



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**“FACTORES PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO
RESECABLE”**

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. DANIEL VALENCIA MERCADO

ASESORES

Dr. Gabriel González Ávila

Dr. Rafael Medrano Guzmán

México, DF. Febrero de 2012



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/09/2011

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

P R E S E N T E

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

Factores pronósticos de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable.

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 **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-23

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dr. Gabriel González Ávila

Dr. Rafael Medrano Guzmán

INDICE

1.	Resumen	3
2	Abstract	4
I.	Antecedentes	5
II.	Justificación	13
III.	Planteamiento del problema	14
IV.	Hipótesis	14
V.	Objetivo	14
VI.	Material y métodos	15
	Diseño	15
	Universo del estudio	15
	Criterios de selección	15
	Definición y operacionalización de variables	16
	Criterios de selección de la muestra	20
	Análisis estadístico	20
VII.	Resultados	21
VIII.	Discusión	22
IX	Conclusión	27
X.	Bibliografía	28
XI.	Tablas y gráficos	33
XII.	Anexos	40
	Clasificaciones de cáncer gástrico	40
	Clasificación endoscópica de Borrmann	40
	Clasificación TNM. 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer)	41
	Estado funcional de acuerdo a la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group)	43
	Clasificación en base a la diferenciación tumoral.	44
	Clasificación morfológica del Adenocarcinoma gástrico	44
	Consideraciones éticas y recursos	45
	Hoja de recolección de datos	46
	Cronograma de actividades	48

RESUMEN

Valencia-Mercado D, González-Ávila G, Medrano-Guzmán R. Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable.

Antecedentes: Se ha asociado la edad menor de 45 años con incremento en la frecuencia de tumores de peores características clínicas y patológicas, esto reflejaría un pronóstico desfavorable al compararse con la sobrevida de pacientes de mayor edad. Sin embargo, los estudios recientes contradicen que a pesar de las características histológicas adversas, además de la predilección en sexo femenino, la sobrevida a 5 años es mejor en jóvenes posterior a resección curativa.

Objetivo: Determinar si factores pronóstico como la edad menor de 45 años, la anemia y pérdida de peso, así como el grado de diferenciación, el subtipo histológico, tumor palpable, profundidad de la invasión y la afección ganglionar reducen la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable sometidos a gastrectomía con linfadenectomía limitada y extendida.

Material y Métodos: Estudio de cohorte histórica de casos consecutivos de adenocarcinoma gástrico atendidos y tratados en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de CMN SXXI en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2006.

Resultados: Se evaluaron 588 pacientes de los cuales el 19% (n=112) fueron menores de 45 años, en los cuales se presentaron más casos de tumores clasificados como Borrmann IV (43%) seguido de Borrmann III (36%), clasificados como Lauren mayormente fueron tipo difuso (56.3%) y un porcentaje considerable de Indiferenciados (18.7%) en el grupo de estudio. Se encontró un porcentaje mas elevado de enfermedad metastásica (39.3% vs 29.8%), así como de localización difusa (12.5% vs 3.4%), pero menor de enfermedad resecable (52.7 vs 61.3%) en pacientes menores de 45 años al compararse con el grupo de mayor edad.

Al término del estudio 29.5% de pacientes menores de 45 años estaban vivos y de los cuales 26.8 % sin recurrencia de la enfermedad, con una sobrevida global (SVG) de 58.6 ±43 meses, comparado con un 18.3% de pacientes vivos mayores de 45 años con 17.9% sin enfermedad y con una SVG de 35.2±43 meses en enfermedad resecable.

En el análisis multivariado los factores adversos para recurrencia y sobrevida fueron edad mayor de 45 años (OR 2.98), náusea y vómito (OR 6.39), hemorragia de tubo digestivo alto (OR 4.92), anemia (OR 22.93), tumor abdominal (OR 9.08), Borrmann IV (OR 7.9) y enfermedad irreseccable (OR 32.3).

Palabras clave: Adenocarcinoma gástrico, factores pronóstico, sobrevida.

ABSTRACT

Valencia-Mercado D, González-Ávila G, Medrano-Guzmán R. Prognostic factors for survival in patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma.

Background: Patients under 45 years of age have been associated with an increase in the frequency of tumors with worse clinical and pathological characteristics, this would mean a poorer prognosis comparing to survival of patients in groups of older age. Nevertheless recent studies show that besides an increased proportion of female cases in younger patients, the 5 year survival is better after curative resection even when adverse histological features are more commonly found in this group.

Objective: To determine if prognostic factors such as age under 45 yrs old, anemia and weight loss, tumor differentiation, histological subtype, depth of invasion and lymph node involvement reduce survival in patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma undergoing gastrectomy with limited or extended lymphadenectomy.

Patients and methods: This study included a cohort of consecutive cases treated in the service of Sarcomas of the Hospital de Oncología CMN SXXI during the period between January 2000 and December 2006.

Results: 588 patients were analyzed. 19% (n=112) under 45 yrs of age. In this group most of the tumors were classified as Borrmann (43%) followed by Borrmann III (36%), also there was a majority of cases with a diffuse type of Lauren classification (56.3%) and a considerable amount of patients with undifferentiated tumors (18.7%). Also there was a high percentage of patients with advanced metastatic disease (39.3% vs 29.8%), and a diffuse tumor location (12.5% vs 3.4%) and a lower percentage of cases with resectable disease when comparing to the group of ages older than 45 years. By the end of this analysis 29.5% of patients under 45 years old were alive of which a 26.8% remained free of recurrence with a survival (SV) of 58.6 ± 43 months, compared to a 18.3% of patients still alive in the group of older patients on 17.9% free of disease with a SV of 35.2 ± 43 months in resectable disease.

The multivariate analysis showed that the adverse prognostic factors for recurrence and survival were age older 45 years (OR 2.98), nausea and vomiting (OR 6.39), digestive tract hemorrhage (OR 4.92), anemia (OR 22.93), palpable abdominal tumor (OR 9.08), Borrmann IV (OR 7.9) and unresectable disease (OR 32.3).

Key words: Gastric adenocarcinoma, prognostic factors, survival.

I. ANTECEDENTES

El cáncer gástrico es la neoplasia gastrointestinal más frecuente en todo el mundo, a pesar de los avances en su diagnóstico y manejo terapéutico multimodal, continúa siendo el 2º lugar de mortalidad por cáncer a nivel mundial¹. 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. Fue causa del 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 edad². En el 2006 ascendió a la tercera causa de muerte por cáncer ocupando el tercer lugar en frecuencia en varones y el cuarto en las mujeres³.

La incidencia del cáncer de estómago varía ampliamente de acuerdo a la región geográfica, siendo particularmente común en el este de Asia, donde el diagnóstico en etapas más tempranas se logra actualmente en la mayoría de los casos con hasta un 30% en etapa IA gracias a los programas de detección temprana y un 70% en etapas avanzadas⁴.

El cáncer gástrico es clasificado como temprano limitado a la mucosa y submucosa, que en Estados Unidos representa el 6 a 8 %, y en países como Japón gracias a sus métodos de escrutinio representa el 30 a 50%. Los estadios clínicos II, III y IV se consideran cáncer gástrico avanzado, en Estados Unidos el 88% se presentan en etapa III o IV al momento del diagnóstico⁵.

Aunque los porcentajes de resecabilidad se han incrementado (60-80%) y la mortalidad postoperatoria es de un 6-14%, las tasas de sobrevida a 5 años

continúan en un 8 a 26% contrastando de forma importante con la sobrevida en Japón que asciende a un 52% en algunas series. En el resto de países alrededor del mundo continúa predominando el diagnóstico en un estadio clínico avanzado a falta de programas de detección temprana constituyéndose aún como un reto para el manejo del cirujano y el oncólogo. Un peor pronóstico se asocia a la recurrencia local y regional, así como a un diagnóstico tardío.⁶

Un estudio retrospectivo realizado en nuestro país reportó que el 80.2% de los pacientes con esta neoplasia se diagnosticaron en etapa IIIB y IV; presentando una sobrevida a dos años del 13.8%, el promedio de edad de los pacientes correspondió a 58.6 años⁷.

De manera global se ha observado una disminución en su incidencia en la última década, sin embargo siendo este limitado únicamente a los casos de cáncer gástrico de localización distal, a la inversa se ha incrementado el número de pacientes con cáncer gástrico proximal y de la unión esofagogástrica que son biológicamente más agresivos con una sobrevida reportada a 5 años de 54.76% y siendo para otras localizaciones de hasta 73.76% ($p=0.0076$)⁸.

