron positivos. Dos ensayos comparativos evaluar IORT se han publicado con variados resultados. Un estudio realizado en el Nacional cáncer Institute (NCI) comparando IORT (20 Gy) a un grupo de cirugía sola control en estadios I / II de enfermedad o cirugía seguida de radioterapia externa postoperatoria (50 Gy) en aquellos con etapas III / IV de la enfermedad (140). Cuarenta y un pacientes fueron evaluables; falla locorregional ocurrió en el 44% de pacientes en IORT y el 92% de los pacientes la cirugía sola ($p < 0,001$). No hubo diferencia en la supervivencia media. El segundo estudio analizó 211 pacientes no documentando sobre la estadificación o tipo de resección quirúrgica realizada; los pacientes fueron aleatorizados en el momento del procedimiento. Aquí se informa beneficio significativo de supervivencia.

Sobre la base de los rangos locales y regionales de recurrencia en el lecho tumoral, el sitio de anastomosis, o ganglios linfáticos regionales 40-65% de los pacientes sometidos a cirugía de resección con intento curativo y los datos insatisfactorios de quimioterapia adyuvante y radioterapia solas, el SWOG / ECOG /

RTOG / CALGB / NCCTG grupos cooperativos diseñó el estudio Intergrupo 0116. Este estudio demostró que la quimiorradioterapia adyuvante después la resección quirúrgica de alto riesgo de cáncer gástrico localizado muestra mejores resultados sobre la recaída-la supervivencia libre de 31 a 48% en 3 años. La supervivencia total a los 3 años fue de 52 vs 41% ($p = 0,005$). El brazo de tratamiento consistió en el método de la Mayo Clinic de administración de un ciclo de 5FU/LV (425 mg/m² + 20 mg/m² LV al día x 5 días) seguidos un mes después por 5FU/LV combinado con 180 cGy de radioterapia externa días 1-4 y la misma quimioterapia de nuevo en la última semana de radiación para 3 d. La fracción total de la radiación es 4500Gy. Dos ciclos posteriores de tratamiento adyuvante con quimioterapia sola en la dosis por encima se les dieron después. Hubo un 44% de mejora relativa en supervivencia libre de recaída y un 28% de mejora relativa en la mediana de supervivencia de 42 y 27 meses, respectivamente. Las técnicas de radioterapia seguidas de cerca debido a las variaciones en el volumen blanco. Los fallos en este estudio inicial incluyó el requisito de que todos los pacientes completarían las resecciones D2; el 54% de los pacientes, sólo completaron una resección D1, que es inferior a la norma establecida. De este modo, la cuestión de beneficiarse de la quimiorradiación podría haber sido a causa de la insuficiencia de la cirugía¹⁹.

11. **TERAPIA MULTIMODAL** : El tratamiento del cáncer gástrico potencialmente curativo se ha convertido en una cuestión multidisciplinaria en su manejo. Las funciones de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia y su secuencia en el tratamiento aún están en evolución. Los nuevos tratamientos con regímenes basados en los nuevos agentes citotóxicos como el docetaxel, paclitaxel, irinotecán, y los agentes biológicos como Factor receptor de crecimiento epidérmico y los inhibidores podría antiangiogenesis buscan encontrar un papel en el manejo del cáncer gástrico, ya sea como neoadyuvantes, adyuvantes, o el establecimiento de modalidad combinada. El limitado beneficio de la terapia adyuvante en muchos ensayos hasta la fecha podría ser debido a la carga de tumor residual después de la cirugía, retraso en la administración de la quimioterapia, la insuficiente actividad de la actual quimioterapia, la insuficiencia de los tamaños de las muestras de pacientes tratables, o la necesidad de mejorar las terapias locales combinadas con radiación / quimioterapia. Por lo tanto, todavía queda mucho

por hacer para determinar las mejores estrategias para el tratamiento del cáncer gástrico⁹.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Estudio Observacional, tipo descriptivo e inferencial, retrospectivo y diseño de campo

OBJETIVOS

- Conocer la incidencia de pacientes con el diagnóstico de cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo y paliativo así como los procedimientos de reconstrucción; del año 2002 a 2007 en la unidad de Oncología, Hospital General de México.
- Conocer datos epidemiológicos de los pacientes tratados durante el periodo a estudiar; tales como edad, sexo, y hábitos alimenticios.
- Valorar los hallazgos de las piezas quirúrgicas obtenidas, al respecto de localización de tumoración en estomago, ganglios linfáticos y márgenes; así mismo tipo histopatológico y grado de diferenciación.
- Describir la clasificación endoscópica y clínico-patológica (según la AJCC del 2002) de los pacientes sometidos a laparotomía exploradora por diagnóstico de cáncer gástrico durante el periodo de estudio.
- Establecer la morbi-mortalidad general registrada en los expedientes de pacientes tratados de año 2002 a 2007 en la unidad de Oncología Hospital General de México.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido de cáncer gástrico sometidos a cirugía en la unidad de Oncología del Hospital General de México con intento; tanto, curativo como paliativo del año 2002 al 2007 que cuenten con expedientes clínicos que contengan la información requerida para este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes atendidos primariamente en la unidad con el diagnóstico de cáncer gástrico en el periodo de estudio y que cuenten con expediente completo en el archivo del servicio de Oncología; que contenga la totalidad de los datos requeridos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con intervenciones previas a la cirugía por cáncer gástrico en esta unidad realizadas fuera de la misma, con expediente incompleto o con reporte definitivo de patología negativo para neoplasia gastrica.

METODOLOGÍA

MATERIALES

Expedientes clínicos de pacientes tratados en la unidad de Oncología, Hospital General de México durante el periodo del año 2002 al 2007.

Base de datos ha realizarse en hoja electrónica (Excel) para archivo de los mismos y su procesamiento; para análisis estadístico se recurrió al programa SPSS.

PROCEDIMIENTO:

Análisis de datos por medio de medidas de tendencia central, Chi cuadrada e intervalos de confianza aplicada sobre la base de datos, así como graficación de los resultados.

