



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER GASTRICO EN EL
SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO O.D.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGIA
PRESENTA:
DR. JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS Y ENCARGADA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO:O.D.
DRA. MARIA YICEL HERNANDEZ BAUTISTA



MEXICO, D.F.

2013



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.

FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER GASTRICO EN EL SERVICIO DE
RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

AUTOR:

DR. JESUS CRUZ HERNANDEZ
MEDICO RESIDENTE ESPECIALIDAD RADIOONCOLOGIA

ASESOR:

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ
ENCARGADA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO O.D.

INDICE

INTRODUCCION	4
MARCO TEORICO	4
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
CRITERIOS DE INCLUSION	15
CRITERIOS DE EXCLUSION	15
METODOLOGIA	16
RESULTADOS	18
DISCUSION	32
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAFIA	36

INTRODUCCION

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más importantes en México debido a su frecuencia y mas importante a su mortalidad. La incidencia tiende a aumentar y el diagnóstico en etapas avanzadas es lo mas frecuente, esto debido a la omisión ante los síntomas de los pacientes y médicos de primer contacto, así como la falta de un programa de detección oportuna como en Japón. Aunque se conoce su historia natural y patrones de diseminación poco se ha logrado en el impacto del control y sobrevida de esta enfermedad.

MARCO TEORICO

Anatomía

El estomago se extiende desde la unión gastroesofágica proximalmente hasta el duodeno distalmente, se divide en 4 componentes. La más proximal el cardias, comenzando a nivel de la línea Z (zona de transición de epitelio escamoso a columnar)¹. El fondo gástrico es la porción más craneal delimitado del cuerpo gástrico por un plano horizontal que pasa a través de la escotadura del cardias. El cuerpo gástrico se extiende distalmente mediante un plano a través de la cisura angularis a lo largo de la curvatura menor. Distal a este plano esta el antro pilórico y el canal pilórico; el esfínter pilórico delinea la transición del estomago al duodeno. El estomago esta limitado a la izquierda por el diafragma, lóbulos

derecho e izquierdo del hígado y la pared abdominal anterior. Las superficies anterior y posterior están cubiertas por el peritoneo del omento mayor y menor respectivamente.

La irrigación arterial se origina del tronco celiaco. Una de las 3 ramas del tronco, la arteria gástrica izquierda, suple la porción superior de la curvatura menor. La segunda rama del tronco celiaco, la arteria hepática común da origen a la arteria gastroduodenal, la cual se divide en las ramas gástrica derecha y gastroepiplóica derecha supliendo la curvatura menor inferior y la curvatura mayor inferior respectivamente. Finalmente, la tercera rama del tronco celiaco, la arteria esplénica de la cual se origina la rama gastroepiplóica izquierda para suplir la curvatura mayor superior y las arterias gástricas cortas que irrigan el fondo².

El drenaje linfático sigue a la irrigación arterial, eventualmente a la región celiaca. Sitios adicionales de drenaje incluyen el hilio esplénico, portahepático, gastroduodenal, pancreaticoduodenal, suprapancreático, paraorticos y paraesofágicas³. El drenaje venoso es predominantemente vía hepática hacia el sistema porta.

Epidemiología

Existe una considerable variabilidad en la incidencia de cáncer gástrico alrededor del mundo, siendo Asia y específicamente China un tercio de los nuevos pacientes diagnosticados. El Cáncer Gástrico se mantiene como el tipo más común de cáncer en hombres en Japón⁴. A pesar de una declinación en la incidencia de cáncer gástrico en occidente en las últimas décadas, la incidencia

de cáncer proximal y de la unión gastroesofágica ha incrementado⁵. La Sobrevida es peor en pacientes con cánceres gástricos proximales comparados a los de localización distal⁶

En nuestro país, en el 2003 se documentaron histológicamente 3 584 casos de cáncer gástrico, representando 3.3% del total de casos de enfermedades malignas registradas, con una incidencia de 3.3 por 100 000 individuos. La frecuencia fue mayor en varones: 1 721 casos, constituyendo el tercer lugar de incidencia (57%) entre las neoplasias malignas; en las mujeres se registraron 1 292 casos, el quinto lugar (43%). La incidencia aumentó con la edad: el grupo de 70 y más años (tanto en varones como en mujeres) resultó el más afectado. Las entidades con mayor proporción de casos fueron el Distrito Federal (27.7%) y Nuevo León (8.9%).