El tratamiento quirúrgico es hasta el momento el único abordaje de manejo con potencial curativo. En el adenocarcinoma gástrico la presencia o ausencia de metástasis ganglionares distales continúa como el predictor de sobrevida más importante siguiendo a la resección curativa. Es importante mencionar que una proporción significativa de pacientes con cáncer gástrico son reportados como libres de enfermedad ganglionar en el estudio histopatológico final y a pesar de

que esto implica un mejor pronóstico, algunos pacientes mueren por enfermedad maligna recurrente⁹. Es por tanto de suma relevancia poder identificar los factores asociados con la sobrevida específica de enfermedad, dicha sobrevida está determinada tanto como por las características del tumor como por algunas características clínicas relacionadas con el paciente¹⁰.

Muchos estudios retrospectivos han indicado que factores clínicos, terapéuticos y patológicos se constituyen como variables que afectan la sobrevida.

Se ha asociado la edad menor de 40 años con incremento en la frecuencia de tumores poco diferenciados (55.5%; $p=0.02$) o con histología de células en anillo de sello (25.9%; $p=0.01$), contrario a una frecuencia de 11.3% ($p=0.01$) y 34.6% ($p=0.02$) respectivamente para pacientes mayores de 40 años lo cual implica peores características clínicas y patológicas, esto reflejaría un pronóstico desfavorable al compararse con la sobrevida de pacientes de mayor edad y tumores con misma localización anatómica.¹¹ Sin embargo, los estudios recientes contradicen que a pesar de las características histológicas adversas en jóvenes, además de la predilección en sexo femenino, la sobrevida a 5 años es mejor en menores de 50 años 54% vs 46% ($p=0.035$) que en mayores de 50 años.¹²

Otros estudios recientes reflejan que la frecuencia de cáncer gástrico ha aumentado de un 2-8% a un 19% en países orientales en los últimos años, y que a pesar de ser la resección curativa más baja en pacientes jóvenes (84 vs 92%, $p<0.001$), la sobrevida a 5 años en tumores resecados es mejor en los jóvenes (80% vs 75%, $p=0.002$).¹³ En un estudio de análisis de subgrupos sugiere que la edad como factor pronóstico aislado no tiene significado en la evaluación estadística y que el peor pronóstico se observa en el grupo de

pacientes masculinos menores de 40 años y en mujeres mayores de 40 años, proponiendo que la influencia hormonal (estrógenos) contribuye a las diferencias en la sobrevida global.¹⁴ Estas controversias reflejan las debilidades de los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países por lo que se requiere de mayor análisis en estudios posteriores.

En base a la clasificación macroscópica de Borrmann la sobrevida a 5 años disminuye en base al grado tumoral siendo para los subtipos I y II, III y IV de 67.7%, 55.2% y 31.8% respectivamente ($p=0.0019$)¹⁵.

El tipo histológico también es determinante en la sobrevida de dichos pacientes siendo a 3 años para adenocarcinoma papilar 20%, adenocarcinoma tubular 32.1%, adenocarcinoma mucinoso 25%, carcinoma de células en anillo de sello 5.9%, carcinoma anaplásico 0% y a 5 años de 20%, 25%, 25%, 0% y 0% respectivamente. Asimismo la diferenciación tumoral se asocia a sobrevida a 5 años de 100%, 25% y 7.7% para los grados I, II y III respectivamente.

La morfología microscópica tumoral que en base a la clasificación de Lauren se denomina tipo intestinal o difuso es un factor pronóstico ya establecido en relación a sobrevida siendo de 5.9% y 21.1% respectivamente a 5 años¹⁶.

La mayoría de pacientes presentan síntomas de alarma al momento del diagnóstico, dichos datos clínicos son factores pronósticos mayores independientes negativos asociados a sobrevida a 5 años siendo los más relevantes disfagia 7%, masa palpable 11%, anemia 12% y vómito 14% ($p=0.001$)¹⁷.

La pérdida de peso previa al diagnóstico conlleva una peor tolerancia al tratamiento basado en 5-Fluoruracilo, incrementando la toxicidad de mucositis y

síndrome palmo-plantar secundaria a déficits nutricionales de glutamina y vitamina B6 respectivamente.¹⁸ Además, es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes, incrementándose hasta 1.37 (0.63–2.95) y 1.28 veces (0.78–2.08) con IC 95% para pacientes con pérdida de peso de 6 a 10% y de >10% respectivamente en algunas series.¹⁹ Las cifras de albúmina en estos pacientes también tienen una relación directa con sobrevida, siendo de 11.5% con niveles <3 g/dl y de 35.8% para cifras >3g/dl ($p=0.006$)²⁰.

La relación entre transfusión sanguínea y la sobrevida en cáncer gástrico continúa siendo controversial. En un estudio realizado por Moriguchi y estudios previos no mostraron diferencia en la sobrevida a 5 años en pacientes que requirieron transfusión preoperatoria para tumor resecable.²¹ Por otro lado algunos otros estudios han identificado que la sobrevida en pacientes transfundidos es claramente menos favorable en pacientes con anemia que fueron transfundidos, especialmente para estadios clínicos III y IV (HR, 1.58; 95% CI 1.213-2.082)²².

La presencia de una masa palpable al momento del diagnóstico es considerada un signo ominoso de irresecabilidad y mal pronóstico en sobrevida a 5 años (0%-20%) con un promedio de vida en extremo corto (< 4 meses)²³.

Múltiples estudios han demostrado que el compromiso de la serosa es el factor pronóstico negativo de mayor impacto en la sobrevida puesto que si la neoplasia infiltra la serosa, el impacto de la disección ganglionar en la sobrevida se reduce porque la cirugía no puede controlar la diseminación peritoneal transcelómica, principal causa de recurrencia y muerte de pacientes postgastrectomía por cáncer.²⁰ Se ha reportado una sobrevida de 62.7% para

tumores que invaden la muscular propia, 42.2% con infiltración de la subserosa y de 30.1% con afección de la serosa ($p < 0.0001$)²⁴.

Además se ha señalado que el pronóstico de pacientes que presentan invasión de la serosa es más favorable cuando no existe metástasis ganglionar (N 0) y que la tasa de supervivencia quinquenal decae progresivamente cuando existe compromiso linfático (67.9% vs 32.8%, $p < 0.01$)²⁵.

De esta manera, en la actualidad se considera que la profundidad de invasión tumoral y la afectación ganglionar son dos de los factores pronóstico independientes más importantes en el carcinoma gástrico²⁶.

Se ha identificado también marcadores tumorales y factores citogenéticos que pueden mostrar utilidad como factores pronóstico relacionados con supervivencia postgastrectomía²⁷.

La medición de marcadores tumorales séricos en pacientes con cáncer gástrico puede resultar de utilidad como factor pronóstico o como medidor de respuesta al tratamiento. El antígeno carcinoembrionario se encuentra elevado en el 15-65% de los pacientes con cáncer gástrico. La elevación del mismo se ha correlacionado con afectación ganglionar y metástasis peritoneales y como predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia. 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 avanzado²⁸. También se ha publicado el valor pronóstico de la medición preoperatoria de Ca 72-4 que de encontrarse elevado se asocia a presencia de metástasis ganglionares, peritoneales y hepáticas con un incremento de 3.8 veces el riesgo de muerte en análisis multivariados ($p = 0.001$)²⁹.

Existen múltiples estudios que analizan el valor pronóstico de los índices de proliferación celular en cáncer gástrico. Son muchos los métodos que se pueden utilizar para analizar la proliferación celular: contaje mitótico, citometría de flujo, índice de captación de bromodeoxiuridina, análisis de PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferación Celular), Ki-67, MIB-1 ³⁰.

Dichos marcadores tanto tumorales como citogenéticos se encuentran aún en estudio y algunos resultados no han sido reproducibles, por lo que en nuestro medio aún no tienen una aplicación en la práctica clínica y están lejos de poder evaluarse³¹.

Bozzetti y colaboradores al comparar el tipo de cirugía, gastrectomía total o parcial para cáncer gástrico distal mostró resultados similares en cuanto a morbilidad, mortalidad general y sobrevida global; por lo tanto es preferible un abordaje quirúrgico conservador, siempre que este permita una resección completa del tumor³².

En pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico se presentó un 10% de márgenes positivos en la resección, que se asoció con una sobrevida de 18% a 3 años comparado con 63% quienes en el reporte histopatológico tuvieron márgenes negativos ³³.

En cuanto al estado funcional en pacientes en base a escala de ECOG 2 y 3 tienen peor sobrevida HR 1.712 ($p: <0.0001$) comparado con pacientes con estado funcional 0 y 1 HR 1.0 ³⁴.

Tal como la incidencia varía a nivel mundial, asimismo los patrones de presentación y el pronóstico varían de acuerdo a la región geográfica, se requiere estudios para determinar cuáles son los patrones de conducta y factores pronóstico que se correlacionan con sobrevida en pacientes con cáncer gástrico avanzado resecable en nuestro país.