VARIABLES:

Todas las variables en este estudio son independientes, donde le investigador no puede establecer ingerencia, la mayoría son cualitativas, basadas en clasificaciones oncológicas establecidas; algunas son cuantitativas y su escala de medición es numeral.

ESCALA DE MEDICION:

NOMINALES: Se valoran sin números y sin operaciones matemáticas o estadísticas.

NUMERICAS: Se midieron con número y con aplicaciones matemáticas y estadísticas.

TABULACION:

Los datos provenientes de los expedientes se concentraron en una tabla de la hoja electrónica Excel, procediendo a realizar la organización de los mismos en forma de columnas, posterior a lo cual se realizó la suma y promedio de los mismos. Sobre la base de lo anterior se procedió a realizar la graficación de los resultados y además se calcularon los intervalos de valores extremos en algunos de los datos que así lo

requirieron. Los datos fueron colocados en la presentación de resultados de forma ordenada acerca de datos epidemiológicos, clínicos y endoscópicos del paciente; posteriormente se presentan los datos relacionados con el tumor, para por último mostrar los resultados del tratamiento quirúrgico como tal. Para el cálculo de la relación de mortalidad se procedió a utilización del programa estadístico SPSS.

RESULTADOS:

Como primer paso se procedió a solicitar al archivo clínico los números de expediente que corresponden a los pacientes tratados quirúrgicamente en la unidad de Oncología del Hospital General de México del año 2002 al año 2007 obteniendo 149 sin embargo luego de revisarlos encontramos que únicamente reúnen los parámetros establecidos para nuestra revisión 121 de ellos..

<i>I. DATOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS DE PACIENTES TRATADOS QUIRURGICAMENTE POR CANCER GASTRICO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO</i>		
	TOTAL	PORCENTAJE (%)
<i>SEXO</i>		
FEMENINO	67	55
MASCULINO	54	45
<i>SINTOMAS</i>		
NAUSEAS Y VOMITOS	37	31
PERDIDA DE PESO	60	50
DOLOR ABDOMINAL	62	51
HEMATEMESIS	66	55
<i>HABITOS</i>		
TABACO	67	55
ALCOHOL	65	54
CONSUMIO AGUA DE POZO	18	15
<i>TIEMPO EVOLUCIÓN MESES</i>		
MAXIMO	72	
MINIMO	1	
PROMEDIO	6	
<i>CLASIFICACIÓN BORMAN</i>		
I	2	2
II	9	12
III	34	46
IV	29	39
<i>CLASIFICACIÓN LAUREN</i>		
INTESTINAL	35	70
DIFUSO	15	30

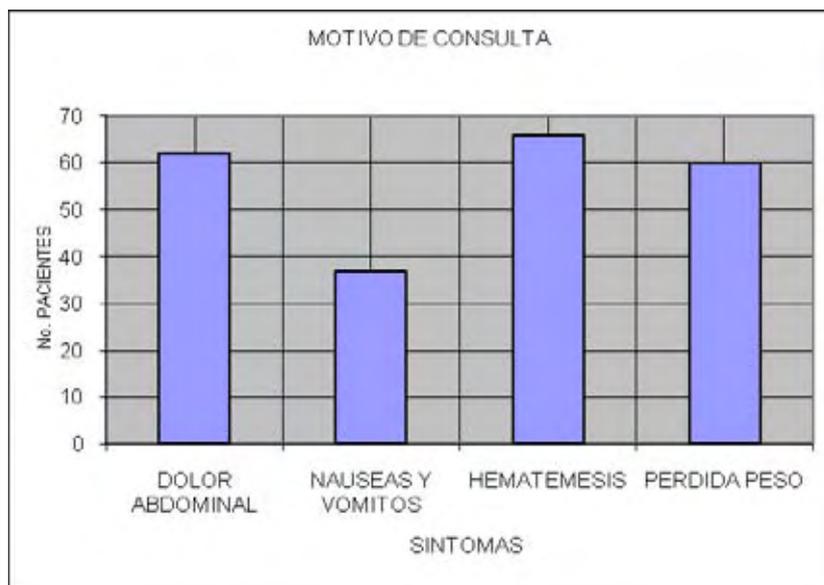
Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología.

Grafica No. 1



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

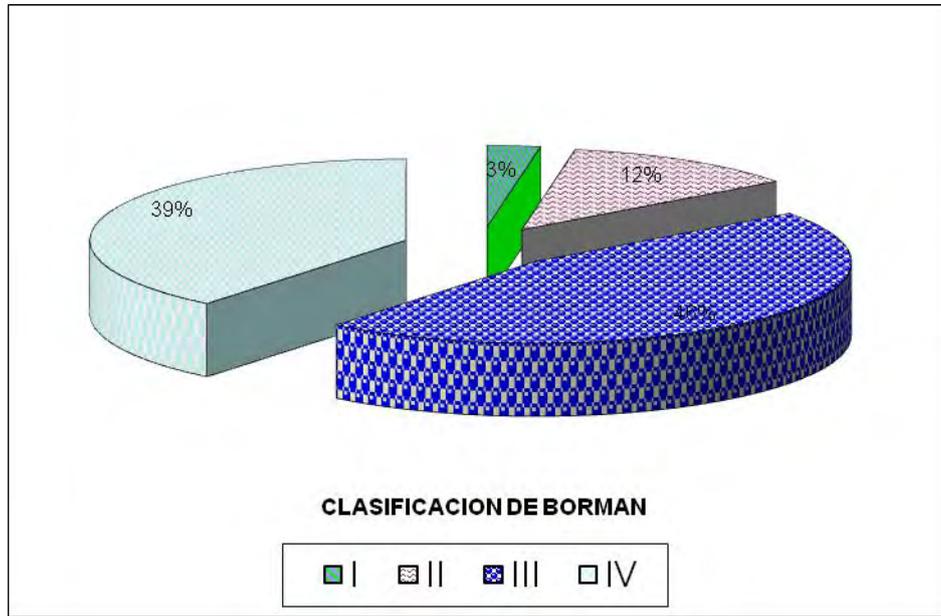
Grafica No. 2



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

La edad de los pacientes en el presente estudio tuvo un rango extenso de variación, desde los 18 años hasta los 83 años, con edad promedio en la 5ª década de la vida. La distribución por sexo se encuentra con una relación de 1.22:1 a favor del sexo femenino sobre el sexo masculino. El motivo de consulta de los pacientes incluidos en este estudio fue principalmente hematemesis, dolor abdominal y pérdida de peso; en orden descendente fueron los de mayor incidencia, alcanzando en estos casos en particular casi o poco más de la mitad de los casos.