En cuanto a la mortalidad, en 2003 ocupó el tercer lugar entre las neoplasias malignas, con 5 201 casos y una tasa de 5/100 000 habitantes.⁷

La Histología más frecuente de cáncer gástrico es el adenocarcinoma, el cual puede ser dividido en dos categorías: Difuso e intestinal. Ninguno puede ser asociado con *Helicobacter Pylori* categóricamente, sin embargo una relación causal con el subtipo intestinal es el más establecido. El tipo intestinal es el más común en áreas endémicas y más frecuentemente nace de metaplasia intestinal y gastritis atrófica; estos cánceres típicamente se originan en el antro. Contrariamente, la metaplasia intestinal no es un hallazgo típico en pacientes diagnosticados con el tipo difuso.

Otras Histologías son raras, aconteciendo en menos del 10% de los nuevos canceres gástricos diagnosticados. Estas son variadas, incluyen linfomas

(MALToma), de células escamosas, indiferenciado, hepatoide, carcinoide, y tumores del estroma gastrointestinal.

Factores de riesgo

La mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos, con una fuerte relación con procesos infecciosos y factores dietéticos. También puede ser visto en síndromes familiares, tales como el Cáncer de colon no polipósico hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers; sin embargo estos acontecen como la minoría en los nuevos casos diagnosticados⁸. Los factores dietéticos incluyen sal y nitratos, ambos usados en la curación de carnes. Otros como el estilo de vida asociados a cánceres proximales y de la unión gastroesofágica son la Obesidad, Tabaco, y uso de alcohol. Finalmente, existe una asociación con la infección de *Helicobacter Pylori*, predominantemente en el desarrollo del tipo intestinal e el antro. Esta relación ha sido firmemente establecida, aunque la causa no es directa sino mediada al parecer por el desarrollo de gastritis crónica.

Factores pronósticos e Historia natural

Desde el punto de vista morfológico, el adenocarcinoma gástrico se describe de acuerdo con la clasificación de Bormann:

- Tipo 1: cánceres polipoides o fungosos.
- Tipo 2: lesiones ulceradas de bordes elevados.
- Tipo 3: lesiones ulceradas que infiltran la pared gástrica.
- Tipo 4: lesiones infiltrantes difusas.

- Tipo 5: lesiones o neoplasias no clasificables.

Esta clasificación tiene implicaciones para el pronóstico. En 90% de los casos, las lesiones de tipo 1 son neoplasias bien diferenciadas; en cambio, 50% de las neoplasias de tipo 3 muestra escasa diferenciación; cada una tiene distintos pronósticos, siendo de mejor pronóstico las I y II y de peor pronóstico las restantes. La diseminación de las neoplasias gástricas es similar a la observada en otras estructuras gastrointestinales. La propagación ocurre por continuidad cuando se proyecta hacia la mucosa adyacente y por contigüidad si afecta tejidos y órganos próximos, como bazo, diafragma, colon, hígado, etc. La diseminación linfática ocurre en fases tempranas. De la totalidad, 50% presenta invasión ganglionar al momento del diagnóstico. La propagación transcelómica es común en lesiones locales avanzadas. Puede ser extensa y con cierta regularidad afecta los ovarios (tumor de Krukenberg) o fondo de saco posterior (tumor de Blumer). Algunas veces el tumor primario permanece silente y son las metástasis ováricas las que suscitan la atención. La diseminación hematogena es rara; cuando tiene lugar, ocurre a partir de tumores de progresión local y recurrentes, con afectación habitual de hígado y pulmones.

La mayoría se presenta con enfermedad avanzada. La resección con márgenes negativos es requerida para la curación, pero la supervivencia aun con resecciones curativas es pobre⁹. El factor pronóstico más importante en cáncer gástrico resecados es el estado ganglionar¹⁰. La estadificación actual de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la séptima edición, con varios cambios a su predecesora edición. Esta edición ha sido encontrada que provee mayor información pronóstica que la previa de la AJCC y que la del sistema Japonés¹¹.