En México sabemos que la sobrevida es pobre, en el año 2000 se reportó que casi 80% de pacientes se diagnosticaban en estadios avanzados III o IV, con tasas de resecabilidad del 33% y con una sobrevida a 5 años <15%³⁵.

Como en otros países, en México el cáncer gástrico continúa siendo el primer lugar de neoplasias digestivas sin embargo no hay suficientes estudios que corroboren que las tendencias mundiales en su incidencia y forma de presentación, así como la utilidad del TNM sean aplicables en nuestro país³⁶. Múltiples factores raciales y ambientales incluyendo factores dietéticos, estado nutricional y socioeconómico así como predisposición genética pueden modificar el comportamiento de esta patología en México³⁷.

En el ámbito nacional desconocemos el efecto de los factores pronóstico en cuanto a la sobrevida ya que muchos de estos estudios son realizados en países orientales en donde su frecuencia es mayor y su estadio más temprano al momento del diagnóstico, lo cual refleja mayor sobrevida y período libre de enfermedad; sin embargo, debido a las controversias en estos factores en los diferentes estudios, creemos que existe una diferencia importante en la sobrevida en cada región y por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento temprano no es suficiente para explicar un diferente pronóstico cuando se analiza la sobrevida ajustado por etapas.

II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico ha mostrado cambios en su forma de presentación clínicopatológica de acuerdo a lo descrito en diversos estudios a nivel mundial, La profundidad de invasión tumoral y la afectación ganglionar son dos de los factores pronóstico independientes más conocidos que se asocian a sobrevida. En últimas décadas se ha determinado que la edad menor de 40 años es un factor pronóstico asociado a tumores con características histopatológicas más agresivas, sin embargo en estadios resecables se ha asociado con mejor sobrevida.

Desafortunadamente los resultados publicados en la literatura mundial no son, en absoluto, homogéneos en todas las poblaciones ni concluyentes.

No existe información actual que corrobore que el sexo, la edad y las características clínicas como el estado general, pérdida de peso, anemia y tumor palpable, además de características histológicas del tumor, sean aplicables a pacientes con cáncer gástrico en nuestro país, y siendo el cáncer gástrico avanzado uno de los principales padecimientos tratados en esta unidad oncológica, no existen predictores de sobrevida y periodo libre de enfermedad en nuestra población

Dichos predictores de identificarse serían de gran beneficio en cuanto a la vigilancia, tratamiento adyuvante y seguimiento en nuestros pacientes operados de cáncer gástrico.

Todo esto justifica la importancia del conocimiento de los factores que influyen en el pronóstico de estos pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Será que los factores pronóstico como la edad menor de 45 años, la anemia y pérdida de peso, así como el grado de diferenciación, el subtipo histológico, tumor palpable, profundidad de la invasión y la afección ganglionar reducen la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable sometidos a gastrectomía con linfadenectomía limitada y extendida en nuestro servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de CMN SXXI?

IV. HIPÓTESIS

1. Factores pronóstico como la edad menor de 45 años, la anemia y pérdida de peso, así como el grado de diferenciación, el subtipo histológico, tumor palpable, profundidad de la invasión y la afección ganglionar reducen la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable sometidos a gastrectomía con linfadenectomía limitada y extendida en nuestro servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de CMN SXXI

V. OBJETIVO

1. Determinar si factores pronóstico como la edad menor de 45 años, la anemia y pérdida de peso, así como el grado de diferenciación, el subtipo histológico, tumor palpable, profundidad de la invasión y la afección ganglionar reducen la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable sometidos a gastrectomía con linfadenectomía limitada y extendida en nuestro servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología de CMN SXXI

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1 Diseño de estudio y universo de trabajo:

Estudio de cohorte histórica.

Identificada al momento del diagnóstico e integrada a partir del día de la cirugía.

VI.2 Universo de trabajo

Población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que acudió para su atención médica al Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2006.

VI.3 Criterios de selección

I. Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres
- Edad mayor de 16 años
- Diagnóstico histológico confirmatorio de adenocarcinoma gástrico
- Estadio clínico avanzado
- Recibieron tratamiento quirúrgico con intención curativa.

II. Criterios de exclusión.

- Tratamientos quirúrgicos o tratamiento previos fuera de la institución.
- Tipos histológicos: sarcoma, linfoma, tumor carcinoide, carcinoma de células escamosas.
- Cáncer gástrico irresecable.
- Enfermedad metastásica.

III. Criterios de eliminación:

- Pacientes que fallezcan por causa distinta a la enfermedad, antes de haber realizado la evaluación final.
- Pacientes con expediente incompleto.

VI.4 Definición de variables.

Variables independientes:

Edad:

Tiempo cronológico que una persona ha vivido desde que nació expresado en años. Se recabará de acuerdo al registro en el expediente clínico.

El tipo de variable es de tipo cuantitativo continuo, edad en años.

Anemia:

Descenso de hemoglobina por debajo de 10 g/dl. Se obtendrá del expediente clínico de acuerdo a lo reportado de la biometría hemática en la valoración inicial. El tipo de variable es nominal: si y no.

Pérdida ponderal:

Disminución de peso corporal resultado de circunstancias voluntarias o involuntarias. Se considerará para el estudio a aquella disminución de peso corporal involuntaria, relacionada con el padecimiento actual, no atribuible a otra causa, según se documente en la historia clínica del paciente. Escala de medición: continua, se medirá en kilogramos (kg).

Tumor palpable:

Tumoración o aumento de volumen anormal en un sitio anatómico, localizable en el examen físico. Se referirá a masa abdominal palpable, es decir a tumoración abdominal que corresponda al tumor gástrico en estudio. Se obtendrá de lo documentado en la exploración física de la historia clínica del expediente. Es una variable nominal dicotómica: si y no.

Localización de la lesión:

Sitio anatómico dónde se encuentra el tumor maligno, se obtendrá del

expediente según lo documentado por el reporte de endoscopia previo a la cirugía. Variable cualitativa, con escala de medición nominal.

Expresión final de la variable: antro, cuerpo, curvatura menor, curvatura mayor, región prepilórica, píloro.

Estadificación de la lesión:

Se aplicará de acuerdo a la estadificación del tumor, afección ganglionar y metástasis, en base a la clasificación TNM del AJCC 7ª edición 2009. (Anexo 2.2). Variable ordinal.

Gastrectomía

Procedimiento quirúrgico en el cual se realiza resección gástrica. Se considerará gastrectomía subtotal si se extirpó los dos tercios distales del estómago (antro y cuerpo). Se considerará gastrectomía total si se realiza la resección completa del estómago. Se recabará de acuerdo a la nota operatoria del expediente clínico. Variable nominal.

Estado funcional:

Es la capacidad física del paciente para realizar actividades, se clasifica conforme al ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y se tomará la información en base al expediente clínico. Es una variable ordinal: ECOG 0,1, 2,3, y 5. (Anexo 2.3)

Tipo histológico

De acuerdo a lo establecido por la clasificación de Lauren Järvi, que lo divide en 2 subtipos cada uno con características histopatológicas, clínicas y

epidemiológicas propias. Se obtendrá en base a lo documentado en el reporte histopatológico. Es una variable cualitativa nominal: tipos intestinal y difuso.

Clasificación morfológica

El adenocarcinoma gástrico tiene variantes en base a la morfología celular. Se obtendrá la información de acuerdo a lo documentado en el reporte de histopatología de la pieza quirúrgica. Se trata de una variable nominal cualitativa: papilar, coloide, medular y con células en anillo de sello. (Anexo 2.4)

Clasificación según grado de diferenciación

Los Adenocarcinomas se pueden clasificar de acuerdo a su grado de diferenciación histopatológica. Se obtendrá la información en base a lo reportado por el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. Se trata de una variable ordinal: G1 a G4. (Anexo 2.5)

Metástasis ganglionar:

Infiltración neoplásica de ganglios linfáticos resecados durante la gastrectomía. Se obtendrá la información de acuerdo a lo documentado en el reporte histopatológico. El tipo de variable es nominal: Si y No.

Tamaño del tumor

Medidas del tumor en tres, o cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación. Determinado en base a lo documentado por el reporte de patología. Es una variable cuantitativa continua expresada en centímetros.

Márgenes quirúrgicos

El margen quirúrgico se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde de la pieza extirpada. Un margen positivo se considera como marcador de la cuantía de carcinoma residual en el resto del órgano, aunque no se dispone de una definición estándar de margen positivo o negativo, la afección microscópica del margen quirúrgico por células tumorales se asocia con un aumento de las recidivas locales. Se obtendrá de lo documentado en el reporte de histopatología. Es una variable cuantitativa continua expresada en centímetros.

