



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA.

LINFADENECTOMIA EXTENDIDA EN CANCER
GASTRICO COMO FACTOR PRONOSTICO
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO ONCOLOGO

P R E S E N T A

DR. AGUSTIN ULISES RAMIREZ MAGAÑA

ASESOR . Dr. Rafael Medrano Guzmán



México, D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA.

LINFADENECTOMIA EXTENDIDA EN CANCER
GASTRICO COMO FACTOR PRONOSTICO

T E S I S

Dr. Ramírez Magaña Agustín Ulises.

Médico Residente de tercer año de Cirugía Oncológica
Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de oncología

Matrícula: 99272151.

Dir. Reunión de becal No 56 Frac Jesús Romero flores CP 58120.

Tel.cel. 644 12 41 837.

Correo electrónico: ulisty3@yahoo.com

México, DF.

ASESOR CLINICO:

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Medico adscrito al servicio de Sarcomas y Tumores de Tubo digestivo

UMAE Hospital de Oncologia CMN SXXI IMSS.

Matricula : 10299688

Tel: 56276960

Correo electronico: Rafael.medrano66@prodigy.net.mx

México, DF.

FOLIO: R-2011-3602-5

TITULO

LINFADENECTOMIA EXTENDIDA EN CANCER GASTRICO
COMO FACTOR PRONÓSTICO

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS Por su infinito amor, misericordia y fe que representa.....

A MIS PADRES Y FAMILIA Las primeras personas en la vida, cimientos en toda mi educación y valores, su amor ha sido uno de mis pilares más sólidos, que sin su apoyo esta meta no habría podido cumplirse.....

A MI ESPOSA Que siempre creyó en mi y me apoyo incondicionalmente y que me enseñó con humildad, valor, y amor a emprender esta carrera.....

A MI SEGUNDA MADRE. Que me guió y oriento como ejemplo de mi vocación y que me dio el regalo mas grande de la vida.....

A MIS AMIGOS Juntos hemos transitado los mismos caminos, con diferente destino, pero en la misma senda. Que es el bienestar de nuestros pacientes gracias por todo....

A MIS MAESTROS Por las experiencias y consejos, que me han forjado como cirujano Oncólogo por que donde yo brille ustedes resplandecerán

Alumno:

Dr: Agustín Ulises Ramírez Magaña Médico

Residente de tercer año de Cirugía Oncológica

Asesor Clínico:

Dr Rafael Medrano Guzmán.

Medico adscrito al servicio de Sarcomas y Tumores de Tubo digestivo

Dr: Sergio Torres Vargas

Jefe Sarcomas y Tumores del Tubo digestivo

Dr José Francisco Gallegos Hernández

Profesor titular del curso cirugía Oncológica

Dr: Gabriel Gonzales Ávila.

Director de educación e investigación en salud CMN SXXI HO



III. REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

DELEGACIÓN: 3 SUROESTE

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HO CMN SIGLO XXI

AUTOR

APELLIDO PATERNO: RAMIREZ

MATERNO: MAGAÑA. NOMBRE: AGUSTIN

ULISES

MATRICULA: 99272151

ESPECIALIDAD: CIRUGIA ONCOLOGICA

ASESOR

APELLIDO PATERNO: MEDRANO

MATERNO: GUZMAN

NOMBRE: RAFAEL

MATRICULA: 10299688

ESPECIALIDAD: CIRUGIA ONCOLOGICA

GRADUACIÓN: FEBRERO 2011

No. REGISTRO: R-2011-3602-5

1.-Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno	Ramírez
Apellido materno	Magaña
Nombre	Agustín Ulises
Teléfono	01 443 3271197 01 443 3212890
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Posgrado Facultad de medicina
Carrera	Cirugía Oncológica
Número de cuenta	508220865
2.-Datos del asesor	
Apellido paterno	Medrano
Apellido materno	Guzmán
Nombre	Rafael
3.-Datos de la tesis	
Título	Linfadenectomía extendida en cáncer gástrico como factor pronostico
Año	2011

INDICE

Agradecimientos	
Índice	1
Resumen.	2
Antecedentes	3
Planteamiento del problema.	13
Justificación.	14
Hipótesis	15
Objetivo general.	16
Objetivos específicos.	16
Material y métodos.	17
Aspectos éticos	29
Recursos	30
Cronograma.	31
Resultados.	32
Discusión.	34
Conclusiones.	37
Anexos.	38
Referencias.	47
	10

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico ocupa el decimo lugar en frecuencia a nivel mundial, y la segunda causa de muerte por cáncer en México. el diagnóstico en etapas clínicas avanzadas es casi una constante, representando el 88% de los casos estudiados en México, los factores pronósticos más importantes es el estado ganglionar por lo que la extensión de la disección ganglionar es aun controversial mientras que en el Oriente y países del este la disección linfática extendida D2 representa el estándar en el manejo. Adjudicando mejoras en el PLE y SG. En comparación a la D1. No obstante dichas afirmaciones son controversiales en otros países.

Material y métodos: Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico confirmado por RHP en el periodo comprendido entre 1 de enero del 1999 al 30 de septiembre del 2005, Para la estadística descriptiva se utilizó número y porcentaje en variables discretas y media y desviación estándar en variables continuas. Para determinar que variables explicaban efectos sobre el periodo libre de enfermedad y la sobrevida en general se utilizó un análisis de regresión múltiple stepwise, donde se incluyeron las variables con un valor eigen superior a 1

Resultados: Se incluyeron 191 pacientes de ellos 100 (52.4%) son del sexo masculino y 91 (47.6%) del femenino. La edad fue de 62.1 ± 12.5 El tipo de tumor predominante fue intestinal en 78 (40.8%) El promedio de ganglios totales extirpados fue de 25.3 ± 12.6 , la media de ganglios metastásicos fue de 7.5 ± 5.9 Se sometieron a GT 77 (40.3%) y GST 114 (59.7%). El porcentaje de Disección linfática 9.1% D0, D1 48.9% y 42% D2. y la sobrevida global en D0 es del 0% D1 23% D2 48%

Conclusiones: El número de ganglios resecados y por lo tanto la linfadenectomía extendida si impacta en la SG y PLE en comparación a la D1 y cuya mortalidad postoperatoria fue similar en ambos grupos,

Palabras clave : Cáncer gástrico, linfadenectomía extendida, factor pronóstico

ANTECEDENTES

El cáncer gástrico ocupa el decimo lugar en frecuencia a nivel mundial, y la segunda causa de muerte por cáncer, en México es una de las neoplasias malignas mas importantes por su frecuencia y mortalidad, se ha establecido que ocurren 10 casos por cada 100,000 personas y representa el 9% de las muertes por cáncer Las curvas en el tiempo muestran que su frecuencia y mortalidad aumentan de igual manera el diagnostico en etapas clínicas avanzadas es casi una constante, representando el 88% de los casos estudiados en México⁽¹⁾

Su frecuencia aumenta conforme a la edad, pero en mujeres lo hace de manera más notoria a partir del grupo de edad de 40 a 44años y en el hombre en el grupo de 50 a 44años es así que en la actualidad existe tendencia a incrementar su frecuencia en su extremo proximal del estomago.