Grafica No. 3



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

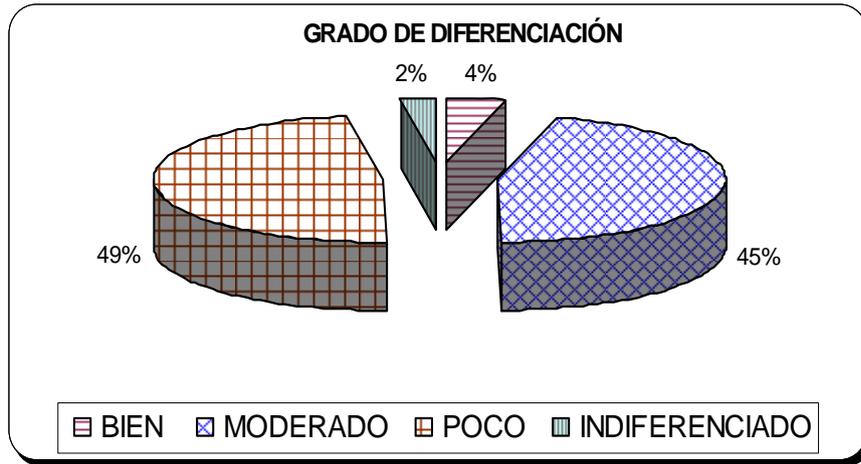
El tiempo de evolución de la enfermedad referida por los pacientes en el momento de la consulta inicial fue en promedio de 6.85 meses con un máximo de 72 meses y un mínimo de 1 mes. Dentro de los hábitos interrogados a los pacientes objeto de estudio; el tabaquismo y el alcohol fueron los principales, con más de la mitad de los casos. Queremos destacar la presencia del hábito de consumo de agua de pozo, mismo que, en un porcentaje de 14.8%, se manifestó en tercer lugar. En el reporte de la clasificación endoscópica de Borman debemos resaltar el hecho de que el 85% de las mismas son de estadios avanzados; por lo tanto la diferencia entre los estadios avanzados y los iniciales es considerable. La mayoría de los pacientes presentados en esta serie (70%) manifestaron adenocarcinoma de tipo intestinal según la clasificación de Lauren.

II. CARACTERISTICAS DEL TUMOR		
HISTOPATOLOGICO	No.	PORCENTAJE (%)
ADENOCARCINOMA	121	98.4
GIST	2	1.96
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	121	
ADENOCARCINOMA		
BIEN DIFERENCIADO	5	4.1
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	55	45.4
POCO DIFERENCIADO	58	48.2
INDIFERENCIADO	3	2.4
TAMAÑO TUMORAL		
T1	8	6.6
T2	9	7.4
T3	37	30.5
T4	67	55.4
COMPROMISO GANGLIONAR		
N0	29	24.0
N1	38	31.4
N2	36	29.7
N3	18	14.9
ENFERMEDAD METASTASICA		
M0	67	55
M1	54	45
LOCALIZACIÓN TUMORAL		
CUERPO	50	41.2
FONDO	24	19.8
ANTRO	31	25.6
UNION ESOFAGOGASTRICA	16	13.2

CLASIFICACIÓN	TOTAL	%	GASTRECTOMIA	%
ESTADIO CLINICO	PACIENTES		CURATIVA	
	N		n	
0	0	0	0	0
IA	1	0.82	1	2.1
IB	0	0	0	0
II	4	3.3	3	6.1
IIIA	22	18.8	18	35.2
IIIB	28	23.1	18	35.4
IV	66	54.4	12	23.7
TOTAL	121	100	54	100

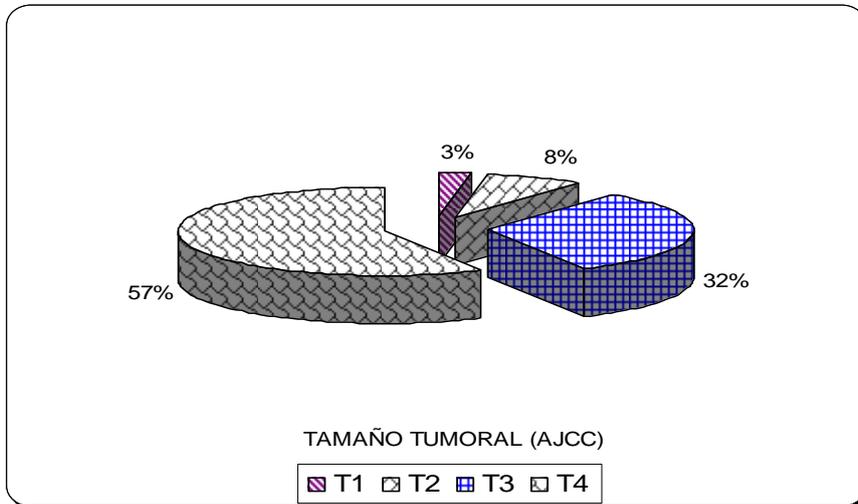
Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Grafica No. 4