II. Variables dependientes

Tasa de sobrevida

Refleja la proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión. Usualmente, y por convención, este tiempo es de 5 años. **La tasa de sobrevida observada** cuantifica la proporción de pacientes con cáncer que están vivos luego de 5 años de seguimiento a partir del diagnóstico. Es una variable cuantitativa expresada en cifras porcentuales en un lapso de tiempo determinado.

Período libre de enfermedad

Espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados.

Se expresa en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos de preferencia meses o años

VI.5 Criterios de selección de la muestra

Casos consecutivos atendidos y tratados en el Hospital de Oncología en el período comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2006 que reunieron los criterios de selección establecidos.

VI.6 Análisis estadístico

La información obtenida se registró en una base de datos para su análisis posterior en SPSS versión 13.0 para Windows. Se realizó estadística descriptiva con medias, desviación estándar y frecuencias, se utilizó t de Student para grupos independientes para diferencia de medias, para la asociación de factores asociados a complicaciones se usó chi cuadrada y para cuantificación de factores de riesgo se utilizó razón de momios. En cuanto a la supervivencia se analizó a través del método Kaplan-Meier y evaluada a años plazo correlacionada con los diferentes factores analizados. Para comparar curvas de supervivencia se utilizó test de Log Rank (Mantel-Cox) o test de Breslow, según corresponde. Se consideró significancia estadística una $p < 0.05$ (Intervalo de confianza de 95%).

VII. RESULTADOS

Se evaluaron 588 pacientes de los cuales el 19% (n=112) fueron menores de 45 años. Las características clínicas y demográficas se muestran en la **Tabla 1**. Destaca que las mujeres predominan (77%) ($p=0.000$) en el grupo de menores de 45 años y en los cuales, los síntomas más comunes fueron náusea y vómito (41%) seguido de dispepsia (29%); contrario a la pérdida de peso (23.1%) y dolor abdominal (22.3%) en los mayores de 45 años ($p=0.000$).

Las características de presentación del tumor se muestran en la **Tabla 2**, destacando que se presentaron más casos de tumores clasificados como Borrmann IV (43%) seguido de Borrmann III (36%), clasificados como Lauren mayormente fueron tipo difuso (56.3%) y un porcentaje considerable de Indiferenciados (18.7%) en el grupo de estudio.

En la **Tabla 3** se observan los hallazgos y resultados quirúrgicos, en donde se encontró un porcentaje más elevado de enfermedad metastásica (39.3% vs 29.8%), así como de localización difusa (12.5% vs 3.4%), pero menor de enfermedad resecable (52.7 vs 61.3%) en pacientes menores de 45 años al compararse con el grupo de mayor edad.

Al término del análisis del estudio 29.5% de pacientes menores de 45 años estaban vivos y de los cuales 26.8 % sin recurrencia de la enfermedad como se muestra en la **Tabla 4**, en donde también se expone el PLE y la SV global en enfermedad resecable. **Gráficos 1 y 2**.

La Regresión Logística Múltiple se presenta en las **Tablas 5 y 6** mostrando los factores adversos para recurrencia y sobrevida.

VIII. DISCUSIÓN

El cáncer gástrico en México según el RHN concentra el 3% de los casos de cáncer diagnosticados en el país, con 3 casos registrados por 100,000 habitantes.

A pesar de que los porcentajes de reseccabilidad se han incrementado (60-80%) y la mortalidad postoperatoria es de un 6-14%, las tasas de supervivencia a 5 años continúan en un 8 a 26% en algunas series⁶, de tal manera que pacientes con cáncer gástrico que son reportados como reseccables y libres de enfermedad ganglionar en el estudio histopatológico definitivo, lo cual implicaría un mejor pronóstico, finalmente muchos de ellos mueren por enfermedad maligna recurrente⁹. Es por tanto de suma relevancia poder identificar los factores asociados con la supervivencia específica de enfermedad, dicha supervivencia está determinada tanto como por las características del tumor como por algunas características clínicas relacionadas con el paciente¹⁰. Esta supervivencia y el intervalo libre de enfermedad, varían ampliamente de país y región; y se pueden prolongar cuando somos capaces de identificar los factores que inciden en estos.

Analizando estudios nacionales, Oñate³⁷ en el 2001 refiere que la edad de aparición del cáncer gástrico fluctúa entre 34 y 84 años, con una media de 55,1 años. Similar a nuestra serie de 588 casos en donde obtuvimos una media de 58.4 años (37-85 años).

En la literatura mundial se ha asociado la edad menor de 40 años con incremento en la frecuencia de tumores poco diferenciados, con histología de células en anillo de sello y tumores difusos¹¹; sin embargo, los estudios recientes contradicen que a pesar de las características histológicas adversas en jóvenes, además de la predilección en sexo femenino, la supervivencia a 5 años es mejor en menores de 50 años, 54% vs 46% ($p=0.035$) que en mayores de 50 años¹². En otras series no ha podido ser demostrado.

En este estudio se integraron dos grupos divididos en menores de 45 años correspondiendo al 19% ($n=112$) de casos y mayores de 45 años 81% ($n=476$).

Se ha reportado que el cáncer gástrico afecta en un 4% más a la población masculina en todos los grupos de edad², encontrando en este estudio que hubo mayor número de casos en hombres 58.6% vs 41.3% en mujeres, conservándose el predominio de casos de género masculino en el grupo de pacientes mayores de 45 años con 67%; sin embargo, con una inversión de dicha tendencia en el grupo de pacientes menores a 45 años donde predominó en el género femenino con 77% ($p=0.000$).

El tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 8.1 meses (DE: 4.6) no significativa en ambos grupos ($p=0.829$).

Hubo diferencia en cuanto al síntoma inicial de presentación de la enfermedad al comparar ambos grupos de edad siendo para los menores de 45 años el principal la náusea (41%) seguido de dispepsia (29%). En el grupo de pacientes de mayor edad fue más común la pérdida de peso (23.1%) seguida del dolor abdominal (22.3%) con una diferencia estadística significativa ($p=0.000$).

Stephens analiza los síntomas de alarma al momento del diagnóstico, dichos datos clínicos son factores pronóstico mayores independientes negativos asociados a sobrevida a 5 años siendo los más relevantes disfagia 7%, masa palpable 11%, anemia 12% y vómito 14% ($p=0.001$)¹⁷. Al realizar el análisis de regresión logística encontramos en nuestro estudio que los síntomas con pronóstico adverso para recurrencia y sobrevida fueron principalmente anemia (OR 22.9), tumor abdominal palpable (OR 9.08), náusea y vómito (OR 6.3) y HTDA (OR 4.9).

En cuanto al estado funcional, en nuestro análisis fueron 32.3% de pacientes clasificados como ECOG 2 y 6.5% como ECOG 3 sometidos a tratamiento quirúrgico, asociándose a una sobrevida media de 27.02 y 5.84 meses respectivamente ($p=0.000$), con resultados similares en ambos grupos de edad. Cunningham identificó que en pacientes con ECOG 2 y 3 tienen peor sobrevida HR 1.712 ($p: <0.0001$) comparado con pacientes con estado funcional 0 y 1 HR 1.0³⁴.

En lo referente a las características del tumor se encontró también diferencia en cuanto a la clasificación endoscópica para ambos grupos de edad, ya que

en menores de 45 años se presentaron más casos de tumores clasificados como Borrmann IV (43%) seguido de Borrmann III (36%), mientras que en mayores de 45 años se observó a la inversa una mayor frecuencia de tumores Borrmann III (37%) seguido de Borrmann IV (34%) ($p=0.004$). La sobrevida media fue de 59 meses en Borrmann III y de 13 meses en Borrmann IV ($p=0.000$). Esta disminución de la sobrevida se presenta también en un estudio de 3,966 pacientes en el cual la sobrevida a 5 años disminuye conforme al grado tumoral siendo para los subtipos I y II, III y IV de 67.7%, 55.2% y 31.8% respectivamente ($p=0.0019$)¹⁵.

La morfología microscópica tumoral que en base a la clasificación de Lauren se denomina tipo intestinal o difuso es un factor pronóstico ya establecido en relación a sobrevida siendo de 5.9% y 21.1% respectivamente a 5 años¹⁶. En nuestro estudio llama la atención que más de la mitad de pacientes menores de 45 años presentaron un tipo difuso (56.3%) a diferencia de mayores de 45 años con predominio del tipo intestinal (44.2%) ($p=0.002$).

En ambos grupos de edad hubo mayoría de casos de tumores poco diferenciados (53.6% y 42%), sin embargo el porcentaje de casos de tumores indiferenciados fue más elevado en pacientes de menor edad presentándose en 18% de casos contrario a 5% en mayores de 45 años ($p=0.000$), con una sobrevida media de 44.0 meses en poco diferenciados y 7.5 meses en indiferenciados ($p=0.000$).