Se ha determinado que Inmigrantes chinos y japoneses americanos tienen mayor riesgo de cáncer gástrico que los norteamericanos, de igual manera en japoneses americanos se observó disminución de riesgo en cada generación residente de EU, no así en la población hispanoamericana cuyos estudios sugieren que la diferencia en el riesgo se encuentra en los hábitos dietéticos y el estilo de vida⁽²⁾

No se conocen las causas específicas, pero sus características macroscópicas, histológicas citológicas, ultraestructurales o moleculares sirven como indicadores de su agresividad biológica, así mismo, los factores ambientales que ejercen su efecto en el paciente a estos factores que de manera individual o en conjunto que repercuten en el resultado final que pueden significar la curación o la muerte del paciente se les conoce como factores pronostico, los que pretenden ser un reflejo del comportamiento biológico del tumor

Entre los factores ambientales estudiados el Dr. Fontana encontró que los pacientes con nivel socioeconómico bajo tienden a presentar al momento de su diagnóstico etapas clínicas avanzadas o metastásicas o bien independientemente del estadio, esta se relaciona con un mayor número de comorbilidades que empobrecen la posibilidad de brindar un tratamiento más agresivo.⁽³⁾

El cáncer gástrico es más frecuente en determinados grupos laborales, tal es el caso de los mineros del carbón por lo que se ha sugerido que el benzopireno derivado del carbón puede ser un importante carcinógeno, así demostrado por Ashley⁽⁴⁾ Por otro lado, la exposición al tabaco se asocio con un riesgo 2 veces mayor de presentar displasia gástrica, mismo efecto que se ha reproducido en estudios de cultivo de mucosa gástrica colocada bajo el efecto del humo concentrado del cigarro.

En relación a la edad como factor pronóstico ya se ha determinado que esta no juega un papel importante al respecto así fue demostrado por Eigo Otsuji en 2005 tras realizar en 268 pacientes linfadenectomía extendida D2 considerando a dos grupos de edad mayores de 70 años y menores de esta edad y no encontró, no encontró diferencias significativas e incluso no se modificó la tendencia de morbilidad.⁽⁵⁾

Los factores dietéticos han sido multicitados en la literatura, la ingestión de sal y alimentos preservados en sal causan gastritis, y aumenta el efecto carcinógeno del *N*-metil-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidina destruyendo la barrera de la mucosa, además induce cambios proliferativos e incrementa el riesgo de infección por *H pylori* Por su parte, las frutas y vegetales ricos en carotenoides, vitamina C, folato y fitoquímicos actúan como antioxidantes y bloqueadores de los radicales libres además de Inhibir la infección por *H pylori* tiene un efecto protector en la carcinogénesis.⁽⁶⁾

En un análisis retrospectivo el que se revisaron 14 estudios clínicos, se comparo la ingesta alta y baja de cítricos, con variaciones de acuerdo a cada país, y se observó un 28% de reducción de cáncer en individuos con alta ingesta de cítricos en la dieta ⁽⁷⁾

En cuanto al papel que juegan las infecciones por *H pylori*. En especial aquellas cepas con el gen *cagA* y su asociación con neoplasias en el cuerpo gástrico se ha relacionado con la formación de gastritis crónica atrófica debido a un medio de baja acidez lo que incrementa la incidencia de metaplasia y displasia. Dicha infección se presenta en 50% de la población general, aproximadamente 5% de estos desarrollará cáncer gástrico

El Dr Takahashi M, al analizar a 1228 pacientes con serología positiva para *H pylori* demostró un incremento de riesgo de Ca de cuerpo Gástrico de 5.6 veces. y que además un 65 a 80% de casos de Ca de cuerpo gástrico se atribuyen a infección por *H pylori*.⁽⁸⁾

La asociación entre el grupo sanguíneo y cáncer gástrico se conoce desde hace mas de 30 años tras el trabajo original de Aird lo que aumenta el riesgo de cáncer en un 20% Por otra parte la anemia perniciosa y aclorhidria condición favorecedora de aparición de cáncer gástrico también es mas frecuente en pacientes con Grupo sanguíneo A ⁽⁹⁾

Se ha postulado que los factores genéticos están involucrados en el desarrollo de lesiones neoplasicas en el tubo digestivo Videback y Mosbeck estudiaron 3.244 familias de pacientes con cáncer gástrico y determino que el cáncer gástrico hereditario representa 1 a 3 % de casos de Ca gástrico, se considera como una enfermedad autosómica dominante debida a la mutación en líneas germinales en el gen de la E-cadherina (CDH1) en 40% de cáncer familiar. En donde el riesgo de padecer cáncer gástrico es el doble que la población general. Otros síndromes

hereditarios son: Síndrome de Lynch y el Síndrome de Peutz-Jeghers asociados al Ca gástrico hereditario ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Yosuke en el 2000 realiza una revisión retrospectiva, 504 pacientes en donde, analiza el tipo histológico como factor pronóstico de progresión y supervivencia del carcinoma gástrico. Dividiendo los tumores en bien y pobremente diferenciados. En donde concluye que el tipo histológico es importante para el abordaje de la progresión tumoral de pacientes con cáncer gástrico, los tipos histológicos divididos en bien y pobremente diferenciados son un factor determinante en la evolución clínica de la enfermedad. ⁽¹²⁾

También importante señalar que aspecto microscópico .descrito por Lauren tiene una relación directa con la sobrevida siendo menor en pacientes con cáncer tipo difuso aproximadamente 11.3 m en relación al tipo Intestinal 20.4 m ⁽¹³⁾ y en relación a sus características Macroscópicas han sido estudiadas y clasificadas por Borrmann el cual representa una valor directa y valioso en la sobrevida de los pacientes así tenemos que el Borrmann I tiene una sobrevida superior en relación al Borrmann IV.

El cáncer gástrico temprano ha sido definido como aquel cuya infiltración está limitada a la mucosa o submucosa, independiente de su extensión en superficie y de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares. Y representa menos de 8% de de los casos de nuestra población a diferencia del localmente avanzado que ocupa la mayor proporción de casos nuevos diagnosticados. ⁽¹⁴⁾

La disfagia, pérdida de peso y masa palpable son factores pronósticos mayores independientes negativos para SV en cáncer gástrico. El Dr Stephens en un estudio prospectivo de 3226 pacientes observo que en 7% de pacientes con disfagia 11%, masa palpable y 13.5% pérdida de peso tenían una sobrevida a 5años por otra parte la hemorragia GI, vómito, duración de síntomas no parece tener impacto pronóstico en la sobrevida. ⁽¹⁵⁾

Desde la primera descripción de la gastrectomía total en 1897 por Since Carl Schlatter para el cáncer gástrico temprano la gastrectomía es el único tratamiento potencialmente curativo siempre y cuando se realice una resección R0,⁽¹⁶⁾ de igual forma en pacientes con carcinoma gástrico la disección ganglionar en conjunto a la gastrectomía ha reportado un importante incremento en la sobrevida ⁽¹⁷⁾

Si bien existe consenso en relación a la distancia que debe existir entre el tumor y el borde de sección, la extensión de la disección ganglionar es aun controversial mientras que en el Oriente y países del este la disección linfática extendida D2 con extirpación de los ganglios de la primera y segunda estación ⁽¹⁸⁾ representa el estándar en el manejo y controversial en otros países.