Sin embargo, este sistema sufre debido a la relativa infrecuencia de la disección ganglionar extensa. Mientras en la población Japonesa el muestreo de >15 ganglios es la norma, en los EUA <25% de los pacientes tienen disecciones extensas¹².

Diagnóstico y Estadificación.

Los pacientes con cáncer gástrico son frecuentemente asintomáticos hasta que el cáncer se encuentra avanzado. Cuando se presenta los síntomas son frecuentemente intermitentes y vagos. La mayoría de los pacientes experimentan 1 o más de los siguientes: pérdida de peso inexplicable, saciedad temprana, dolor epigástrico, náusea, vómito, fatiga, melena o hematemesis. La evaluación inicial para la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico es la esofagogastroduodenoscopia. La cual combinada con la biopsia, establece el diagnóstico en 94% de los pacientes¹³. El tamizaje con endoscopia parece reducir la mortalidad por cáncer gástrico en Japón permitiendo un diagnóstico en estadios tempranos; sin embargo no es práctico en países con baja incidencia. El protocolo estándar incluye historia clínica completa, Examen físico, estudios de laboratorio básicos, Biometría hemática y química sanguínea, Tomografía abdominal computada con contraste, Ultrasonido/TC de la pelvis (mujeres), Imagen de tórax, esofagogastroduodenoscopia, PET o PET/CT opcional, US endoscópico opcional y examen de determinación de H. Pylori. En la actualidad no existe un marcador sérico certero, aunque el CEA y CA 19-9 pueden estar elevados particularmente en enfermedad avanzada.

Tratamiento

Ante TisN0M0

Los resultados obtenidos con la resección quirúrgica curativa (resección completa de la lesión) confieren índices de cura superiores al 90%, con morbilidad baja. Los japoneses publicaron resultados excelentes con resección endoscópica en pacientes seleccionados. Sin embargo, las resecciones endoscópicas exigen gran experiencia y cuidadosa selección de los casos, debiendo estar restringidas a centros especializados¹⁴.

T1N0M0

La resección quirúrgica exclusiva confiere índices de cura de más del 80% para el estadio I, con morbilidad baja. Las resecciones subtotales con márgenes negativos promueven menor morbilidad perioperatoria, y sus resultados generalmente son equivalentes a los de gastrectomías totales, siendo preferibles en la mayoría de los casos. Aunque microscópicamente, los márgenes positivos confieren peor pronóstico¹⁵. Aunque el nivel de resección estándar no está definido, la resección completa de los ganglios linfáticos perigástricos (D1) es lo mínimo aceptable. La estadificación se torna más precisa con la resección de los ganglios linfáticos del segundo escalón (D2). Sin embargo, dos grandes estudios aleatorizados occidentales no demostraron aumento significativo de la supervivencia global (SG) con la resección (D2) cuando se le compara a la resección D1.¹⁶¹⁷

Localmente avanzado clínico (cT2-4 o cN+M0)

La justificación para el uso de la QT neoadyuvante en cáncer gástrico se basa en el estudio MAGI. Ese estudio aleatorizó 503 pacientes con adenocarcinoma operable del estómago (74%), esófago distal (15%) y la unión gastroesofágica (11%) para ECF por 3 ciclos preoperatorios, seguido de cirugía, seguida de 3 ciclos posoperatorios (90.7% recibieron toda QT preoperatoria, pero solo el 41.6% de los individuos recibieron QT posoperatoria planificada) versus cirugía aislada (brazo control). No se observó diferencia en la morbilidad quirúrgica entre los dos brazos (45.7 versus 45.3%), pero hubo mayor incidencia de cirugía considerada curativa (79.3 versus 70.3%, $p=0.003$) y de tumores T1 y T2 (51.7 versus 36.8%, $p=0.002$) en los pacientes tratados con QT. Después de un seguimiento mediano de 4 años, se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión (HR=0.66; IC del 95%: 0.53-0.81; $p<0.001$) y de la SG (HR=0.75; IC del 95%: 0.6-0.93; $p=0.009$) a favor del brazo con QT ¹⁸.