En cuanto a la clasificación morfológica del tumor más de 70% de casos correspondieron al tipo histológico de células en anillo de sello en ambos grupos.

Se ha reportado una sobrevida de 62.7% para tumores que invaden la muscular propia (pT2), 42.2% con infiltración de la subserosa (pT3) y de 30.1% con afección de la serosa (pT4a) ($p=<0.0001$)²⁴. La profundidad de invasión en el reporte patológico no tuvo diferencia estadística y principalmente se presentaron en profundidades pT4a (31.1%) y pT4b (34.4) con similares porcentajes para ambos grupos.

El cáncer gástrico es clasificado como temprano limitado a la mucosa y submucosa, que en Estados Unidos representa el 6 a 8 %, y en países como

Japón gracias a sus métodos de escrutinio representa el 30 a 50%⁵. En México sabemos que la sobrevida es pobre, en el año 2000 se reportó que casi 80% de pacientes se diagnosticaban en estadios avanzados III o IV, con tasas de resecabilidad del 33% y con una sobrevida a 5 años <15%³⁵.

En nuestro análisis, clasificado como temprano fue un 5.2% (EC Ia y Ib) con diferencia en ambos grupos de edad, siendo un 1.8% y 6.3% para menores y mayores de 45 años respectivamente ($p=0.002$). 88.2% de nuestros pacientes se encontraron en estadio III y IV de la enfermedad, porcentaje similar en ambos grupos. Con una media de sobrevida 110 meses para EC Ia, 44.3 meses para EC Ib, 20.8 meses IIIa, 11.1 meses en IIIb y de 3.41 meses en EC IIIc.

El sitio anatómico más común del tumor fue el antro pilórico para ambos grupos (39.8%). Llama la atención que en grupo de pacientes menores de 45 años el porcentaje de localización tumoral difusa fue de 12.5% vs 3.4% en pacientes de mayor edad ($p=0.000$). Sin embargo el tipo de resección quirúrgica fue similar en ambos grupos realizándose gastrectomía total en 36.4% de pacientes sin significado estadístico.

Durante la exploración quirúrgica se encontró enfermedad metastásica en 30.1% de casos, con un porcentaje más elevado en el grupo de pacientes menores de 45 años al compararse con el grupo de mayor edad (39.3% vs 29.8% respectivamente) ($p=0.05$) (RR: 0.09).

De igual manera, hubo un predominio mayor de casos de resección tumoral con márgenes quirúrgicos negativos en pacientes mayores de 45 años, mismo patrón observado al clasificar la enfermedad como resecable o no resecable; es decir, que al considerar a pacientes con márgenes quirúrgicos negativos y sin enfermedad metastásica se encontró también mayor número de casos en los pacientes de mayor edad (61.3%) al compararse con el grupo de pacientes menores de 45 años (52.7%), sin embargo estadísticamente esto no fue significativo ($p=0.96$).

El margen quirúrgico positivo en nuestro estudio fue de 38% y se asoció a sobrevida media de 4.6 meses comparado con 59.6 meses en márgenes negativos. Bonenkamp encontró que en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico se presentó un 10% de márgenes positivos en la resección, que se

asoció con una sobrevida de 18% a 3 años comparado con 63% en quienes en el reporte histopatológico tuvieron márgenes negativos ³³.

Entonces, aún cuando se presentó menor porcentaje de enfermedad resecable en el grupo de menores de 45 años se encontró que tanto el periodo libre de enfermedad como la sobrevida global fueron significativamente mayores en el dicho grupo de pacientes al compararse con el grupo de mayores de 45 años, con un PLE de 56 meses vs 33 meses y SVG de 58 meses vs 35 meses respectivamente para ambos grupos.

Al término del análisis del estudio 29.5% de pacientes menores de 45 años estaban vivos y de los cuales 26.8 % sin recurrencia de la enfermedad; en el grupo de mayores de 45 años 18.3% se encontraban vivos con un 17.9% libres de enfermedad recurrente ($p=0.32$).

En nuestro análisis de regresión logística al comparar los dos grupo de estudio los factores pronóstico adversos de sobrevida fueron edad mayor de 45 años (OR 2.98), náusea y vómito (OR 6.39), hemorragia de tubo digestivo alto (OR 4.92), anemia (OR 22.93), tumor abdominal (OR 9.08), Borrmann (OR 7.9), enfermedad irreseccable (OR 32.3).

Como se muestra en las gráficas el 50% de los pacientes murieron a los 12 meses en ambos grupos, presentándose la diferencia de la SV a partir de los 24 meses que corresponde a menos del 30% de los pacientes, la sobrevida global a 5 años fue de 28% en el grupo de menores de 45 años y de 18% en mayores de 45 años ($p=0.000$).

IX. CONCLUSIÓN

Concluimos entonces que analizando los factores pronóstico de presentación de la enfermedad, características de la enfermedad y resultados inmediatos de la cirugía, encontramos que a pesar de los factores tumorales de mal pronóstico, presentación más avanzada de la enfermedad y mayor enfermedad metastásica; en pacientes en quienes se logró resección completa de la enfermedad, los jóvenes menores de 45 años tienen mejor sobrevida después de alcanzar dos años de período libre de enfermedad.

Lo anterior corrobora nuestra hipótesis y esclarece las controversias de la literatura actual acerca del comportamiento de la enfermedad en menores de 45 años. Sin embargo, habrá que realizar estudios nuevos de análisis de factores posteriores al evento quirúrgico, comparando las diferencias entre los dos grupos de edad para conocer los factores a los cuales se puede atribuir esta diferencia en el período libre de enfermedad y la sobrevida; por ejemplo, impacto de enfermedades asociadas y comorbilidades, así como del estado nutricional, complicaciones quirúrgicas presentadas; efectos, complicaciones y toxicidad de los tratamientos adyuvantes, diferencia entre los distintos protocolos establecidos de vigilancia y detección temprana de recurrencias, así como su forma de presentación, abordaje y resultados del tratamiento de la enfermedad recurrente.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric Cancer. *Lancet* 2009; 374(9688):477-90.
2. Compendio de Cáncer. Dirección General de Epidemiología, s.l. : Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm>
3. INEGI. Estadísticas vitales. Defunciones. Base de datos 2006.
4. Moore MA, Eser S, Iginov N, Iginov S, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, et al. Cancer epidemiology and control in North-Western and Central Asia—past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11:17–32.
5. Menges M. Gastric cancer: Where is the place for the surgeon, the oncologist and the endoscopist today? *World J Gastrointest Oncol* 2011 15;3(1):10-3.
6. Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Dogan E, Ozbek H, et al. Analysis of prognostic factors in patients with advanced-stage gastric carcinoma. *Med Sci Monit.* 2006;12(5):CR221-9.
7. Quintero M, Martínez R, Díaz L, De la Garza JM, Barra R. Cáncer Gástrico: experiencia en el servicio de Oncología del Hospital General de México. *GAMO* 2004; 3:26-30
8. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of Stomach Cancer. *Methods Mol Biol* 2009;472:467-77.

9. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients. *Surg Oncol* 2010;101(7):622-5.
10. Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Doğan E, Ozbek H, et al. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2006;12(5):221-229.
11. Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, Asanuma H, Yamada Y, et al. Retrospective analysis of prognostic outcome of gastric cancer in young patients. *Int J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print]
12. Qiu M, Wang Z, Zhang D, Luo H, Zhou Z, Wang F, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of gastric cancer in the young adult in China. *Tumour Biol* 2010 [Epub ahead of print]
13. Park JC, Lee YC, Kim JH, Kim YJ, Lee SK, Hyung WJ, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: An analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2009; 99:395-401.
14. Kim JH, Boo YJ, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, et al. Incidence and long term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex. does hormonal status affect prognosis?. *Arch Surg* 2008 ;143 (11):1062-67
15. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009;77(3-4):197-204

16. Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazăr E, et al. Gastric cancer: correlation between clinicopathological factors and survival of patients. II. I Rom J Morphol Embryol. 2009;50(2):185-94
17. Stephens MR, Lewis WG, White S, Blacksay GR, Edwards P, Barry JD et al. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. BJS 2005; 92:840-846
18. Costa ML, de Cassia Braga Ribeiro K, Machado MA, Leite AC, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. Ann Surg Oncol 2006;13(6):843–50.
19. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Vleggaar FP, van Eijck CH, van Hooft JE, Schwartz MP, et al. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: A patient-oriented decision approach for palliative treatment. Dig Liver Dis 2011 [Epub ahead of print]
20. Alici S, Kaya S, Ismirli M, Tuncer I, Dogan E. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. Med Sci Monit 2006; 12(5): CR221-229
21. Moriguchi S, Maehara Y, Akazawa K, Sugimachi K, Nose Y. Lack of relationship between perioperative blood transfusion and survival time after curative resection for gastric cancer. Cancer 1990;66(4):2331–5.
22. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Sarantonis J, et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis. Eur J Surg Oncol 2011; 37(4):312-8

23. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(8):1149-55.
24. Bando E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Maeda A, Osada S, et al. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):212-22.
25. Jiang C, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer invading the subserosa. *J Surg Oncol*. 2010;102(1):737–741.
26. Coburn NG. Lymph nodes and gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99(4):199-206.
27. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer* 2010; 29(11):923-30.
28. Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M et al. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32(1): 63-68.
29. Mihmanli M, Dilege, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer *Hepatogastroenterology* 2004; 51(59):1544-7.
30. Ucar E, Semerci E, Ustun H, et al. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adv Ther* 2008; 25:1075–84.