En 1981 Kajitani y la sociedad de investigación japonesa para cáncer gástrico (JSRGC) estandarizo que la resección gástrica debería incluir una linfadenectomía extendida en acorde a las reglas basadas en la localización y drenaje regional linfático ⁽¹⁹⁾

Grandes estudios retrospectivos realizados sobre todo en Japón en donde se realiza disección linfática extendida D2 reportaron un impacto positivo en la sobrevida a 5 años de 41% en comparación a la D1 con una sobrevida de solo el 23% y de solo el 2% en D0 dichos estudios realizados por el Dr Miwa en 1983 ⁽¹⁸⁾ Dr Murayama et al en 1987 ⁽²⁰⁾ y el del Dr Nakajima and Nishi 1989 ⁽²¹⁾

Algunos centros no japoneses también han reportado ventaja en la sobrevida de los pacientes sometidos a gastrectomía y disección linfática extendida D2 tal es el caso de Smith et al 1991⁽²²⁾ Jaehne et al 1992 ⁽²³⁾ , Siewert et al 1993 ⁽²⁴⁾ , Mendes et al 1994 ⁽²⁵⁾

La Medical Research Council (MRC) dicta que la pancreático-esplenectomía es una parte integral de disección ganglionar extendida para todos los tumores excepto para los tumores localizados en el antro, por lo que es necesario la resección en bloque de ambos órganos

Situación que investigadores occidentales consideran que incrementa la morbilidad y mortalidad y no representan un incremento en la sobrevida de los pacientes, pese a que se han reportado involucro del hilio esplénico en un 15 a 22% en cáncer gástrico Méndez el al 1994⁽²⁶⁾ , Tsubaraya 1995⁽²⁷⁾

En oposición existen estudios clínicos controlados simultáneos en los que afirman que una disección linfática extendida D2 no produce impacto en la sobrevida y tiene mayor mortalidad postoperatoria 10% para D2 y 4% para D1⁽²⁸⁾ en dichos estudios destacan los siguientes:

El Dr A. Cuschieri 1996 en un estudio prospectivo con reporte preliminares y posteriormente en 1999 con el análisis de 400 pacientes sometidos de forma aleatoria a D1 o bien a D2 establece que no existe diferencia significativa en la sobrevida global en ambos grupos y que la disección clásica japonesa D2 no ofrece ventajas sobre la D1 .⁽²⁹⁾

Sasako M 1997 realiza una estudio prospectivo comparando linfadenectomia extendida D2 contra linfadenectomia limitada D1 en 334 pacientes encontrando resultados muy similares a los expuestos por cuschieri observa además un incremento relativo de morbilidad en donde los problemas de carácter respiratorio son los más frecuentes, ⁽³⁰⁾

Bonenkamp JJ. 1999 en un estudio prospectivo a 10 años incluye a 711 pacientes intervenidos de forma aleatoria a D1 o Disección linfática extendida D2, concluye que este ultimo procedimiento no debe ser aplicado de forma rutinaria puesto que no incrementa la sobrevida global de los pacientes. ⁽³¹⁾

Los 3 meta análisis publicados hasta la fecha Mc Culloch P 2004⁽³²⁾ Lustosa SA 2008⁽³³⁾ y Yang SH 2009⁽³⁴⁾, en los que se analiza la disección linfática extendida contra Disección D1 han reportado resultados similares,

La linfadenectomía Extendida también se ha comparado con disección de ganglios para aórticos a la que han denominado disección ganglionar extendida plus y sin resección la posibilidad de afección de metástasis microscópicas a este nivel se ha documentado en un 10 a 23%⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾, dicho estudio comparativo fue realizado por Mitsuro Sasako 2008 y concluye que la resección de los ganglios para aórticos no influye en la tasa de supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico potencialmente curable.⁽³⁷⁾

El estándar en el manejo de cáncer gástrico potencialmente curable en el este de Asia y los estados unidos es realizar gastrectomía con disección linfática extendida D2 sin quimio-radiación post operatoria o bien gastrectomía con D0 o D1 limitada y quimioradiación postoperatoria⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

Dichos estudios encuentran que las tasas a corto plazo de morbilidad y mortalidad hospitalaria son substancialmente mayores en pacientes sometidos a D2.

En la mayoría de los estudios las complicaciones no abdominales destacan como las más frecuentes y dentro de estas las complicaciones respiratorias encabezan la lista encontrándose en promedio del 13% a 18%⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

La mayor mortalidad de la D2 se atribuye al bajo volumen operatorio, y a la falta de experiencia en la disección ganglionar además de la pancreático esplenectomía realizada para tumores localizados en el cuerpo y fondo del estomago⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾ el principio de preservar la cola de páncreas ya había sido demostrada por Maruyama al realizar linfografía y exámenes microscópicos y demostrar que no existen vasos linfáticos en el parénquima del páncreas que provengan directamente del estomago por lo que es factible la remoción completa

de los ganglios localizados a lo largo del borde superior del páncreas preservando así a este último. ⁽⁴⁷⁾

Esto dio origen a la Gastrectomía con preservación de páncreas para lo cual es necesario ligar la arteria esplénica en su nacimiento y extirparla en bloque con los ganglios y tejido graso que lo rodean Furakawa demostró que entre una gastrectomía con pancreatectomía distal y una con preservación de páncreas no existía diferencia en el número de ganglios resecados 4.6 vs 4.1 respectivamente ni en la supervivencia a 5 años 76.5% vs 80% ⁽⁴⁸⁾

A este respecto se ha propuesto que la resección de la cola de páncreas solo se realice si está infiltrada por la neoplasia o bien cuando hay metástasis ganglionar macroscópica Bachmann 2002. ⁽⁴⁹⁾

Csendes et al 2002 en un estudio prospectivo y aleatorizado de pacientes sometidos a gastrectomía total con y sin esplenectomía concluyeron que esta última no es necesaria en los estadios tempranos de la enfermedad, ya que realizarla de forma sistemática aumentaría las complicaciones sépticas postoperatorias sin aumentar la supervivencia de los pacientes ⁽⁵⁰⁾

Kitamura et al también recomienda no realizar la pancreatoesplenectomía de forma sistemática durante la gastrectomía total ya que no proporciona una mejoría en la supervivencia ⁽⁵¹⁾ conclusión similar a la propuesta por el German Gastric Carcinoma Study Group

Hoy en día la maniobra de preservación pancreática de Murayama ha sido aceptada por la mayoría de los autores ⁽⁴⁷⁾

Portanova 2007 encontró que la mortalidad postoperatoria de la gastrectomía con D2 podría disminuir de 10.9 a 2.8% cuando esta operación se realiza en una unidad quirúrgica especializada. A pesar de estos resultados el interés en la

disección linfática extendida no ha disminuido y actualmente se realizan en muchos centros ⁽⁵²⁾

En estudios recientes ⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ la mortalidad postoperatoria de la D2 está alrededor del 3% cifra comparable a las tasas de mortalidad de la disección de D1 de los estudios realizados en Holanda por Bonenkamp y Reino unido Cuschieri ⁽⁵⁶⁾

Se postula que la disección linfática D2 puede ser de beneficio en la sobrevida si se disminuye sus tasas de morbilidad y mortalidad ⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾

Díaz de Liaño, comprueba que tanto el tipo de gastrectomía como el tipo de linfadenectomía D1 o D2 realizada no influye en la calidad de vida de los pacientes por lo que podrían ser validas en los pacientes con cáncer gástrico potencialmente curable, ⁽⁵⁹⁾

En las últimas décadas se ha optado por el análisis de los factores biológicos como factores pronósticos o como medidor de respuesta al tratamiento entre los que figuran, los marcadores tumorales, citogeneticos⁽⁶⁰⁾

El CEA es una proteína de superficie celular altamente glicosilada que se encuentra elevada en el 15-65% de los pacientes con cáncer gástrico. La elevación de Ca 125 puede ser un factor predictor de la presencia de metástasis peritoneales y un factor de mal pronóstico en cáncer gástrico avanzado. Otros marcadores de utilidad en carcinoma gástrico: Ca 19.9, Ca 72, a-fetoproteína. Sin embargo pese a su amplio estudio no se ha podido establecer una Correlación directa como factores pronostico independiente. ⁽⁶¹⁾

En relación a los factores citogeneticos destaca la pérdida de apoptosis espontánea misma que se ha correlacionado con un peor pronóstico en el ca gástrico además de las alteraciones en el gen p53 en ca gástrico que aparece en el 35-50% de los pacientes y se correlaciona con invasión serosa, linfática y un peor pronóstico en la Sobrevida. ⁽⁶²⁾

Existen múltiples estudios que analizan el valor pronóstico de los índices de proliferación celular en cáncer gástrico dichos estudios emplean para analizar la proliferación celular: Citometría de flujo Índice de captación de bromodeoxiuridina Análisis de PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferación Celular) Ki-67, MIB-1 Un análisis exhaustivo de todos ellos demuestra su utilidad como factores pronósticos en ca gástrico y podrán ser utilizados como predictores de respuesta al tratamiento ⁽⁶³⁾ no obstante su replicación ,reproducibilidad y costo en nuestro medio y muchos países latinoamericanos lo dejan fuera de nuestro alcance..