Localmente avanzado patológico (pT3-4N0 o pN+M0)

En la estadificación presentada en la 7a edición de la AJCC, T2 (invasión hasta la muscular propia) y T3 (invasión hasta la subserosa) corresponden respectivamente a la clasificación T2a y T2b de la 6a edición de la AJCC. Varias series demostraron la importancia pronóstica de la clasificación actual de T2 y T3 (SG en 5 años: 67.3-92.5% versus 52.3-63.4%)¹⁹. Para los pacientes sometidos a resección curativa con disección D2 y con pT2N0, no se recomienda el tratamiento adyuvante. Para los pacientes con pT2N0 con disección D0 o D1 (principalmente con menos de 16 ganglios linfáticos resecados), se debe considerar el tratamiento adyuvante. El papel del

tratamiento adyuvante con QT y RT fue abordado por el estudio aleatorizado intergrup INT-0116. Ese estudio incluyó 556 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico (80%) o de la unión gastroesofágica (20%) resecados y demostró el aumento mediano de la supervivencia (36 versus 27 meses, $p=0.005$) en los casos tratados con el esquema combinado de 5-FU y RT, en comparación a los sometidos solamente a la observación²⁰. La actualización a 10 años de seguimiento mediano confirmó el mantenimiento del beneficio de la radioquimioterapia en términos de SG (HR=1.32; $p=0.004$) y supervivencia libre de enfermedad (HR=1.51; $p<0.001$). Ese beneficio se extendió a todos los grupos de pacientes independientemente del estadio T o N, disección D1 o D2, excepto histología difusa, predominante en mujeres. El régimen de quimioterapia del INT-0116 es hoy considerado ultrapasado, y por eso el estudio CRITICS está comparando la radioterapia adyuvante con cisplatino y capecitabina (cisplatino, 20 mg/m. IV semanalmente, y capecitabina, 1150 mg/m./día), seguida de QT adyuvante con una variante del esquema ECF conteniendo cisplatino, epirrubicina y capecitabina. En las situaciones en que la neoadyuvancia no fue realizada y la RT no es posible, considerar el tratamiento adyuvante con QT exclusiva con XELOX, ECF o una de sus variantes, como EOX. El papel de la radioquimioterapia en los pacientes sometidos a la resección D2 es foco de gran discusión y no está bien definido en la literatura²¹

Localmente avanzado aparentemente irresecable (cT4 o cN3M0)

El tratamiento preoperatorio puede tornar resecables hasta el 40 al 50% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, inicialmente considerada

irreseccable²², y el rescate quirúrgico de esos pacientes parece resultar en el aumento de la supervivencia²³. El uso de QT seguida por QT/RT neoadyuvante puede ser considerado, pero su beneficio real es todavía incierto²⁴.

JUSTIFICACION

La importancia clínica y epidemiológica del Carcinoma Gástrico y sus limitados niveles de supervivencia tardía, justifican los esfuerzos para realizar un diagnóstico precoz. Por otro lado es importante conocer los grupos de pacientes que puedan beneficiarse de determinadas decisiones terapéuticas, quirúrgicos o coadyuvantes, y detectar precozmente la aparición de recidiva o de metástasis en un momento en que sean susceptibles de tratamiento. Todos estos datos justifican la importancia del conocimiento de los factores que influyen en el pronóstico de estos pacientes. Desgraciadamente los resultados publicados no son, en absoluto, homogéneos ni concluyentes a nivel mundial y mucho menos en nuestro país, donde son escasas las publicaciones del tema. Por otra parte, en los últimos años se están determinando otros elementos como los marcadores tumorales, los oncogenes, o parámetros relacionados con las características del tumor, que se consideran de valor pronóstico y más actualmente en un contexto de la epigenética. La experiencia es, sin embargo, limitada y los resultados publicados son escasamente claros. Todas estas consideraciones han justificado el análisis de los factores que modifican el pronóstico del Carcinoma Gástrico.