31. D'Urso V, Collodoro A, Mattioli E, Giordano A, Bagella L. Cytometry and DNA ploidy: clinical uses and molecular perspective in gastric and lung cancer. *J Cell Physiol* 2010;222(3):532-9.
32. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti E, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230(2): 170-8.
33. Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32:433-37.
34. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer –pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *Clin Oncol* 2004; 22:2395-2403.
35. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(3):210-7.
36. Oñate -Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón R, Ruiz JM, Gallardo-Rincón D. Prognostic factors in 793 cases of gastric cancer in an oncologic referral center. *Rev Gastroenterol Mex* 1999; 64(3):114-21
37. Oñate-Ocaña LF Gastric cancer in Mexico, *Gastric Cancer* 2001; 4(3):162-4.

XI. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados con cirugía.

	TOTAL n (%)	<45 años	>45 años	<i>p</i>	RR	IC 95%
Número de pacientes	588 (100)	112 (19)	476 (81)	0.000	1.4	1.2 - 1.5
Género						
Masculino	345 (57.5)	26 (23)	319 (67)	0.000	1.4	1.2 - 1.5
Femenino	243 (40.5)	86 (77)	157 (33)	0.000	1.4	1.2 - 1.5
Edad (Años) $\bar{x} \pm DE$	58.4 \pm 12.1	40.9 \pm 2.0	62.5 \pm 9.5	0.000		
Tiempo de evolución						
Meses $\bar{x} \pm DE$	8.1 \pm 4.6	7.9 \pm 3.7	8.0 \pm 4.7	0.829	0.93	0.84 – 1.05
Síntomas de inicio						
Dispepsia	93 (15.8)	33 (29.4)	60 (12.6)	0.000		
Náusea y vómito	140 (23.8)	46 (41.1)	94 (19.6)	0.000		
HTDA	68 (11.6)	2 (1.8)	66 (13.9)	0.000		
Pérdida de peso	121 (20.5)	11 (9.8)	110 (23.1)	0.000		
Desnutrición	5 (0.9)	0	5 (1.1)	NS		
Anemia	19 (3.2)	0	19 (4.0)	NS		
Dolor abdominal	117 (19.9)	11 (9.8)	106 (22.3)	0.000		
Tumor abdominal	10 (1.7)	5 (4.5)	5 (1.1)	NS		
Disfagia	15 (2.6)	4 (3.6)	11 (2.3)	NS		
Estado funcional (ECOG)				0.192		
1	360 (61.2)	72 (64.3)	288 (60.5)			
2	190 (32.3)	37 (33)	153 (32.1)			
3	38 (6.5)	3 (2.7)	35 (7.4)			
Estadio clínico				0.002		
IA	9 (1.5)	1 (0.9)	8 (1.7)			
IB	23 (3.7)	1 (0.9)	22 (4.6)			
IIA	30 (4.9)	1 (0.9)	29 (6.1)			
IIB	10 (1.7)	4 (3.6)	6 (1.3)			
IIIA	202 (34.5)	46 (41.1)	156 (32.8)			
IIIB	183 (31.2)	24 (21.4)	159 (33.4)			
IIIC	96 (16.5)	24 (21.4)	72 (15.1)			
IV	35 (6.0)	11 (9.8)	24 (5.0)			

Tabla 2. Características macroscópicas y microscópicas del tumor.

	TOTAL n (%)	<45 años	>45 años	<i>p</i>
Clasificación de Borrmann				<i>0.004</i>
I	23 (3.9)	3 (2.7)	20 (4.2)	
II	58 (9.8)	1 (0.9)	57 (12)	
III	217 (37.2)	41 (36.6)	178 (37.4)	
IV	215 (36.6)	49 (43.7)	166 (34.8)	
NR	273 (12.5)	18 (16.1)	55 (11.6)	
Clasificación de Lauren				<i>0.002</i>
Intestinal	251 (42.7)	39 (34.8)	212 (44.5)	
Difuso	247 (42.0)	63 (56.3)	184 (38.7)	
Indeterminado	90 (15.3)	10 (89.3)	80 (16.8)	
Diferenciación tumoral				<i>0.000</i>
Bien diferenciado	16 (2.7)	0	16 (3.4)	
Moderadamente diferenciado	152 (25.9)	13 (11.6)	139 (29.2)	
Poco diferenciado	260 (44.2)	60 (53.6)	200 (42.0)	
Indiferenciado	45 (7.6)	21 (18.7)	24 (5.0)	
NR	115 (19.6)	18 (16.1)	97 (20.4)	
Clasificación morfológica				<i>0.184</i>
Papilar	5 (0.9)	2 (1.8)	3 (0.6)	
Coloide o mucinoso	17 (2.9)	0	17 (3.6)	
Medular	10 (1.7)	1 (0.9)	9 (1.9)	
CA de células en anillo de sello	421 (71.5)	81 (72.3)	340 (71.4)	
NR	135 (23.0)	28 (25.0)	107 (22.5)	
Profundidad de la invasión				<i>0.149</i>
pT1b	32 (5.4)	5 (4.5)	27 (5.7)	
pT2	24 (4.1)	0	24 (5.0)	
pT3	147 (25.0)	32 (28.6)	115 (24.2)	
pT4a	183 (31.1)	37 (33.0)	146 (30.6)	
pT4b	202 (34.4)	38 (33.9)	164 (34.5)	

Tabla 3. Resultados de la cirugía

	TOTAL n (%)	<45 años	>45 años	<i>p</i>	RR	IC 95%
Enfermedad metastásica				<i>0.005</i>	0.9	0.8-1.0
Si	186 (30.1)	44 (39.3)	142 (29.8)			
No	402 (69.9)	68 (60.7)	334 (70.2)			
Localización Tumoral				<i>0.000</i>		
Cardias	43 (7.3)	11 (9.8)	32 (6.7)			
Fondo	124 (21.1)	6 (5.4)	118 (24.7)			
Cuerpo	152 (25.9)	21 (18.7)	131 (27.5)			
Antro pilórico	234 (39.8)	60 (53.6)	174 (36.6)			
Anastomosis estómago operado	5 (0.8)	0	5 (1.1)			
Difuso	30 (5.1)	14 (12.5)	16 (3.4)			
Tipo de cirugía				<i>0.889</i>		
Gastrectomía total	214 (36.4)	40 (35.7)	174 (36.6)			
Gastrectomía subtotal	178 (30.3)	36 (32.2)	139 (29.8)			
LAPE	196 (33.3)	36 (32.1)	200 (33.6)			
Márgenes quirúrgicos				<i>0.157</i>	1.06	0.97-1.15
Negativos	360 (61.2)	62 (55.4)	298 (62.6)			
Positivos	228 (38.8)	50 (44.6)	178 (37.4)			
Enfermedad reseccable y sin metástasis a distancia. n(%)				<i>0.96</i>	1.2	0.97 – 1.5
Márgenes negativos	350 (59.6)	59 (52.7)	291 (61.3)			

Tabla 4. Mortalidad y sobrevida

	TOTAL n (%)	<45 años	>45 años	<i>p</i>	RR	IC 95%
Mortalidad	468 (79.6)	79 (70.5)	389 (81.7)	0.008	1.6	1.14 – 2.27
Recurrencia	473 (80.4)	82 (73.2)	391 (82.1)	0.032	1.5	1.04 – 2.15
SVG en enfermedad resecable (Meses) Márgenes negativos y sin metástasis a distancia $\bar{x} \pm DE$	39.24 \pm 32	58.6 \pm 43	35.2 \pm 28.43	0.001		
PLE en enfermedad resecable (Meses) Márgenes negativos y sin metástasis a distancia $\bar{x} \pm DE$	37.06 \pm 33.8	56.7 \pm 45.03	33.02 \pm 29.58	0.000		

TABLA 5. Factores pronóstico adversos de sobrevida

Variable	OR	IC 95%	<i>p</i>
Edad >45 años	2.98	1.3 - 6.8	0.009
Manifestaciones clínicas			
Náusea y vómito	6.39	1.3 - 30.6	0.020
HTDA	4.92	1.5 - 15.2	0.006
Anemia	22.93	5.8 - 89.3	0.000
Tumor abdominal	9.08	1.03 - 79.8	0.047
Borrmann IV	7.9	5.2 - 12.0	0.002
Enfermedad irreseccable	32.3	3.9 - 266.7	0.001

TABLA 6. Factores pronóstico adversos para recurrencia

Variable	OR	IC 95%	<i>p</i>
Edad >45 años	3.88	1.8 - 8.0	0.000
Manifestaciones clínicas			
Dispepsia	3.41	1.1 - 10.4	0.032
Náusea y vómito	2.02	2.1 - 12.2	0.001
HTDA	1.72	0.5 - 6.5	0.000
Anemia	3.62	1.4 - 13.8	0.000
Tumor abdominal	1.2	1.1 - 11.9	0.035
Borrmann III	1.7	0.2 - 13.4	0.007
Borrmann IV	13.6	1.0 - 18.3	0.000
Enfermedad irreseccable	17.3	1.8 -16.4	0.013

Gráfico 1. Período Libre de Enfermedad.