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿ La linfadenectomía extendida D2 tiene mayor impacto en la supervivencia y periodo libre de enfermedad en comparación a la D1 en pacientes con cáncer gástrico tratados en el servicio de sarcomas y tumores del tubo digestivo del HO CMN SXXI ?

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer gástrico es una entidad que en las últimas décadas se ha abordado en estudios retrospectivos en los que se han planteado múltiples interrogantes, entre ellas los beneficios que aporta una disección ganglionar extendida, o como también se ha denominado D2 o extensa además de las complicaciones y demerito que implica dicho procedimiento, esta experiencia es reportada en Japón, Holanda, Reino Unido, y recientemente en Estados Unidos, y en muy pocos países de Latinoamérica entre ellos Perú, dada su frecuencia e incidencia en aumento,

En México pese a que dicha frecuencia también está en aumento, no se ha publicado o reportado, la experiencia en el manejo de cáncer gástrico en pacientes tratados con linfadenectomía extensa, y exponer así el papel que juega este procedimiento como factor pronóstico.

Es por ello que nace la inquietud de exponer nuestra experiencia en pacientes tratados en el hospital centro médico nacional siglo XXI. Y determinar, el periodo libre de enfermedad, recurrencia, y sobrevida global tanto como morbimortalidad partes claves para poder consignar un valor pronóstico a este procedimiento.

Lo que permitirá realizar comparaciones con lo reportado en la literatura y de esta manera seleccionar a aquellos pacientes con factores adversos que requerirán de un manejo multidisciplinario.

HIPOTESIS

El procedimiento de la linfadenectomia extendida D2 incrementa la sobrevida global en comparación a la D1 en los pacientes con cáncer gástrico.

El procedimiento de la linfadenectomia extendida D2 aumenta el periodo libre de enfermedad en comparación a la D1 en los pacientes con cáncer gástrico.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar si el procedimiento de linfadenectomía extendida D2 en cáncer gástrico es un factor pronóstico

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar cuantos pacientes se sometieron a linfadenectomía D1 o D2.
2. Medir la incidencia de recaída y muerte para cada tipo de linfadenectomía
3. Calcular el Periodo libre de enfermedad y Sobrevida global de cada una de las linfadenectomías D1 o D2
4. Comparar entre ambos grupos D1 y D2.
5. Determinar la mortalidad y morbilidad operatoria de los pacientes tratados con linfadenectomía extendida en cáncer gástrico

MATERIAL Y MÉTODOS.

A) TIPO DE ESTUDIO.

Cohorte Histórica.

Tiempo cero. Este será definido a partir del momento en que se sometió al tratamiento quirúrgico que consistirá gastrectomía total o subtotal con D1 o D2

B) UNIVERSO DE TRABAJO : Pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico tratados en el Hospital de oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI" en el periodo del 1 de enero de 1999 al 30 septiembre del 2005

C) TIPO DE MUESTREO: Casos consecutivos.

D) PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA.

Se incluirán todos los pacientes con diagnostico de adenocarcinoma gástrico confirmado por RHP. Mediante revisión de expediente de casos consecutivos que recibieron tratamiento en el hospital de oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de sarcomas y Tumores de tubo digestivo en el periodo determinado del 1 de enero del 1999 al 30 de septiembre del 2005

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1 Pacientes con el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico en un periodo comprendido del 1 de enero de 1999 al 30 septiembre del 2005 y que hayan recibido tratamiento y cuyo seguimiento esta dado en el Hospital de oncología CMN SXXI
- 2 Pacientes con cáncer gástrico sometidos a Gastrectomía total o subtotal y linfadenectomía D0, D1 o D2
- 3 Resección R0 (sin tumor residual microscópico o macroscópico)
- 4 Cualquier género.
- 5 Pacientes mayores de 18 años
- 6 Derechohabientes del IMSS.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- 1 Pacientes con diagnostico de cáncer y segundo primario.
- 2 Pacientes tratados con cirugía gástrica previa al diagnostico de cáncer gástrico.
- 3 Câncer gástrico metastasico
- 4 Tumores localizados en UEG.
- 5 Pacientes tratados con diseccion D3
- 6 Pacientes que hayan recibido adyuvancia con QT
- 7 Pacientes operados en los que se halla dejado enfermedad residual R2 o margenes quirurgicos positivos a câncer

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1 Aquellos pacientes en quienes el diagnostico histológico definitivo no sea Concluyente.
- 2 Falta de corroboración histológica en esta unidad.
- 3 Pacientes en los que el RHP no se especifiquen los niveles o bien estén incompletos para una disección linfática ya sea D1 o D2 de acuerdo a la localización anatómica.
- 3 Pacientes con expediente incompleto .o ilegible
- 4 Pacientes que hayan perdido el seguimiento por perdida de vigencia o cambio de adscripción.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Los grupos ganglionares fueron identificados de acuerdo a las reglas de la sociedad Japonesa de investigación de cáncer gástrico (JRSGC)

GRUPO	LOCALIZACION
1	Para cardial derecho
2	Para cardial izquierdo
3	Curvatura menor
4	Curvatura mayor
5	Supra pilóricos
6	Infrapilóricos
7	Arteria gástrica izquierda
8	Arteria Hepática común
9	Tronco celiaco
10	Hilio esplénico
11	Arteria esplénica
12	Ligamento hepatoduodenal

La disección ganglionar también fue de acuerdo a la (JRSGC) y AJCC 06 (ANEXO 2)

D0 no resección o resección incompleta de la primera estación

D1 Remoción completa de los ganglios de la primera estación.

D2 Remoción completa de los ganglios de la primera y segunda estación

D3 Remoción completa de los ganglios de la primera segunda y tercera estación.

Los grupos ganglionares de acuerdo a la JRSGC a resecar en una disección D2 dependerá de la localización del tumor

LOCALIZACION DEL TUMOR	1ª ESTACION (D1)	2ª ESTACION (D2)
Antro		
Antro cuerpo	3,4,5,6	1,7,8,8,9,12
Cuerpo		
Cuerpo antro	1,3,4,5,6	2*,7,8,9,10*.11,12
Cuerpo fondo		
Fondo		
Fondo cuerpo	1,2,3,4	5,6,7,8,9,10,11,12
Antro cuerpo fondo	1,2,3,4,5,6	7,8,9,10,11,12

*Estos grupos se preservan en caso de gastrectomía subtotal

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- 1) TIPO DE DISECCION GANGLIONAR D1 O D2

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1) RECURRENCIA
- 2) PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
- 3) TIEMPO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.

VARIABLES CONFUSORAS

1) EDAD

2) SEXO

3) ESTADIO CLINICO

4) LOCALIZACION DEL TUMOR

5) TIPO HISTOLOGICO

6) NUMERO DE GANGLIOS RESECADOS

7) NUMERO DE GANGLIOS METASTASICOS

8) TIPO DE GASTRECTOMIA TOTAL O SUBTOTAL.