OBJETIVOS

1. Determinar los factores involucrados en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y respuesta local.
2. Determinar el impacto del tratamiento con radioterapia.
3. Obtener las tasas de control y sobrevida.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de pacientes con cáncer gástrico tratados en el servicio de Radiooncología del Hospital General de México O.D.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico etapas I-IIIc quienes se les otorgo tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía en el servicio de Radio-oncología del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero del 2008 a diciembre del 2012. Todos los pacientes contaban con estudios de laboratorio básicos como química

sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación y electrolitos séricos, además de estudios de imagen para clasificación y documentar progresión como tomografía axial de abdomen y tórax, radiografía de tórax, endoscopia de tubo digestivo alto, etc. Además de biopsia con reporte histopatológico en aquellos que fueron sometidos a cirugía.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes tratados con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia en el servicio de Radio-oncología del Hospital General de México
- Etapas clínicas I-IV con intento de tratamiento curativo
- Seguimiento mínimo de 6 meses

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con enfermedad metastásica a distancia únicamente con tratamiento paliativo.
- Pacientes tratados con Radioterapia que no cuenten con información de dosis y/o técnica de tratamiento
- Pacientes tratados con Quimioterapia que no cuenten con información de esquema de tratamiento

METODOLOGIA

Los datos fueron obtenidos del expediente clínico del Archivo Medico del servicio de Oncología del Hospital General de México. Las variables analizadas fueron:

- Edad
- Sexo
- Perdida de peso del inicio del padecimiento actual al diagnostico
- Índice de masa corporal
- Estado funcional mediante el ECOG
- Clasificación de Bormman
- Localización
- Antígeno carcinoembrinario
- Antígeno 19-9
- Esquema de tratamiento
- Radioterapia
 - Dosis
 - Técnica
 - Incremento
- Quimioterapia
 - Esquema

- Numero de ciclos
- Cirugía
 - Tipo de cirugía
 - Tipo de Disección ganglionar
 - Numero de ganglios disecados
- Tipo Histopatológico
- Clasificación TNM
- Recurrencia local y regional
- Progresión a distancia
- Estado actual del paciente
- Tiempo de seguimiento.

La recolección de datos fue inicialmente en hoja electrónica de datos y posteriormente vaciada a un software de calculo (SPSS v2) para realizar el análisis de las variables mediante estadística descriptiva con medidas de frecuencia y tendencia central, así como validación estadística y asociación de variables mediante regresión de Cox y X^2 . La Sobrevida Global fue determinada mediante graficas de Kaplan Meier.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 41 pacientes con cáncer gástrico en el Servicio de Radio-oncología del Hospital General de México en un periodo de 5 años (2008-2012). La edad de los pacientes vario desde 25 la mínima a 83 años la máxima, el promedio fue de 54.9 años. La distribución por sexo se muestra en la Tabla 1.

	PACIENTES	%
Femenino	18	43.9
Masculino	23	56.1
Total	41	100

Tabla 1.

Con respecto a la pérdida de peso, en 32 pacientes fue reportado y solo en 9 no se encontró el dato en el expediente, hubo un promedio de 11 kilogramos, en ninguno se logró determinar tiempo del inicio o detección de la pérdida de peso al diagnóstico.

Según el estado funcional del paciente al diagnóstico, fue registrado mediante el ECOG, estando en 0 en 12 pacientes (29.3%), 1 en 27 (65.9%) y 2 en 2 pacientes (4.9%).

Para el índice de masa corporal no fue reportado en solo 7 pacientes. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

INDICE DE MASA CORPORAL

	Pacientes	Porcentaje
16	1	2,4
17	1	2,4
19	1	2,4
20	4	9,8
21	1	2,4
22	4	9,8
23	7	17,1
24	3	7,3
25	4	9,8
26	3	7,3
27	3	7,3
29	1	2,4
30	1	2,4
Total	34	82,9
No reportado	7	17,1
Total	41	100,0

Tabla 2

En cuanto a la escala de Bormman, no se reportó en 31.7% (13 pacientes). El resto se distribuyen según muestra la Figura 1.