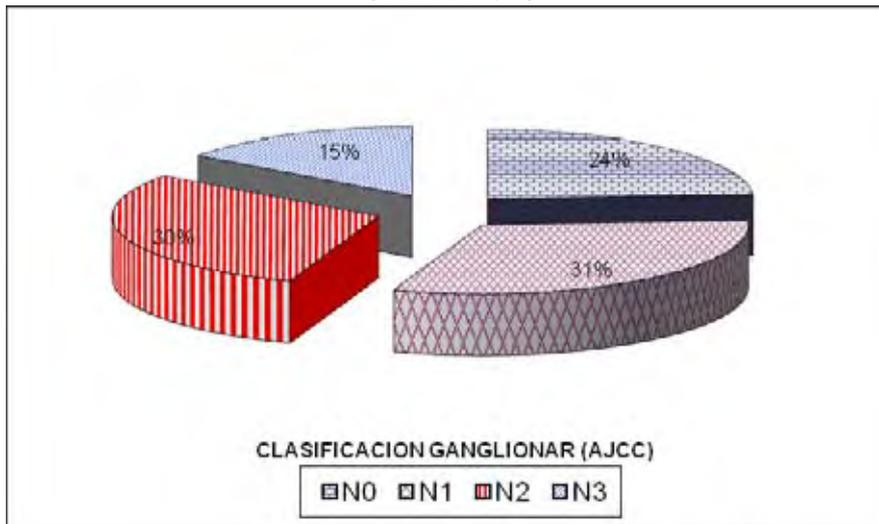
Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Grafica No. 5



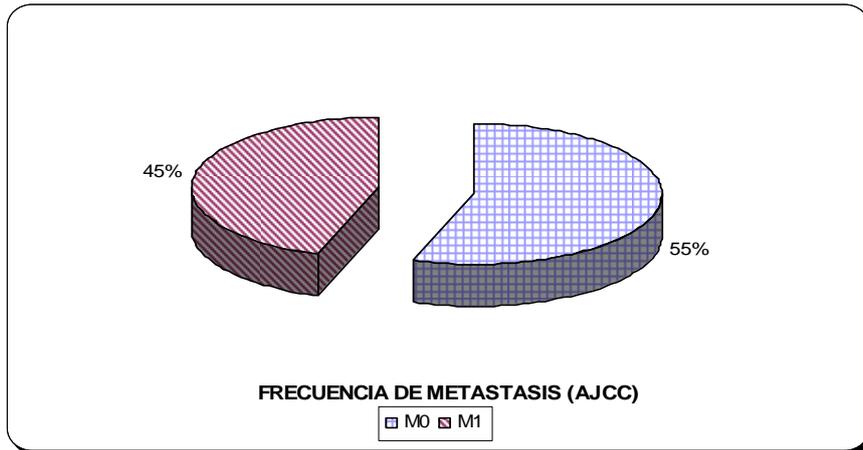
Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Grafica No. 6