9) MORTALIDAD OPERATORIA

10) MORBILIDAD

11) CIRUJANO

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	NIVEL DE MEDICION	ESCALA DE MEDICION
Tipo de Disección ganglionar	Independiente	<p>Se consignara como D1 a la disección ganglionar que incluya la resección completa de los relevos ganglionares de la primera estación que dependerá de la localización anatómica del tumor.</p> <p>La diseccion extendida o D2 contemplara la resección completa de los relevos de la segunda estación que dependerá de la localización anatomica del tumor</p> <p>Ver anexo (1)</p>	Categorica Dicotomica	D1 o D2
Edad	Confusora	Periodo de vida en años transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnostico histopatologicoi recabado en el expediente clínico	Continua ordenada	Numero de anos registrado en el expediente

Sexo	Confusora	Características anatómicas-fisiológicas que distinguen a un hombre y una mujer. Corroborado al momento de la exploración física	Categoría dicotómica	Hombre/Mujer
Estadio Clínico	Confusora	Clasificación en estadio clínico de pacientes con adenocarcinoma gástrico según la AJCC 2002 ver anexo (1)	Cualitativa Ordinal	EC IA a EC III
Localización del Tumor	Confusora	Determinación por imagen tomográfica o por endoscopia de la localización anatómica del tumor	Categoría nominal	Antro Antro-Cuerpo Cuerpo Cuerpo-Antro Cuerpo –Fondo Fondo Fondo –Cuerpo Antro-Cuerpo-Fondo
Tipo Histológico	Confusora	Es la determinación histológica de acuerdo a la clasificación de Lauren y Jarvi e interpretada por el patólogo y recabada en el RHP del expediente clínico.	Categoría dicotómica	Intestinal Difuso
Numero de Ganglios Resecados	Confusora	Numero de ganglios resecados durante la cirugía con la	Cuantitativa Discreta	Número total de ganglios resecados registrado en el RHP

		pieza quirúrgica y cuantificados por el servicio de patología		
Numero de ganglios Metastasicos	Confusora	Numero de ganglios con metástasis histológicamente demostrado por el anatomopatologo obtenidos en la pieza quirúrgica y registrados en el RHP	Cuantitativa discreta	Numero de ganglios positivos a metástasis. Registrado en el RHP
Tipo de gastrectomía	Confusora	Gastrectomía Total es la resección completa anatómica del estomago Gastrectomía subtotal es la preservación anatómica de al menos un tercio del estomago	Nominal Dicotómica	Informado en la nota pos quirúrgica
Recurrencia	Dependiente	Pacientes en quienes se confirme recaída de la enfermedad a cualquier nivel durante el periodo de estudio	Cualitativa Dicotómica	Recurrió, no recurrió.

Periodo libre de Enfermedad	Dependiente	Numero de meses desde el termino de la cirugía hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica o por imagen de AT	Continua Ordenada	Numero de meses
Tiempo de supervivencia	Dependiente	Pacientes que fallecen o continúan vivos durante el periodo de estudio con o sin cáncer.	Cualitativa Dicotómica	Vivo o muerto.
Mortalidad Operatoria	Confusora	Es aquella ocurrida dentro de los 30 días del postoperatorio	Cualitativa dicotómica	Vivo o muerto
Morbilidad	Confusora	Enfermedades desencadenadas posteriores a la intervención quirúrgica y durante el periodo de estud.		
Cirujano	Confusora	Se realizaran subgrupos consignando al cirujano quien realizo el procedimiento quirúrgico referido en la nota post quirúrgica	Cuantitativa discreta	Nombre del cirujano referido en la nota post quirúrgica

PROCEDIMIENTOS:

Se pretende analizar en un periodo de captura de muestra del 01 de julio al 01 de septiembre Mediante una hoja de recolección de datos (anexo 1) de todos los pacientes con diagnostico de adenocarcinoma gástrico , a través de la revisión de expediente de casos en el archivo clínico y libreta de control de cirugías que recibieron tratamiento en el hospital de oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de sarcomas y Tumores de tubo digestivo en el periodo calendarico determinado del 1 de enero del 1999 al 30 de septiembre del 2005

Se seleccionaran los expedientes mediante muestreo de casos consecutivos, posteriormente se recolectaran los datos a través de una hoja diseñada para tal fin en la cual se documentan los siguientes datos, edad, Sexo, Estadio Clínico, localización del tumor tipo histológico numero de ganglios resecados y metastasicos tipo de gastrectomía y linfadenectomia empleada ,cirujano quien realizo dicho procedimiento , recurrencia periodo libre de enfermedad, tiempo de supervivencia mortalidad operatoria y morbilidad,

Se realizara un control de expedientes seleccionados mediante la revisión en forma aleatoria de 2 expedientes para corroborar la exactitud de los datos recabados, en caso de detectar errores en la recolección de datos serán revisados nuevamente todos los expedientes los expedientes serán revisados 2hrs 3 veces por semana.

De acuerdo al cronograma establecido, el protocolo se realizará en los meses de 01 de enero presentándolo a sirelcis en octubre del 2010 después de obtener la muestra, la captura de datos en SPSSv17 y su procesamiento mediante paquetes estadísticos para la realización del mismo. La presentación del protocolo se hará de acuerdo a los lineamientos del IMSS, pero con bases éticas de la ley general de salud, de acuerdo a los artículos 96, 97, 100, 101 y 103 para la investigación, en Febrero del 2011., bajo la evaluación tutelar correspondiente.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán analizados a través de estadística descriptiva. Se utilizó número y porcentaje en variables discretas y media y desviación estándar en variables continuas. Para determinar que variables explicaban efectos sobre el periodo libre de enfermedad y la sobrevida en general se utilizó un análisis de regresión múltiple stepwise, donde se incluyeron las variables con un valor eigen superior a 1.

Y todos los cálculos serán obtenidos mediante el empleo del paquete estadístico SPSS versión 17.

ASPECTOS ETICOS.

De acuerdo a la ley general de salud en el título quinto de investigación para la salud en los artículos 96 y 97, que definen la investigación para la salud y contribuciones de ésta así como el compromiso de cada entidad federativa para el apoyo de la investigación. Y los arts. 100, 101 y 103, con los fundamentos de la investigación y el descubrimiento de nuevo recursos terapéuticos o diagnósticos, cuando exista posibilidad fundada para salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente siempre que cuente con el consentimiento por escrito de este, de su representante legal o en su caso del familiar mas cercano en vínculo.

Por lo que se sujeta a las recomendaciones realizadas en la 18ª asamblea medica mundial de Helsinki, Finlandia en 1968, revisadas por la 29ª asamblea medica mundial de Tokio, Japón en 1975 y ratificadas en Estocolmo, Suecia

Sin embargo debido a que es una cohorte histórica y solo se describen los eventos ocurridos no requiere de consentimiento informado.

RECURSOS.

HUMANOS.

- El médico responsable de la realización del protocolo
- Residentes de cirugía Oncológica, involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente.
- Asesores de diseño, investigación y análisis.

FISICOS.

- Instalaciones del Centro medico Nacional SXXI Hospital de Oncología .
- Expediente clínico de los pacientes a estudiar.
- Hoja de recolección y concentración de datos.
- Libreta de anotaciones y control.
- Lapicero o bolígrafo tinta negra y azul.
- Cinta correctora.
- Computadora personal o laptop.
- Impresora marca de elección abierta.
- Cartuchos de tinta color y b-n.
- Hojas blancas tamaño carta.

ECONÓMICOS.

- Presupuesto establecido por costos y material indispensable para la realización del protocolo.

CRONOGRAMA.

ACTIVIDAD	ENERO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
INICIO DE ELABORACION DE PROTOCOLO	X						
PROTOCOLO DE ESTUDIO. COMPLETO		X					
PRESENTACION A SIRELCIS			X 7 OCT	X			
RECOLECCION DE DATOS					X		
REPORTE HISTOPATOLOGICO					X		
CAPTURA DE DATOS.					X		
BASE DE DATOS SPSS					X	X	
PRESENTACION DEL PROTOCOLO							X
EVALUACION.							X

RESULTADOS:

Se incluyeron 191 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos 100 (52.4%) son del sexo masculino y 91 (47.6%) del femenino. La edad promedio al momento de la cirugía fue de 62.1 ± 12.5 años (Rango 25 a 86). El consumo de tabaco fue reportado por 87 (45.5%) de los pacientes con las mismas cifras para el consumo de alcohol. Antecedentes familiares de cáncer fue reportado por 48 (25.1%) de los sujetos. La presencia de infección por *helicobacter pylori* fue positiva en 159 (83.2%) de los pacientes.