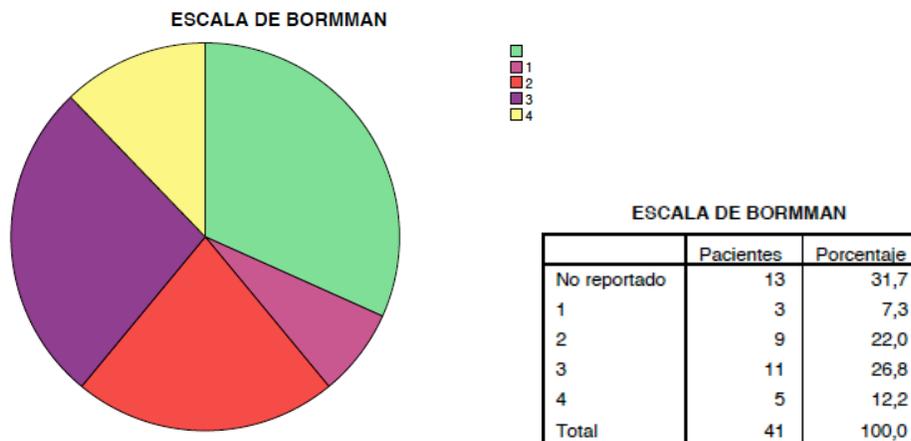


Figura 1 (Bormman)

La localización según el sub sitio anatómico fue de predominio en el antro gástrico con 24 pacientes (58.5%), seguida del cuerpo en 10 pacientes (24.4%), Unión gastroesofágica 5 (12.2%) y, Fondo en solo 2 pacientes (4.9%).

Con respecto a la determinación del antígeno 19-9 no se obtuvo en ningún caso. Para el antígeno carcinoembrionario (ACE) no fue determinado en un gran numero de pacientes como el anterior (36 pacientes, 87.8%). En los 5 que se determinó hubo 1ng/ml en 2 pacientes, 2ng/ml en 1 paciente, 5ng/ml en 1 paciente y 349ng/ml en otro paciente.

Según la clasificación TNM se distribuyeron la tabla 3. Mientras que la etapa clínica se muestra en la figura 2, cabe mencionar que el mayor porcentaje lo ocupó el estadio IIb con 31.7%.

CLASIFICACION TNM		
	Pacientes	Porcentaje
T1N0M0	2	4,9
T2bN0M0	1	2,4
T2N0M0	2	4,9
T2N1M0	1	2,4
T2N2M0	1	2,4
T3N0M0	5	12,2
T3N1M0	6	14,6
T3N2M0	2	4,9
T3N3cM0	2	4,9
T4aN0M0	7	17,1
T4aN1M0	1	2,4
T4aN2M0	2	4,9
T4aN3aM0	2	4,9
T4aN3bM0	1	2,4
T4aN3M0	1	2,4
T4bN0M0	1	2,4
T4bN1M0	1	2,4
T4bN1M1	1	2,4
T4N0M0	1	2,4
T4NxMx	1	2,4
Total	41	100,0