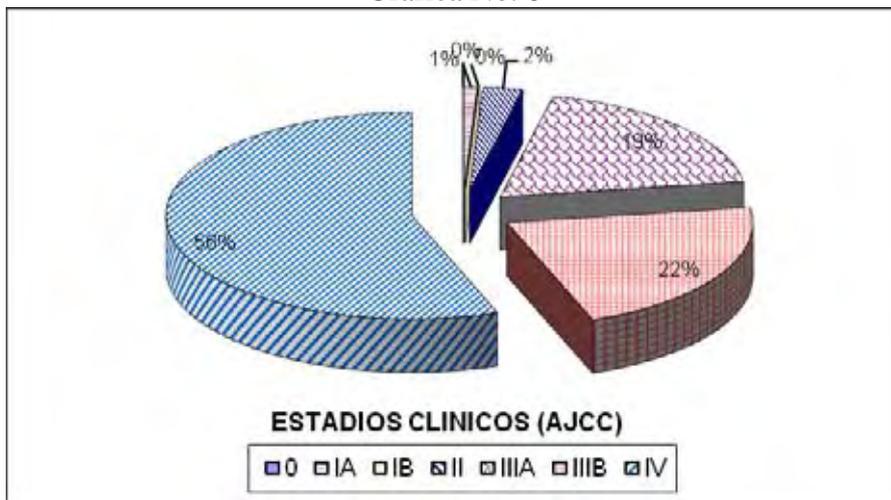


Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

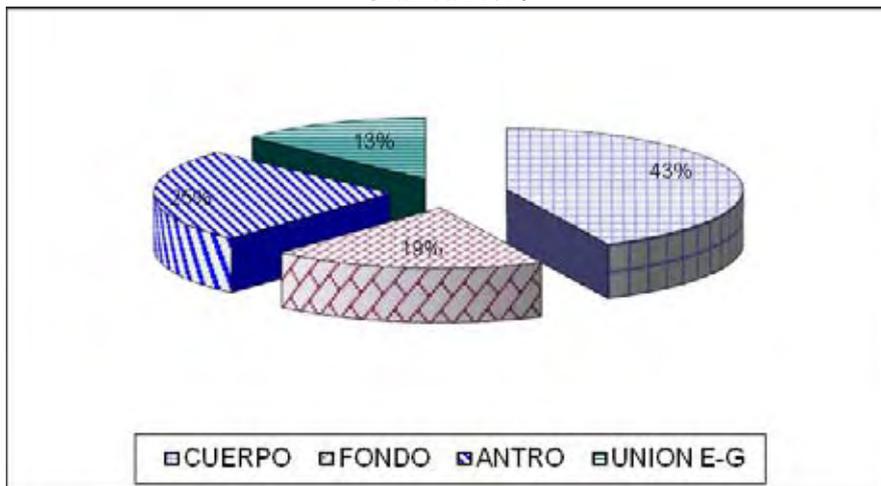
Grafica No. 7



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología
 Grafica No. 8



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología
 Grafica No. 9

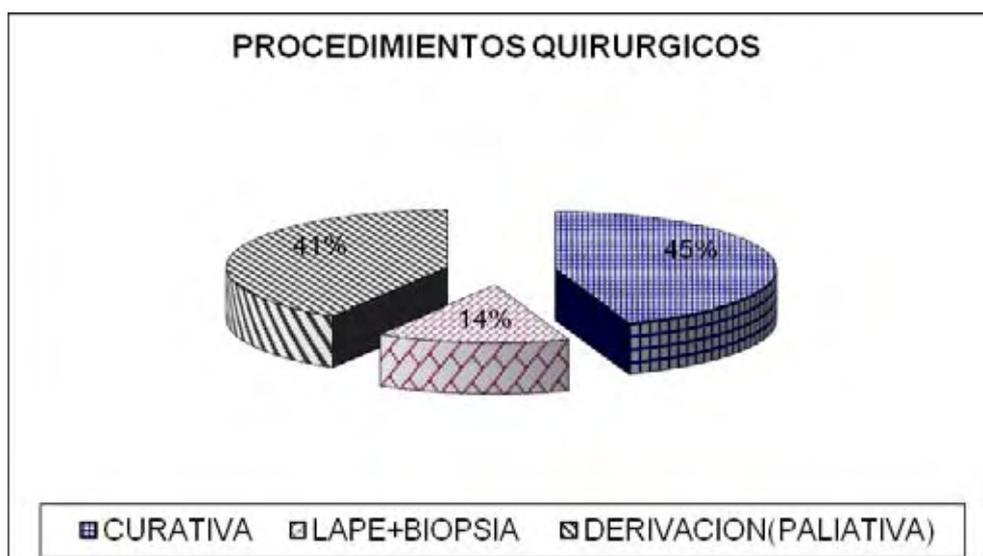


Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

De los pacientes que se han intervenido con intento curativo, con la clasificación de TNM propuesto por la AJCC en el 2002 encontramos que el 57% de los casos o sea 67 pacientes se encuentra clasificado como T4, lo que contrasta con únicamente 6.6% para 8 pacientes con T1, y es importante que prácticamente el 83% de nuestros pacientes están clasificados como con invasión mas allá de la muscular. Únicamente el 15% de los pacientes con ganglios metastáticos presentaron mas de 15 ganglios o sea fueron clasificados como N3. Encontramos 54 pacientes que representan un 55% sin enfermedad metastásica. Se muestra la clasificación por estadios clínicos misma que se ha separado para mostrar los casos que se han sometido a cirugía con intento curativo, para poder hacer inferencia sobre la evolución de estos pacientes; donde consta que la mayoría de los casos corresponden a estadios localmente avanzados con un 34% en estadio clínico IIIA, 35% en estadio IIIB y un 23% en estadio clínico IV. Determinamos en esta revisión que se nos ha reportado de parte del departamento de patología quirúrgica un promedio de 14 ganglios por pieza operatoria con un máximo de 33 y un mínimo de 3. El 43% de las neoplasias se localizaron en el cuerpo, seguidos por un 25% en el antro y un 13% de los casos se presentaron en la unión esofagogastrica.

El grado de diferenciación fue ubicado predominantemente en moderadamente o poco diferenciado en un 94% de los casos.

Grafica No.10



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

III. DATOS EN RELACION AL TRATAMIENTO QUIRURGICO		
	No.	PORCENTAJE (%)
TIPO DE GASTRECTOMIA REALIZADA	54	45
DISTAL	40	74.1
PROXIMAL	2	23.7
TOTAL	12	22.2
RECONSTRUCCION GASTRO YEYUNO ANASTOMOSIS		
OMEGA DE BRAUN	34	63.4
Y DE ROUX	20	36.6
RESECCIÓN MULTIORGANICA		
COLON	6	
BAZO	4	
PANCREAS	3	
PROCEDIMIENTOS PALIATIVOS	50	41
YEYUNOSTOMIA	14	28.1
GASTROSTOMIA	9	18.1
GASTROYEYUNOANASTOMOSIS	27	53.8
COMPLICACIONES		
INFECCION HERIDA	10	18.5
HEMODINAMICAS	8	14.8
SHOCK	6	11.1
DEHISCENCIA HERIDA	5	9.2
PULMONARES	5	9.2
EVISCERACION	3	5.5
FISTULA ENTEROCUTANEA	3	5.5
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE		
QUIMIOTERAPIA	29	23.9
RADIOTERAPIA	13	10.7
AMBOS	0	
TRATAMIENTO ADYUVANTE		
QUIMIOTERAPIA	14	11.5
RADIOTERAPIA	7	5.7
AMBOS	4	0.1

Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Grafica No. 11



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Grafica No. 12



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

La distribución global de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer gástrico en el periodo de estudio fue realizada con intento curativo en 54 pacientes con un 45%, lo que representa discreta superioridad numérica con respecto a los casos que fueron únicamente tratados con medidas paliativas de primera intención siendo los mismos un total de 50 pacientes o sea el 41% del total; 17 pacientes fueron únicamente laparotomizados con finalidad diagnóstica o estadificadora representando un 14%; 10 pacientes de este grupo fueron sometidos exclusivamente a videolaparoscopia diagnóstica todos ellos encontrados en etapas avanzadas. Los pacientes que resultaron candidatos a cirugías con intento curativo fueron reconstruidos primordialmente con gastro o esofagoyeyunoanastomosis en omega de Braun, misma que se realizó en 34