En la tabla #1 se muestra la localización de los tumores gástricos. Los pacientes fueron operados por 5 cirujanos, variable que será incluida en el análisis de regresión. El tipo de tumor fue intestinal en 78 (40.8%) y difuso en 113 (59.2%) de los pacientes. El procedimiento quirúrgico fue gastrectomía total con yeyununo-anamostomosis y 77 (40.3%) o gastrectomía subtotal con yeyununo-anamostomosis 114 (59.7%).

De los 191 casos intervenidos 15 (7.9%) murieron post-operatoriamente (definida como el fallecimiento dentro de los 30 días posteriores a la cirugía.) correspondiendo 5 (4.5%) pacientes en D1 6 (4.8%) en D2,

Para determinar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida general se excluyeron las muertes postquirúrgicas.

El promedio de ganglios totales extirpados fue de 25.3 ± 12.6 , la media de ganglios metásicos fue de 7.5 ± 5.9 . En la Tabla #2 se presenta la distribución de cosecha ganglionar.

Se realizaron dos análisis de regresión múltiple, uno como variable dependiente el periodo libre de enfermedad y el segundo con la sobrevida en general. Para ambos análisis se incluyeron las variables sexo, edad el momento de la cirugía, la

localización del tumor, el cirujano que ejecutó la intervención, la cirugía realizada, el tipo de tumor, la etapa clínica, los ganglios totales, los metastásicos y la cosecha ganglionar.

En la tabla #3 se muestran las correlaciones y significancia estadística de las variables incluidas en el modelo para el periodo libre de enfermedad. En la tabla 4 se ilustran los valores Beta que explicaron el periodo libre de enfermedad y finalmente en la tabla 5 el resumen del modelo.

En la Tabla 6 se muestran las correlaciones bivariadas con la sobrevida general, en la Tabla 7 los valores Beta que explicaron la sobrevida general y en la tabla 8 el resumen del modelo.

Finalmente en la tabla 9 se muestra la SG en meses en relación a la Linfadenectomía efectuada así obtuvimos que para la D0 la media en meses es de 19.52 para D1 45.72 y para la D2 es de 56.83 (IC 95%) por otro lado el PLE en relación a la linfadenectomía realizada establece que para la D0 es de 16.206 , D1 39.963 y finalmente para D2 49.560 meses.

DISCUSIÓN.

Este estudio reporta la casuística de 191 pacientes que se diagnosticaron y recibieron tratamiento en el hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 1 de enero del 1999 al 30 de septiembre del 2005, fue más frecuente en el sexo masculino (52.4%) mientras que en el sexo femenino fue menor (47.6%), lo cual es similar lo reportado por Fontana y col ⁽³⁾ reportando un relación de 1.2 a 1, dichos datos también han sido corroborados por Stephens.⁽¹⁵⁾

En los que respecta a la edad, la presentación más común en esta revisión fue entre los 50 y 74 años lo que represento un promedio de 62 años, dicha edad fue analizada por Otsuji y col ⁽⁵⁾ sin encontrar una relación como factor pronostico al igual que nuestro estudio no encontramos que influyera como factor pronostico, en lo que respecta a la localización del tumor el antro gástrico represento el 54,4% en la revisión realizada por Kajitani ⁽¹⁹⁾ establece una tendencia en la actualidad a presentarse el cáncer gástrico más frecuentemente en porciones proximales, no así en nuestra población de estudio el antro gástrico se colocó como la posición anatómica más frecuente seguido por el fondo y cuerpo este ultimo representa tan solo el 11.5% la localización anatómica no ha sido estudiada como factor pronostico sin embargo si representa un reto quirúrgico y es predictiva para designar el tipo de cirugía GT vs GST.

Por otra parte es interesante hacer notar que el tipo histológico de acuerdo a Laurens predominó el tipo difuso (59%) en relación al intestinal (40%), este ultimo expresado casi por unanimidad en Japón y oriente entre ellos Yosuke ⁽¹²⁾, y Li ⁽¹³⁾ quienes establecen como la entidad histológica endémica en dichas poblaciones, no obstante en nuestra población predominó el difuso con 78 casos. Lo que representa el (40.8%) de la muestra estudiada.,

La presencia de infección por *Helicobacter pylori* es otra variable que a sido citada Takahashi ^{(8), (9) (40)(44)} en donde hacen referencia que su frecuencia oscila entre el 65 a 80% de los pacientes con cancer gástrico y que en nuestro estudio dicha frecuencia fue positiva en el 83.2% de los pacientes, es conveniente señalar que el 60% de la población mexicana exportador del *Helicobacter pylori* y que tan solo el 5% desarrollarán en el transe de su vida cáncer gástrico, no así el 80% aproximadamente de los casos a nivel mundial tiene un antecedente de portación para *Helicobacter pylori*

En muchos estudios se ha demostrado que no hay relación directa entre el tipo de gastrectomía ya sea total o subtotal Shiu ^(16,17), Murayama ⁽²⁰⁾ y el PLE y SG además de su mortalidad postoperatoria sin encontrar diferencias significativas, En nuestro estudio se realizaron 77 (40.3%) de gastrectomías totales y 114 (59%) de gastrectomías subtotales, y encontramos que la morbilidad postoperatoria fue mayor en las gastrectomía totales. Y que en forma global represento el 7.9%.

Así mismo en relación a la mortalidad postoperatoria Portanova (52) encontró que la mortalidad postoperatoria de la gastrectomía con D2 es alrededor del 10.9 a 2.8% En estudios recientes ⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ la mortalidad postoperatoria de la D2 está alrededor del 3% cifra comparable a las tasas de mortalidad de la disección de D1 de los estudios realizados en Holanda por Bonenkamp y Reino unido Cuschieri ⁽⁵⁶⁾

Nuestra tasa de mortalidad postoperatoria global es de 7.9% sin embargo cuando comparamos con el tipo de disección linfática D1 a D2 observamos que es muy similar dicha tasa, de 4.5 a 4.8% respectivamente

Muy pocos estudios han contemplado al cirujano como variable que pueda influir en los resultados de Sobrevida global y periodo libre de enfermedad, nosotros incluimos dicha variable y consignamos que si influye dado que obtuvimos que

determinados cirujanos presentaron mas casos de linfadenectomia extendida (D2) a diferencia de otros en donde su constancia fue solo D1 o incluso D0

La resección primaria del tumor con linfadenectomia esta en relación directa con mejor periodo libre de enfermedad y sobrevida por lo que el tratamiento quirúrgico es el de elección en este tipo de neoplasias

Nuestros resultados demuestran que la sobrevida global para la D0 es de 19.52 meses , D1 45.72 y para la D2 es de 56.83 con un PLE para la D0 es de 16.206 , D1 39.963 y finalmente para D2 49.560 meses. datos que al compáralos con la literatura internacional son similares así expuestos por grandes estudios retrospectivos en donde se realiza disección linfática extendida reportaron un impacto positivo en la sobrevida a 5 años.de 41% en comparación a la D1 con una sobrevida de solo el 23% y de solo el 2% en D0 dichos estudios realizados por el Dr Miwa ⁽¹⁸⁾ Murayama⁽²⁰⁾ Dr Nakajima ⁽²¹⁾ _Smith⁽²²⁾ Jaehne ⁽²³⁾ , Siewert ⁽²⁴⁾ , Mendes⁽²⁵⁾

No obstante siempre han existido resultados contradictorios tales expuestos por el Cuschieri⁽²⁹⁾ Sasako⁽³⁰⁾ Bonenkamp⁽³¹⁾ en donde establece que no existe diferencia significativa en la sobrevida global en ambos grupos y que la disección clásica D2 no ofrece ventajas sobre la D1

CONCLUSIONES:

- 1 En este estudio podemos concluir que el número de ganglios resecaados si impacta en la sobrevida global y Periodo libre de enfermedad por lo que la linfadenectomia extendida si es un factor pronostico
- 2 También concluimos que la linfadenectomia extendida (D2) ofrece una mayor Sobrevida global y Periodo libre de enfermedad en relación al D1
- 3 La mortalidad postoperatoria fue similar en ambos grupos D1 y D2.