Tabla 3

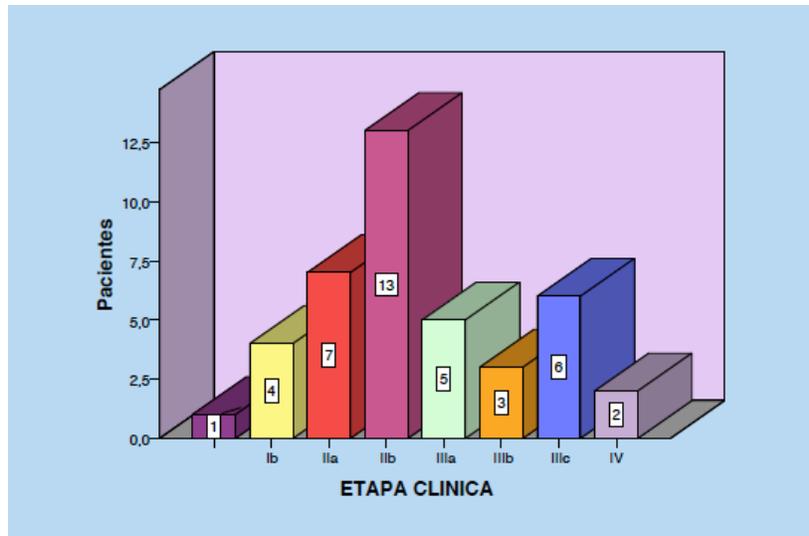


Figura 2

Con respecto al tratamiento, el esquema mayormente utilizado fue cirugía seguido de Quimio-Radioterapia concomitante adyuvante en el 68.3%, 4 pacientes cirugía sola, 3 pacientes cirugía seguida de RT, en 2 QT-RT concomitante radical, 1 paciente con cirugía seguida de QT-RT secuencial adyuvante y otro con QT neoadyuvante seguido de cirugía y posteriormente RT adyuvante, este último utilizado en el paciente con estadio IV por M1.

En los pacientes que tuvieron participación quirúrgica en el tratamiento (37 pacientes, 90.2%), la gastrectomía subtotal fue las más frecuente con un 58.5%, seguida de gastrectomía total en 14.6%, gastrectomía parcial distal 7.3%, gastrectomía extendida 4.9%, y Gastrectomía total con esplenectomía y gastrectomía parcial proximal en 2.4% cada una. En cuanto a la disección ganglionar fue realizada en 34 pacientes, correspondiendo a D1 en 23 pacientes y D0 en 11 pacientes, con el numero de ganglios disecados como sigue, menos

de 15 ganglios en 20 pacientes (48.8%) y más o igual a 15 en 14 pacientes (34.1%), no fueron reportados y/o no se realizó disección en 7 pacientes.

El subtipo histopatológico predominante fue el adenocarcinoma tipo difuso y en un solo paciente se envió biopsia la cual no fue reportada. Los resultados se muestran en la Figura 3.

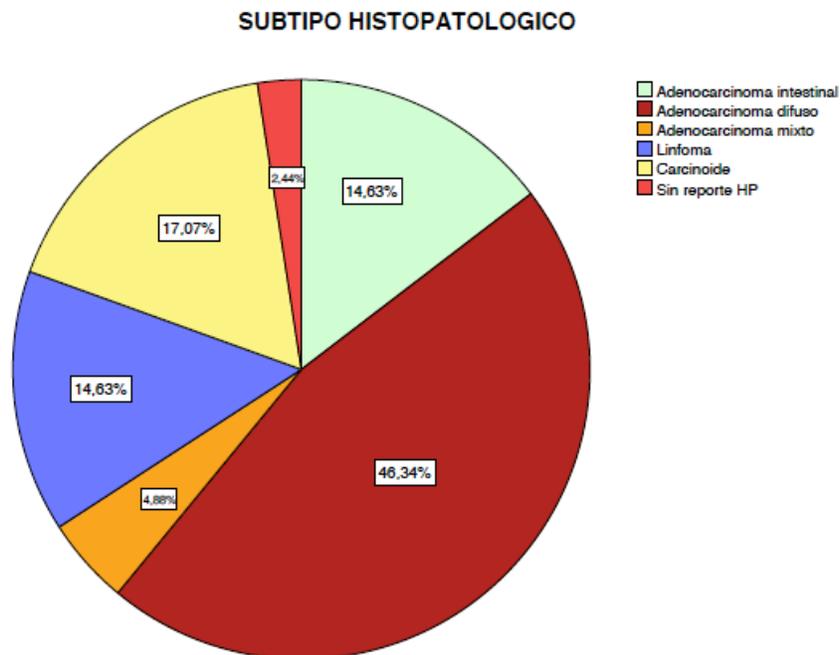


Figura 3

El grado histológico pobremente diferenciado fue el más frecuente en 58.5% seguido del moderadamente diferenciado en 14.6%. No fue reportado en 26.8%. La invasión linfovascular y márgenes quirúrgicos se observan en la Tabla 4.