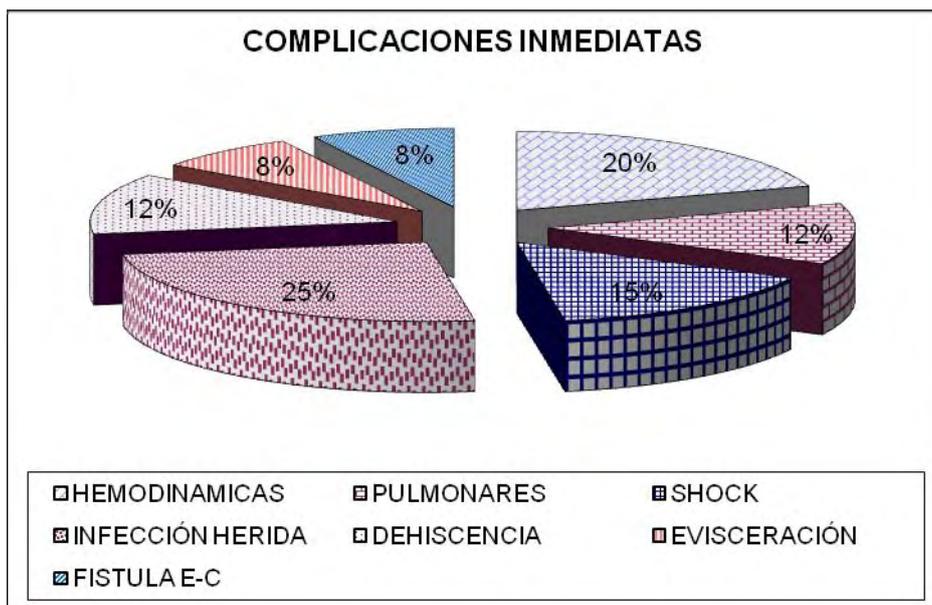
pacientes que representa un 63%, realizándose en un 37%(20 pts.) la reconstrucción por medio del procedimiento con “Y” de Roux. En algunos pacientes fue necesario el someterlos a resecciones que comprometieron múltiples órganos diferentes al estomago siendo los principales el colon, luego el bazo y por ultimo el páncreas en ese orden descendente de frecuencia.

III. SEGUIMIENTO DE PACIENTES SOMETIDOS A RESECCIONES CON INTENTO CURATIVO		
	n	%
FISTULA ENTEROCUTANEA VERSUS PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	3/54	5.5
GASTRECTOMÍA TOTAL	2/3	66.6
GASTRECTOMÍA PROXIMAL	1/3	33.3
ACTIVIDAD TUMORAL		
CON ACTIVIDAD TUMORAL GLOBAL	47/54	87.0
SIN ACTIVIDAD TUMORAL GLOBAL	7/54	12.9
SEGUIMIENTO EN MESES CON ACTIVIDAD TUMORAL		
MAXIMO	42	
MINIMO	1	
MEDIANA	6	
SIN ACTIVIDAD TUMORAL		
MAXIMO	36	
MINIMO	1	
MEDIANA	8	
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	29	23.9
QUIMIOTERAPIA		
VIVOS SIN AT*	2	
RADIOTERAPIA	13	10.7
VIVOS SIN AT	0	
TRATAMIENTO ADYUVANTE		
QUIMIOTERAPIA	14	11.5
VIVOS SIN AT	1	
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	29	23.9
QUIMIOTERAPIA		
VIVOS SIN AT*	2	
RADIOTERAPIA	13	10.7
VIVOS SIN AT	0	
TRATAMIENTO ADYUVANTE		
QUIMIOTERAPIA	14	11.5
VIVOS SIN AT	1	
RADIOTERAPIA	7	5.7
VIVOS SIN AT	0	
RADIOTERAPIA/QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	4	0.1
VIVOS SIN AT	0	0

*AT= Actividad tumoral.

Fuente: Expedientes clínicos archivo de la unidad de oncología.

Grafica No. 13



Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Las complicaciones del grupo de pacientes sometidos a tratamiento con intento curativo fueron principalmente infección de herida operatoria en 10 pacientes para un 18.5%, luego hemodinámicas en 8 pacientes, shock en 6 pacientes, dehiscencia y pulmonares en 5 pacientes y evisceración y fistula entero cutánea se presentaron en tres pacientes cada una para un 5.5% con respecto al total del grupo de cirugía curativa.

Con respecto a la neoadyuvancia 14 pacientes fueron sometidos a quimioterapia y 7 a radioterapia siendo en 4 de ellos que se utilizo en forma concomitante. La terapia adyuvante fue administrada a 29 pacientes por medio de quimioterapia y en 13 de ellos con radioterapia.

El seguimiento de los pacientes sin actividad tumoral se encuentra con rangos mínimo de 1 mes y máximo de 36 meses; el promedio del mismo es de 8 meses. Durante el seguimiento se evidencio la presencia de actividad tumoral en promedio a 6 meses siendo el máximo de seguimiento 42 meses y el mínimo 1 mes.

**IV. ANALISIS ESTADISTICO DE MORTALIDAD POR MODELO
MULTIVARIADO DE REGRESION COX EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRATAMIENTO QUIRURGICO CURATIVO**

CAUSA	<i>n</i>	<i>Fallecidos</i>	X^2	Valor p	IC 95%
TIPO CIRUGIA	54	44	0.004	0.9310	
SUBTOTAL	20	33			0.75-1.38
TOTAL	12	9			0.99-1.90
PROXIMAL	2	2			0.70-0.98
EDAD			0.88	0.3235	
SITIO DEL TUMOR			6.29	0.0482	
CUERPO	9				0.41-0.89
FONDO	17				0.38-0.65
ANTRO	29				0.51-1.16
INVASION A PARED			29.13	<0.0001	
pT1-pT2	22	19			0.76-2.06
pT3-pT4	32	32			1.61-3.33
EXTENSION DE CIRUGIA			6.32	0.0529	
A COLON, BAZO, PANCREAS	10	10			1.06-2.05
METASTASIS A GANGLIOS LINFATICOS	41	36	90.90	<0.0001	
≤25% GANGLIOS LINFATICOS METASTASICOS POSITIVOS	29	28			1.20-2.80
≥25% GANGLIOS LINTATICOS METASTASICOS POSITIVOS	12	12			2.19-4.30
MARGENES QUIRURGICOS POSITIVOS	4/54	4	0.84	0.4000	0.76-2.45

X^2 =Chi cuadrada, IC= Intervalo de confianza

Fuente: Expedientes clínicos del archivo de la unidad de oncología

Los grupos de la cirugía fueron similares en varias características. Sin embargo, resección multiorganica se realizó con mayor frecuencia en el grupo de gastrectomía total que en el grupo de subtotal.

El promedio global de mortalidad se ubico en 5.45 meses; el total muertes reportadas fueron 82 y 38 correspondieron al grupo de subtotal y 44 para el grupo de gastrectomía total.