Anexo 1.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Hoja de recolección de datos No 001							
Nombre:		Edad:		Afilación:		Ocupación:	
Escolaridad:		origen:		AHF:		Tabaco	Alcohol
Endoscopia		Presencia de HP		Enfermedades previas:			
Riesgo Quirúrgico:							
Fecha de cirugía				RHP			
EC inicial		EC Patológica					
T		N		M			
Fecha de cirugía		Gastrectomía Total		Gastrectomía Total			
Localización del Tumor				Nombre del cirujano			
Fondo	Cuerpo	Antro	Fondo	Cuerpo	Antro	Fondo	Cuerpo
			Cuerpo	Antro		Antro	

Clasificación de Lauren			Tipo de Linfadenectomía		
Intestinal	Difuso	D0 D1	D2		
Numero de ganglios resecaados			Numero de ganglios metastasicos		
Defunción	Fecha		Causa		
Metastasis a distancia			Metastasis regionales		
Localización					
PLE:			Recurrencia:		
Vivo con AT			Vivo sin AT		
Muerto con AT			Muerto sin AT		

ANEXO 2

Tis	N0	M0	Estadio 0
T1	N0	M0	Estadio 1A
T1	N1	M0	Estadio 1B
T2	N0	M0	
T1	N2	M0	Estadio 2
T2	N1	M0	
T3	N0	M0	
T2	N2	M0	Estadio 3A
T3	N1	M0	
T4	N0	M0	
T3	N2	M0	Estadio 3B
T1-T2-T3	N3	M0	Estadio 4
T4	N1-N2-N3	M0	
-	-	M1	

Classification TNM empleada en la etapificación del cancer gastrico American Joint Committee on Cancer (AJCC 2006)

Localizac.	Frecuencia n= 191	Porcentaje
Antro	104	54.5
Cuerpo	22	11.5
Fondo	25	13.1
Antro-cuerpo	17	8.9
Cuerpo-fondo	17	8.9
Antro-cuerpo-fondo	6	3.1
Total	191	100.0

Tabla 1. Localización del tumor de Cáncer Gástrico.

	Frecuencia	%
D0	16	9.1
D1	86	48.9
D2	74	42.0
Total	176	100.0

Tabla 2. Cosecha ganglionar

PLE	Sexo	Edad a la cirugía	Localización	Cirujano	Tipo quirúrgico	Tipo de tumor	Etapa clínica	Ganglios totales	Ganglios metástasis	Cosecha Ganglionar
Correlación Pearson	.042	-.089	.087	.282	-.055	.222	-.258	.468	-.356	.701
Significancia	.293	.126	.132	.000	.239	.002	.000	.000	.000	.000

Tabla 3. Correlaciones con el periodo libre de enfermedad

Tabla 4. Coeficientes estandarizados significativos que explican el periodo libre de enfermedad.

	Coeficientes estandarizados				IC 95.0% para B	
	Beta				Límite inferior	Límite superior
(Constante)		3.220	.002		6.954	29.023
Sexo	.042	.966	.335		-1.111	3.239
Edad qx	.042	.911	.364		-.049	.132
Localización	.072	1.022	.308		-.569	1.790
Cirujano	-.033	-.686	.494		-1.201	.582
Tipo de cirugía	.083	1.219	.225		-1.327	5.600
Tipo tumor	.119	2.627	.009		.756	5.341
Etapa clínica	-.034	-.591	.556		-1.624	.876
Ganglios totales	-.028	-.405	.686		-.166	.109
Ganglios Metastásicos	-.428	-7.417	.000		-1.168	-.677
Cosecha ganglionar	.778	10.709	.000		12.663	18.391

a. Variable dependiente: Periodo libre de enfermedad

Tabla 5. Resumen del Modelo

Modelo	R	R ²	R ² Ajustada	Error estándar de la estimación
1	.835 ^a	.697	.682	7.1967

a. Predictores: (Constante), etapa clínica, Cirujano, Tipo de cirugía, Edad, Sexo, Ganglios totales, Ganglios Metastásicos, Cosecha ganglionar.

Tabla 6. Correlaciones bivariadas para la sobrevida General.

	SVG	Edad qx	Sexo	Cirujano	Tipqx	Gangtot	GangMet	Cosech	etclin
SVG	1.000	-.090	.095	.266	-.030	.479	-.376	.717	-.301
SVG	.	.117	.105	.000	.348	.000	.000	.000	.000

Tabla 7. Coeficientes Beta para la Sobrevida General.}

	Standardized Coefficients			
	Beta			
(Constant)			6.010	.000
Edad qx	.032		.732	.465
Sexo	.060		1.401	.163
Cirujano	-.019		-.396	.692
Tipo de Cirugía	.019		.441	.659
Ganglios totales	-.052		-.762	.447
Ganglios Metastásicos	-.376		-6.499	.000
Cosecha	.786		11.023	.000
Ganglionar				
Etapa clínica	-.054		-.937	.350

Variable: Sobrevida General

Tabla 8. Resumen del Modelo

Modelo	R	R ²	R ² Ajustada	Error estándar de la estimación
1	.833 ^a	.693	.679	8.030

a. Predictores: (Constante), etapa clínica, Tipo de cirugía, Edad, Cirujano, Sexo, Ganglios totales, Ganglios Metastásicos, Cosecha ganglionar.

Tabla 9. Datos descriptivos en relación a cosecha y SG.

		N	Media meses.	Desviación STD.	Std. Error	95% I.C para media		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
SobrevidaG	D0	16	19.52	5.156	1.289	16.77	22.27	12	32
	D1	86	45.72	11.707	1.262	43.21	48.23	25	68
	D2	74	56.83	6.625	.770	55.30	58.37	41	65
	Total	176	48.01	14.031	1.058	45.92	50.10	12	68
Periodo libre de enfermedad	D0	16	16.206	4.7037	1.1759	13.700	18.713	8.5	23.1
	D1	86	39.963	10.0940	1.0885	37.799	42.127	23.0	60.8
	D2	65	49.560	6.7186	.8333	47.895	51.225	33.2	62.4
	Total	167	41.422	12.6450	.9785	39.490	43.354	8.5	62.4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Evaluación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, SURESTE DEL D.F.