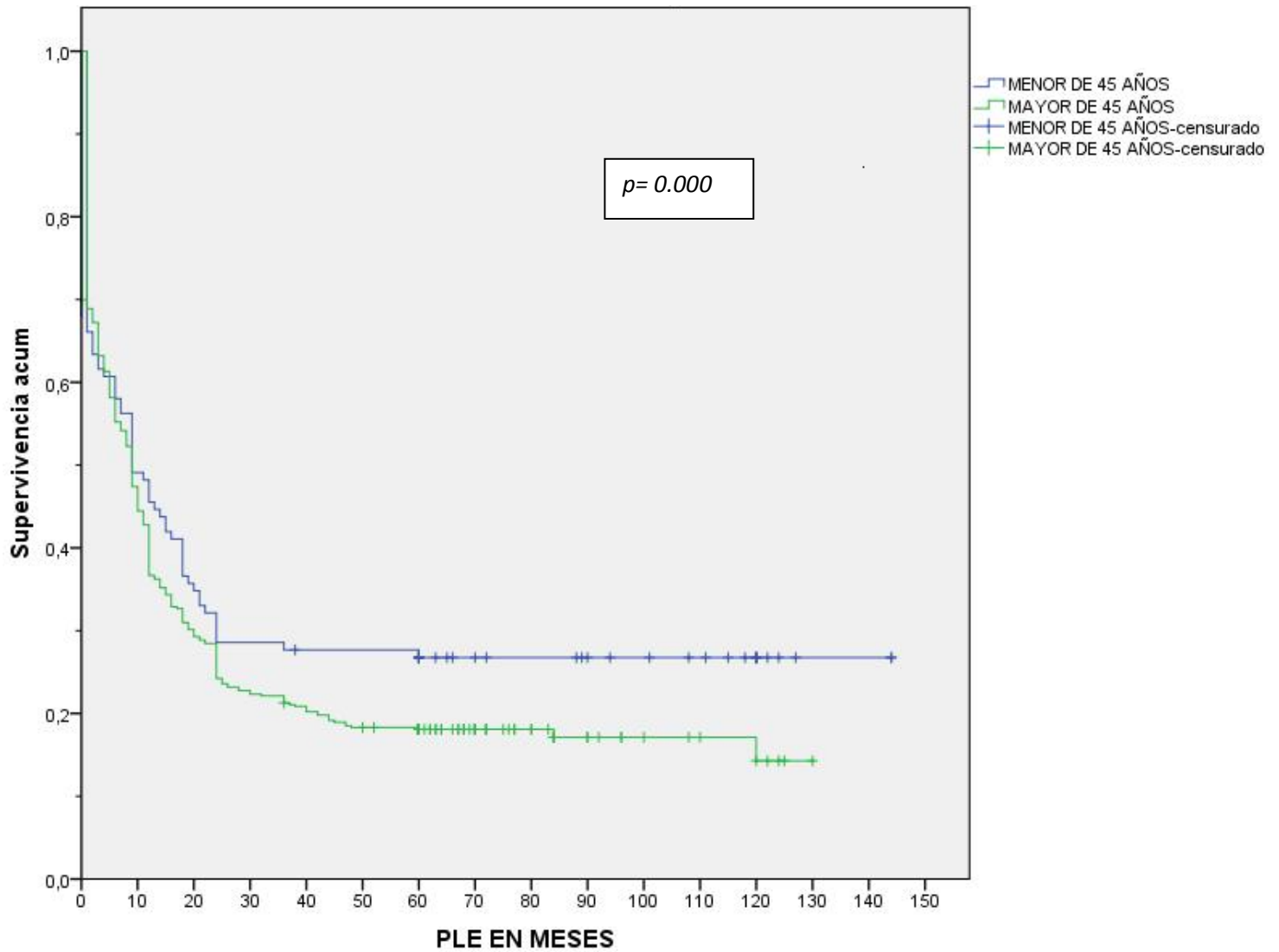
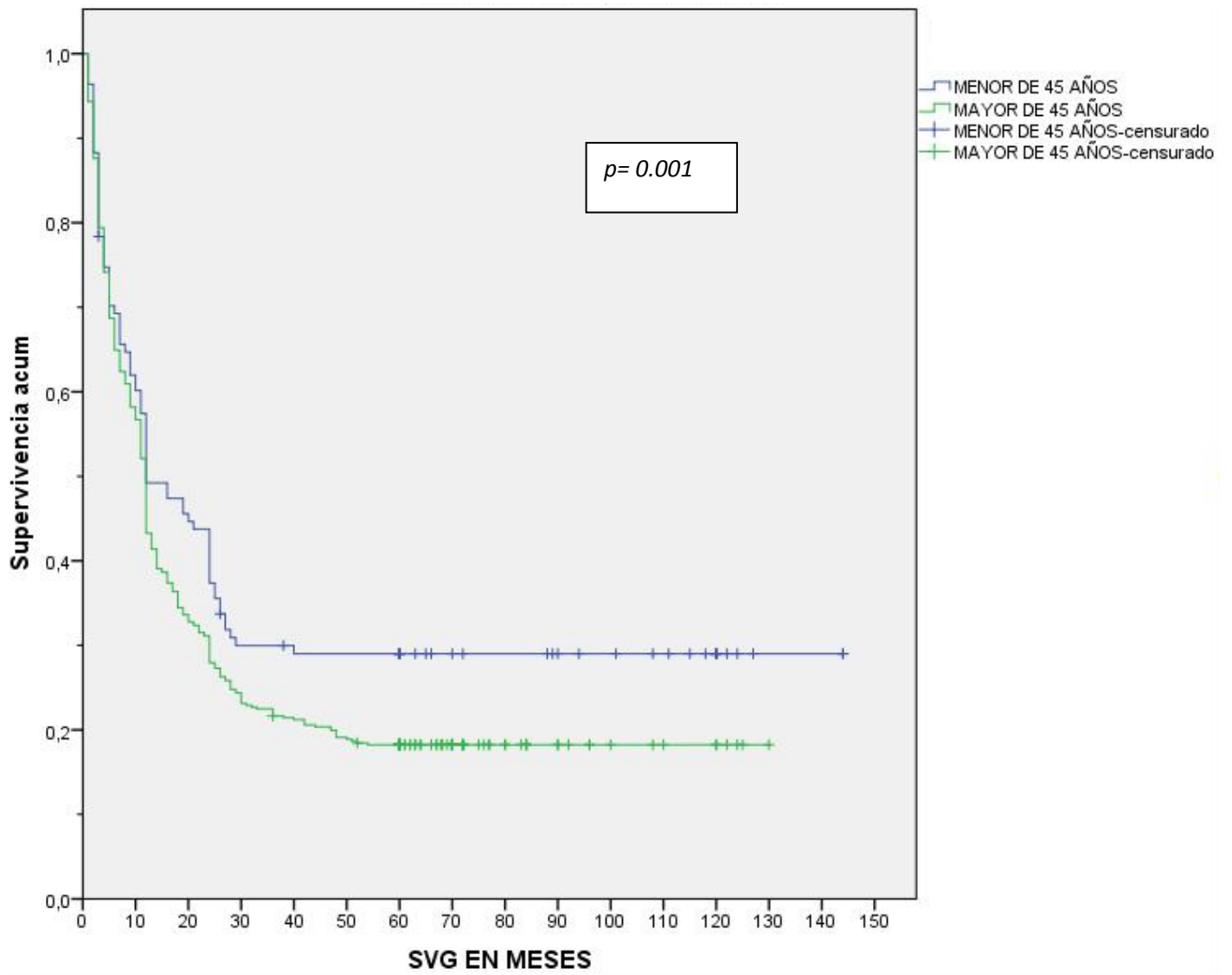


Gráfico 2. Sobrevida Global



XII. ANEXOS

ANEXOS

XII.1 Clasificación de cáncer gástrico

Clasificación por Estadio

- Incipiente (Temprano): Compromete mucosa o mucosa y submucosa pudiendo presentar metástasis regionales
- Intraepitelial
- Intramucoso
- Submucoso
- Avanzado: Sobrepasa la Submucosa

XII.2 Clasificación Endoscópica de Bormann. Se emplea exclusivamente para el cáncer avanzado que excede los 3-4 cm de tamaño de invade la muscular como mínimo.