Como era de esperarse, el sitio del tumor, invasión de pared, la extensión de la cirugía, y la relativa frecuencia de metástasis de ganglios linfáticos se encontraron con un impacto significativo en la sobrevida. En particular, los tumores localizados en el

antro parecen tener un pronóstico desfavorable en comparación con los demás. Los tumores en etapas pT3 o pT4 con riesgo superior a los pT2. Una extensión de la cirugía comprendiendo resecciones colónicas, de bazo y páncreas se asoció con peor pronóstico con una relación estadísticamente significativa con respecto a un procedimiento estándar. Los pacientes con una frecuencia relativa de los ganglios linfáticos positivos $\leq 25\%$ había una diferencia estadísticamente significativa de peor pronóstico que los pacientes con ganglios negativos. El pronóstico se hizo aún peor cuando la frecuencia relativa de los ganglios encontrados superó el 25%.

Se aplicó la prueba de equivalencia ($z=2.68$) concluyendo que los dos procedimientos quirúrgicos, tanto la gastrectomía total como la subtotal pueden ser considerados equivalentes en términos de 5 años de probabilidad de supervivencia. La ventaja pronóstica de ambos procedimientos no mostró diferencia significativa estadística.

Interacción mortalidad/sitio de tumor no mostró diferencias estadísticamente significativas. La proporción de tasa de riesgo se aplicó a los resultados de ambos procedimientos, misma que indica que ambos tuvieron efectos similares sobre la supervivencia.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico aunque se ha reportado en las últimas décadas en descenso en algunos países por razones ya mencionadas con anterioridad; en nuestro país, continúa siendo un motivo de consulta frecuente en los pacientes que acuden a esta unidad especializada en el manejo del cáncer, y si bien es cierto que el personal médico y paramédico de este hospital se encuentra capacitado para el manejo adecuado de estos pacientes, esto no siempre es posible realizarlo, pues las terapéuticas actuales consideradas estándar en la actualidad no ofrecen precisamente resultados muy alentadores, tal y como lo muestran reportes internacionales, situación que se confirma en esta revisión con datos de nuestro hospital.

Dentro de los datos clínicos y epidemiológicos aquí presentados todos son muy similares a lo reportado en la literatura; probablemente merezca especial mención la presencia del antecedente en algunos de nuestros pacientes del consumo de agua de pozo, lo cual ya se ha relacionado en otras revisiones con el cáncer gástrico.

No está demás mencionar que nuestros casos en su mayoría fueron localmente avanzados y por ende con condiciones nutricionales precarias, por los periodos crónicos de enfermedad, por lo que al ser candidatos a manejo quirúrgico, se han tratado de manejar algunos con alimentación incluso parenteral, sin embargo no es posible siempre llevarlos a condiciones ideales, que favorezcan la mejor respuesta a los tratamientos que se han realizado.

Como en todos los estudios de este tipo, la principal dificultad para la adecuada realización de estos estudios ha sido el gran subregistro que encontramos, pues al no contar con un expediente electrónico respaldado; la mayoría de los mismos se encuentran muy deteriorados y muchas veces incompletos.

La revisión de piezas quirúrgicas por la unidad de patología quirúrgica también enfrenta dificultades técnicas pues al momento de realizar el conteo y clasificación ganglionar no cuentan con los recursos mínimos para el efecto, por lo que creemos que existe subregistro en este rubro, en algunos de los casos los reportes no contienen todos

lo datos requeridos lo cual ha sido atribuido en buena parte a la transcripción inadecuada de los mismos.

En algunos de los pacientes principalmente entre los años 2002. 2003 y 2004 se realizaron en el servicio videolaparoscopias con finalidad diagnostica, la gran mayoría de ellas fue reportada con carcinomatosis y representan un grupo de pacientes que fueron enviados a quimioterapia y no acudieron.

Como ya se menciona con anterioridad no consta en todos los reportes de patología el compromiso o no de los márgenes quirúrgicos, sin embargo en los que se reporto, fue la gastrectomía subtotal la más frecuentemente relacionada con márgenes positivos.

CONCLUSIÓN:

El cáncer gástrico continua siendo una patología en ascenso constante en nuestra población y los resultados aquí presentados muestran la experiencia de una sola institución con el principal objetivo de conocer las principales características y manejos que se les ha brindado en la unidad de Oncología de este hospital, siendo lo mas importante fortalecer nuestros conocimientos, con la inquietud de actualizarlos constantemente y así brindar un manejo optimo a estos pacientes.

Como pudimos observar el tiempo de evolución de nuestros pacientes es relativamente prolongado, y sus condiciones nutricionales no son las ideales para responder a los procedimientos que se planean con cada uno, mientras en nuestro medio no se fortalezca la detección temprana del cáncer gástrico, seguiremos enfrentando esta tendencia, por lo que la actitud debe ser propositiva en el sentido de nuevas técnicas y protocolos de manejo para esta patología.

El seguimiento de nuestros pacientes presenta dificultades considerables ya que por razones que no se pueden establecer los pacientes luego de la cirugía o envió a neoadyuvancia con quimioterapia o radioterapia ya no acuden a la consulta, lo que hace muy difícil el conocer la evolución de muchos de ellos; a pesar de esto la mortalidad como poder ver es alta y consideramos que es necesario probablemente fortalecer el papel de las encargadas de trabajo social para la localización y seguimiento de los casos.

No hemos encontrado en los expedientes de los pacientes evolución y seguimiento por parte del servicio de psicología de nuestra unidad lo que también puede ser factor condicionante de la falta de apego al tratamiento por parte del paciente, siendo que hemos notado en la practica clínica que los pacientes cursan con periodos de depresión importantes y en algunas ocasiones no cuentan con un núcleo familiar conformado que los respalde al enfrentar esta patología.