FECHA 07/01/2013

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

linfadenectomía extendida en cancer gástrica como factor pronostico

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro (institucional):

Núm. de Registro
R-2011-3602-S

ATENTAMENTE

DR. (A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

ESTRUCTURA Y SERVICIOS ADMINISTRATIVOS

REFERENCIAS

- 1) Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC. Gastric Cancer .Lancet 2009; 374: 477–90
- 2) Japanese Research Society of Gastric Cancer (JRS GC). Japanese Classification of gastric carcinoma. 2nd English Ed. *Gastric Cancer*. 1998;1:10 –24
- 3) Fontana V, Decensi A, Orengo MA, Parodi S, Torrisi R, Socioeconomic status and survival of gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 2007; 34: 537-542
- 4) Ashley D. Environmental factors in the etiology of gastric cancer *Brit J Prev Soc Med* 2000;23:187.
- 5) Otsuji E, Kobayashis, Okamoto K. et al. Extended lymphadenectomy in gastric cancer. In patients with early . *World J Surg* 2005; 25: 1373-1376
- 6) Shoichiro T, Diet and the risk of gastric cancer:review of evidence *Gastric Cancer* (2007) 10:75-83
- 7) John Myon B. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review *Gastric Cancer* (2008)11:23-32.
- 8) Takahashi M Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 375-353
- 9) Wei-Cheng Y. Blood type and Family cancer history in relation to precancerous gastric lesions *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 405-407
- 10)Carla Oliveira Hereditary gastic cancer *Gut* (2009)23: 147-157

- 11) Schlatter C: Uber Ernährung und Verdauung nach vollstandiger Entfernung des Magens: Oesophagoeterostomie beim Menschen Beitr Klin Chir 1987;19:757–776.
- 12) Yosuke A. Pathology and prognosis of gastric carcinoma Well versus poorly differentiated type Cancer 2000;89:1418-24
- 13) Li , Oh SJ, Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. Oncology. 2009;77(3-4):197-204. Epub 2009 Sep 3.
- 14) NCCN. Clinical practice guidelines in oncology Gastric cancer V.I 2010
- 15) Stephens M. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer British Journal of Surgery 2005;92:840-846
- 16) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita K: Progress in gastric cancer surgery and its limits of radicality. World J Surg 1987;11:418–426.
- 17) Shiu MH, Moore E, Sanders M, et al.: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. Arch Surg 1987;122:1347–1351
- 18) Miwa K () Cancer of the stomach in Japan. *Gann Monogr Cancer Res* 1979 ;22:61–75
- 19) Kajitani T Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;15: 127-139
- 20) Maruyama K, Okabayashi K and Kinoshita T Progress in gastric cancer surgery and its limits of radicality. *World J Surg* 1987 ;17: 418–426.
- 21) Nakajima T and Nishi M , Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1989 ;36: 79–85
- 22) Smith JW, Shiu MH, Kelsey L and Brennan MF Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1469–1473

- 23) Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Bruns E and Pichlmayr R
Lymphadenectomy in gastric carcinoma. *Arch Surg* 1992; 127: 290–294
- 24) Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P and Meyer HJ
Prognostic relevance of systematic node dissection in gastric carcinoma.
Br JSurg 1993, 80: 1015–1018
- 25) Mendes de Almeida JC, Bettencourt A, Santos Costa C and Mendes de
Almedid JM Impact of distal pancreatectomy and splenectomy in D2
dissection gastric cancer. In *First International Gastric Cancer Congress
1995*, vol 2, pp. 1165–1169. Monduzzi Editore SpA: Bologna
- 26) Mendes de Almeida JC, Bettencourt A, Santos Costa C and Mendes de
Almeida Curative surgery for gastric cancer: study of 166 consecutive
patients. *World J Surg* 1994; 18: 889–895
- 27) Tsuburaya A, Sairebji M, Kobayashi O, Taniguchi T and Motohashi H
Impact of pancreatoco-splenectomy on survival and quality of life of
patients with gastric cancer. In *First International Gastric Cancer
Congress 1995*, vol 2, pp. 1177–1179. Monduzzi Editore SpA: Bologna
- 28) Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama Radical surgery. in: *Gastric
Cancer*, Sugimura T, Sasako M (eds) Oxford: Oxford University
Press 1997; 223–248
- 29) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V et
al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for
gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled
surgical trial. *Lancet*. 1996;347:995-9.
- 30) Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Duch gastric cancer
trial. *Br J Surg*. 1997;84:1567-71
- 31) Bonenkamp J, Hermans J, Sasako M, Van de Velde C, Welvaart K
Sonsun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer N
Eng J Med. 1999; 340:908-14
- 32). Mc.culloch P, Nita M, Kazi H, J. Extended versus limited lymph nodes
dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane
Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD001964

- 33) Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes F, Matos D. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. *The American Journal of Surgery* 2009; 193, 256-265
- 34) Yang SH, Zhang YC, Yang KT, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *The American Journal of Surgery* 2009; 197, 246–251
- 35) Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. A prospective pilot study of extended (D3 and superextended para-aortic lymphadenectomy in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy *Surgery* 2009;125:325-31.
- 36) Baba M, Hokita S, Natsugoe S, et al. Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper third of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2000;47:893-6.
- 37) Sasako M, Yamamoto S, et al. Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9 *Clin Oncol* 2008;37:429-33. Degiuli M,
- 38) Roder J, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer H, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*. 1993;72:2089-97
- 39) Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial *EJSO Elsevier* 2003 : 1-6 ([www. Sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com))
- 40) Ruiz E, Payet C, Montalbetti JA, Celis J Payet E, Berrospi F, Chavez I. Postoperative morbidity and in-hospital mortality of gastrectomy due to gastric adenocarcinoma: a report of 50 years. *Rev Gastroenterol Peru*. 2004 Jul- Sep;24(3):197-210.

- 41) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. *Br J Cancer*. 1999; 79(9/10): 1522– 1530.
- 42) Zilberstein B, da Costa B, Jacob C, Bresciani C, Pinatel F, de Cleve F, et al. Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Cancer*. 2004;7:254-9.
- 43) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol*. 2004;22:2767-73.
- 44) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after R1 and R2 resection for gastric cancer: results of the MRC surgical trial. *Lancet* (1996); 347:995–999
- 45) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in Gastric Cancer Surgery in Japan and Its Limits of Radicality *World J. Surg.* 1987;11:418—425
- 46) Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Carriero C, Malerba M, Crucitti P. Avoiding pancreatic necrosis following pancreas-preserving D3 lymphadenectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2006 Jan;85(1):125-6
- 47) Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:532-6
- 48) Furakawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O, Ikeda M, Imamura H, Masutani S. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: a pancreas-preserving method. *Ann Surg Oncol*. 2000 Oct;7(9):669-73.
- 49) Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ. Cohort study in South and West England of the influence of

specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Br J Surg.* 2002 Jul;89(7):914-22

- 50)Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Díaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery.* 2002;131:401-7.
- 51)Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, et al. No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 1999;86:119-22.
- 52)Portanova M, Vargas F, Lombardi E, Mena V, Carbajal R, Palacios N, Obrego J Results of specialization in the surgical treatment of gastric cancer in Peru. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):92-7.
- 53)Douglass HO Jr, Hundahl SA, Macdonald JS, Khatri VP. Gastric cancer: D2 dissection or low Maruyama Index-based surgery — a debate. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:133-55.
- 54)Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. *Br J Surg* 2007;94: 263-4.
- 55)Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2069-77.
- 56)Bonenkamp JJ, Songun I, Welvaart K Van Velde, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345:745–748.
- 57)Siewert JR, Bottcher K, Stein H, Roder J. Relevant Prognostic factors in gastric cancer: ten-years results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228:449-61.
- 58)Mansfield PF. Lymphadenectomy for gastric cancer, *J Clin Oncol* 2004;22:2759-2761.

- 59)Díaz de Liaño A, Orteiza F, Ciga M, Aizcorbe M, Cobo F, Trujillo R. Impact of surgical procedure for gastric cancer on quality of life. *Br J Surg.* 2003;90:91-4.
- 60)Ooi CH, Ivanova T, Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. 2009;10:51-65
- 61)Kurvain T. Prgnostic Value of Preoperative CEA, CA 19-9 CA 72-4 and AFP levels in Gastric Cancer *Adv. Ther* 2008;25(10); 1075-1084
- 62)M. Salih Deveci and Güzin Deveci Prognostic value of p53 protein and MK-1 (a tumor-associated antigen) expression in gastric carcinoma *Gastric Cancer* (2007) 10: 112–116
- 63)Yetim T, Huzmeli C, Gullu M. Prognostic Value of Preoperative CEA , CA 19-9, CA 72-4, AFP Levels in Gastric Cancer. *Adv Ther . 2008; 25(10):1075-1084*