1. Polipoideo
2. Ulcerado con bordes elevados
3. Ulcerado con infiltración de la pared
4. Infiltración difusa del tumor, linitis plástica

XII.3 Clasificación TNM. 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Tumor primario (T)

Tx: El tumor primario no puede ser investigado.

T0: No hay evidencias de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ (intraepitelial, sin invasión de la lámina propia)

T1: el tumor compromete la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.

T1a: El tumor invade la lamina propia o muscular de la mucosa

T1b: El tumor invade la submucosa

T2: El tumor infiltra la muscular propia

T3: El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión de peritoneo visceral o estructuras adyacentes. Los tumores T3 también incluyen aquellos que se extienden a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos, o a los omentos mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que los cubre.

T4: El tumor infiltra la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

T4a: El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)

T4b: El tumor invade estructuras adyacentes como bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

Compromiso linfático regional (N)

Nx: los ganglios regionales no se pueden investigar.

N0: sin metástasis ganglionares.

N1: metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales.

N2: metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales.

N3: metástasis en más 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

Mx: las metástasis no se pueden investigar.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: hay metástasis

Clasificación TNM

ESTADIO 0	Tis, N0, M0
ESTADIO IA	T1, N0, M0
ESTADIO IB	T2, N0, M0 T1, N1, M0
ESTADIO IIA	T3, N0, M0 T2, N1, M0 T1, N2, M0
ESTADIO IIB	T4a, N0, M0 T3, N1, M0 T2, N2, M0 T1, N3, M0
ESTADIO IIIA	T4a, N1, M0 T3, N2, M0 T2, N3, M0
ESTADIO IIIB	T4b, T1, M0 T3, N2, M0 T3, N3, M0
ESTADIO IIIC	T4b, N0 o N1, M0 T4a, N3, M0
ESTADIO IV	Cualquier T, cualquier N, M1

XII.4 Estado funcional de acuerdo a la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group)

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** El paciente está moribundo o morirá en horas.

XII.5 Clasificación morfológica del Adenocarcinoma gástrico:

Morfológicamente el Adenocarcinoma gástrico tiene distintas características, según las cuales se clasifica en:

- Papilar: Forman estructuras glandulares en disposición papilar.
- Coloide o mucinoso: Excesiva colección de mucina forma un agregado extracelular.
- Medular: Sólidas bandas o masas de células indiferenciadas.
- Carcinoma con células en anillo de sello: Células bien diferenciadas con grandes cantidades de mucus intracelular, que desplaza al núcleo en forma excéntrica.

XII.6 Clasificación en base a la diferenciación tumoral.

G1: tumor bien diferenciado.

G2: tumor moderadamente diferenciado.

G3: tumor poco diferenciado

G4: tumor indiferenciado

XII.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y RECURSOS

El presente trabajo al ser de tipo observacional y retrolectivo se considera una investigación sin riesgo para los individuos sujetos al estudio, ya que la información recolectada se basa en registros y en el que no se realizó ninguna intervención o modificación de las variables del individuo, por lo que no tiene implicaciones éticas sancionadas por la Asamblea Médica Mundial de Helsinki de 1964 ni el Código Internacional de Ética Médica de 1949, así como por la Ley General de Salud de 1984, ni del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de 1987. Asimismo fue valorado para su aprobación y registro por el comité local de investigación de este hospital.

Se realizó el estudio con la participación del investigador principal para la revisión de expedientes y recolección de datos, con la colaboración de personal administrativo y de archivo para la localización de los expedientes. Asimismo con la participación del profesor investigador para el análisis estadístico y la revisión de los resultados. Como recursos financieros únicamente aplicó el requerido para la impresión en papel de los documentos, mismo que fue cubierto por los investigadores.

XII.8 FICHA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Iniciales: /_____/ 2. No. De Expediente: /_____/

3. Fecha del diagnóstico del Cáncer Gástrico: /_____/

4. Edad /___/

5. Género (1) Fem /___/ (2) Masc /___/

6. Tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico:

- (1) No consta /___/ (2) Asintomático /___/ (3) < 3 meses /___/
(4) 3 – 6 meses /___/ (5) 7 – 12 meses /___/ (6) 13 – 18 meses /___/
(7) 19 – 23 meses /___/ (8) 2 – 3 años /___/ (9) > 3 años /___/

7. Manifestaciones clínicas:

- (1) Dispepsia /___/ (2) Náuseas y/o Vómitos /___/
(3) STDA (hematemesis/melena) /___/ (4) Pérdida de peso /___/
(5) Desnutrición /___/ (6) Anemia /___/ (7) Dolor abdominal /___/
(8) Masa abdominal /___/ (9) Ascitis /___/ (10) Disfagia /___/

8. Estado Funcional:

- (1) ECOG 1 /___/, (2) ECOG 2 /___/, (3) ECOG 3 /___/, (4) ECOG 4 /___/, (5) ECOG 5 /___/

9. Clasificación de Lauren:

- (1) Intestinal /___/ (2) Difuso /___/ (3) No se reporta /___/

10. Diferenciación Tumoral:

- (1) Bien diferenciado /___/ (2) Moderadamente diferenciado /___/
(3) Poco diferenciado /___/ (4) Indiferenciado /___/ (5) No se reporta /___/

11. Clasificación morfológica:

- (1) Papilar /___/ (2) Coloide o mucinoso /___/ (3) Medular /___/
(4) Carcinoma con células en anillo de sello /___/ (5) No se reporta /___/

12. Clasificación de Bormann:

- (1) I. (Polipoideo) /___/ (2) II. (Ulcerado con bordes elevados) /___/ (3) III (Ulcerado infiltrante) /___/ (4) IV (Infiltrante difuso) /___/ (5) No se reporta /___/

13. Profundidad de Invasión:

- (1) pTis /___/, (2) pT1a /___/, (3) pT1b /___/,
(4) pT2 /___/, (5) pT3 /___/, (6) pT4a /___/, (7) pT4b /___/.

14. Estadio Tumoral:

0: Tis N0M0 /___/

IA: T1 N0 M0 /___/

IB: T2 N0 M0 /___/, T1N1M0 /___/

IIA: T1 N2 M0 /___/, T2 N1M0 /___/, T3 N0M0 /___/

IIB: T4a N0M0 /___/, T3 N1 M0 /___/, T1 N3 M0 /___/

IIIA: T4a N1M0 /___/; T3 N2 M0 /___/; T2 N3 M0 /___/

IIIB: T4b N0 o N1 M0 /___/, T4a N2 M0 /___/, T3 N3 M0 /___/
IIIC: T4b N2o N3 M0 /___/, T4a N3 M0 /___/
IV: cualquier T, cualquier N, M1 /___/

15. Presencia de Metástasis:

(1) Sí /___/ (2) No /___/ (3) No se reporta /___/

16. Localización tumoral:

(1) Cardias /___/ (2) Fondo /___/ (3) Cuerpo /___/

(4) Antro Pilórico /___/ (5) Difuso /___/ (6) Anastomosis de estómago operado /___/

17. Tipo de procedimiento quirúrgico:

(1) Gastrectomía total /___/ (2) Gastrectomía subtotal /___/

(3) Laparotomía exploradora /___/ (4) Otros /___/

18. Márgenes quirúrgicos:

(1) Negativo /___/, (2) Positivo /___/

19. Periodo Libre de Enfermedad: /___/

20. Sobrevida /___/

XII.9 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

DESCRIPCIÓN	FECHA
Realización de protocolo	Agosto 2011
Revisión y entrega de protocolo	Agosto 2011
Evaluación del protocolo por el comité local de investigación	Septiembre 2011
Revisión de registros de quirófano y recopilación de nombres y afiliaciones.	Octubre 2011
Revisión de expedientes solicitados a archivo recabando información y llenando hojas de registro de datos.	Noviembre 2011
Tabulación de datos y análisis estadístico	Diciembre 2011
Elaboración de resultados y conclusiones	Enero 2012
Entrega preliminar y revisión de tesis	Enero 2012
Entrega de trabajo final	Febrero 2012
Impresión de tesis	Febrero 2012
Entrega de tesis final	Febrero 2012