La subestadificación de los casos sigue siendo un problema como se ha reportado en muchas revisiones, siendo importante destacar que podría considerarse a futuro darle mas importancia a la laparoscopia diagnostica con propósitos de estadificación y así evitar la realización de laparotomías innecesarias que fueron un alto porcentaje en esta revisión; casos en los cuales los estudios tomográficos y

endoscópicos orientaron a la reseccabilidad de las lesiones sin embargo esto no fue factible al momento de realizar la exploración.

Aun no es posible establecer con claridad si existe o no un verdadero impacto de la neoadyuvancia con quimioterapia sin embargo consideramos prudente que se realicen estudios dirigidos a este aspecto, aunque todo orienta a que los niveles de respuesta son muy pobres y no se encuentran diferencias importantes en función de supervivencia libre de enfermedad y global, así como tampoco sobre la recurrencia.

Como se habrá repetido en múltiples ocasiones, lo más importante en estos casos es la detección temprana, pues es en estos pacientes que los tratamientos han demostrado tener resultados alentadores. Aunque no se han instituido pruebas de screening para cáncer gástrico, creemos que se debe descartar que se trate de un proceso neoplásico en pacientes con sintomatología de epigastralgia, hematemesis y/o melena, así como pérdida de peso que hayan sido refractarios a tratamiento médico convencional para enfermedad péptica; en este sentido la endoscopia sigue siendo el bastión de diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baba H, Maehara Y, et al. Effect of lymph-node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric carcinoma. *Surgery*. 1995;165-169.
2. Bassotti G, Chiarinelli ML, Germani U, Chiarioni G, Morelli A. Effect of some surgical operations on some bowel motility in humans. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21(3):211-6.
3. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol* 2005; 3:489-511.
4. Bunt AM, Hogendoorn PC, van de Velde CJ, Bruijn JA, Hermans J. Lymph-node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2309-2316.
5. Calvo A, Pruyas M, Nilñsen E, Verdugo P: Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos, período 1996-2000. *Rev Med Chi* 2001; 129:749-755.
6. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society. <http://www.cancer.org>
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: *J Chronic Dis* 1987;40: 373-383.
8. Coburn, N. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patient. *Annals of surgical oncology*. 2008. 15(2):500-507.
9. Cowles RA, Mulholland MW. Surgical management of peptic ulcer disease in the helicobacter era-management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11: 2-8.
10. Diaz de Liaño A. Surgical treatment of recurrent gastric cancer. *International and Japanese gastric cancer association* 2008. 11: 10-14.
11. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC CancerBase No. 5, versión 2.0.
12. Filozof D, González C, Sereday M et al. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*. 2001;2:99-106.
13. Fuchs KH, Thiede A, Engemann R, Deltz E, Stremme O, Hamelmann H. Reconstruction after total gastrectomy. *World J Surg* 1995;19(5):698-705. discussion
14. Hao XS, Li Q, Yin J. The application of FJI and its comparison with different alimentary reconstructions. *Chin-Germ J Clin Oncol* 2002;1(3):79-81.
15. Heil TH, Etzrodt H, Mattes P, Peros G, Herfarth G. Gastrectomy with and without duodenal transit. *Scand J Gastroenterol* 1981;16(suppl. 67):83-7.
16. Kono K, Iizuka H, Sekikawa T, et al. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. *Am J Surg* 2003;185(2):150-4.
17. Kyung Sook Shin, MD et al Three-dimensional MDCT Gastrography Compared With Axial CT for Detection early gastric cancer. *J Comput Assist tomogr* 2008. 5: 741-751.
18. Lawrence Jr W. Gastrectomy: what is preferred technique? *J Surg Onc* 1996;63:215-20.
19. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004;91:528-39.
20. Liedman B, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Long-term beneficial effects of a gastric reservoir on weight control after total gastrectomy. *Br J Surg* 1998;85:542-7.
21. Martin RC II, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer. *Ann Surg* 2002;236:159-165.
22. Myon Bae J. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *International and Japanese gastric cancer association*. 2008. 11: 23-32.

23. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nippon Geka* 1984;85(9):1001–5.
24. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación de las Américas, 1999-2000. *Boletín Epidemiológico*, 2000; vol.21, No.4.
25. Pan Y et al Jejunal continuity and duodenal passage after total gastrectomy: A retrospective study of 704 patients. *Journal of cancer surgery*. 2008. 34: 17-22
26. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
27. Parkin D, Whelan S, Ferlay J et al. eds. *Cancer incidence in five continents. Vol VIII. IARC Scientific Publications No. 155*, Lyon: IARC Press, 2002.
28. Quintero Beulo, G. et al cáncer gástrico experiencia del servicio de oncología del Hospital General de México. *GAMO*. 2004 3: 26:67.
29. Reid M MD, Justin B. et al. Epidemiology of surgically treated Cancer in the United States, 1988-2000. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2003. 7: 879-883.
30. Ringash J MD Locoregional control remains a critical issue in gastric cancer. *International and Japanese gastric cancer association*. 2008.11:64-65.
31. Roder D et al The epidemiology of gastric cancer. *International and Japanese gastric cancer association* 2002. 5: 5-11.
32. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1075–1079.
33. Schwarz A, Bu'chler M, Usinger K, et al. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: Prospective randomized clinical study. *World J Surg* 1996;20:60–6.
34. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Gastrectomy circumstances that influence early postoperative outcome. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1742–1746.
35. Smith B MD Gastric Ca: Reduction of perioperative mortality by avoidance of nontherapeutic laparotomy. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2007. 11: 127-132.
36. Svedlund J, MD Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: Controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg* 1997;21:422–33.
37. Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L. Long-term consequences of gastrectomy for patients' quality of life: the impact of reconstructive techniques. *Am J Gastroenterol* 1999;94:438–45.
38. United Nations, Statistics Division: *Methods and Classifications*. <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>.
39. Vassallo JA, Barrios E. *Atlas de mortalidad por cáncer en Uruguay, comparación de dos quinquenios: 1994-1998 y 1999-2003*. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, Montevideo-Uruguay, 2005.
40. WHO mortality database. <http://www-dep.iarc.fr>.