INVASION LINFOVASCULAR/MARGEN QX

	Pacientes	Porcentaje
ILV/ margen -	13	31,7
ILV + / margen -	11	26,8
ILV-/margen +	7	17,1
ILV / margen +	4	9,8
Total	35	85,4
No reportado/Sin cirugía	6	14,6
Total	41	100,0

Tabla 4.

De los 11 pacientes con márgenes positivos, 8 fueron R1 y 3 R2. 23 pacientes fueron R0.

Con respecto al tamaño tumoral el promedio fue de 5cm, con un mínimo de 1cm y máximo de 11cm. La Tabla 5 muestra los tamaños por paciente.

TAMAÑO TUMORAL

	Pacientes	Porcentaje
1	2	4,9
2	5	12,2
3	9	22,0
4	6	14,6
5	3	7,3
6	3	7,3
7	2	4,9
8	5	12,2
9	1	2,4
10	3	7,3
11	1	2,4
Total	40	97,6
No valorable	1	2,4
Total	41	100,0

Tabla 5.

Para el TNM patológico, hubo variación mínima con respecto a la predicha

clínica, siendo la clasificación T4aN0M0 la más frecuente. La Tabla 6 muestra la distribución en cada paciente.

TUMOR PATOLOGICO/N PATOLOGICO

	Pacientes	Porcentaje
Sin reporte	3	7,3
T1N0M0	2	4,9
T2bN0M0	1	2,4
T2N0M0	2	4,9

	Pacientes	Porcentaje
T2N2M0	1	2,4
T3N0M0	1	2,4
T3N1M0	5	12,2
T3N2M0	1	2,4
T3N3cM0	2	4,9
T4aN0M0	7	17,1
T4aN1M0	3	7,3
T4aN1M1	1	2,4
T4aN2M0	3	7,3
T4aN3a	1	2,4
T4aN3aM0	1	2,4
T4aN3bM0	1	2,4
T4aN3cM0	1	2,4
T4aN3M0	1	2,4
T4aNxM0	3	7,3
T4bN0M0	1	2,4
Total	41	100,0

Tabla 6

Para el tratamiento neoadyuvante, solo 1 paciente fue sometido a QT neoadyuvante (2.4% del total de pacientes), el tratamiento fue a base de 2 ciclos de 5FU/cisplatino.

El manejo radical con QT-RT concomitante en los 2 pacientes, fue a base en

ambos de 3 ciclos de 5FU/Ciplatino y RT con dosis de 45Gy a estomago, ganglios regionales con incremento de 20Gy a primario para un total de 65Gy, ambos con técnica conformada 3D y fraccionamiento convencional.

Y para la RT sola radical, 1 de los 2 pacientes fue tratado con técnica 2D con dosis de 45Gy a estomago y ganglios linfáticos con fraccionamiento convencional; para el otro paciente se usó técnica 3D conformal con dosis en primera fase de 45Gy y posterior incremento a 65Gy a primario, con fraccionamiento convencional.

Finalmente para el grupo de tratamiento más numeroso donde se usó el manejo adyuvante 1 paciente fue tratado con QT-RT secuencial, 28 QT-RT concomitante y 3 con RT sola.

Para la QT adyuvante 29 pacientes la recibieron del total de la población (70.7%), 28 mediante 5FU/Cisplano (68.3%) y, con Gemcitabine 1 (2.4%). El número de ciclos se muestra en la Tabla 7.

No CICLOS DE QT ADYUVANTE

	Pacientes	Porcentaje
1	1	2,4
2	3	7,3
3	5	12,2
4	1	2,4
5	18	43,9
9	1	2,4
Total	29	70,7
Sin QT Adyuvante	12	29,3
Total	41	100,0

Tabla 7

La RT adyuvante fue otorgada en 32 pacientes del total de la población (78%), 1

paciente recibió 40Gy (2.4%), 24 pacientes 45Gy (58.5%) y 7 pacientes 50.4Gy (17.1%). El incremento al primario fue otorgado en un solo paciente con dosis de 9Gy. Todos fueron tratados con técnica 3D conformal y con fraccionamiento estándar. La dosis de RT se muestran en la Figura 4.

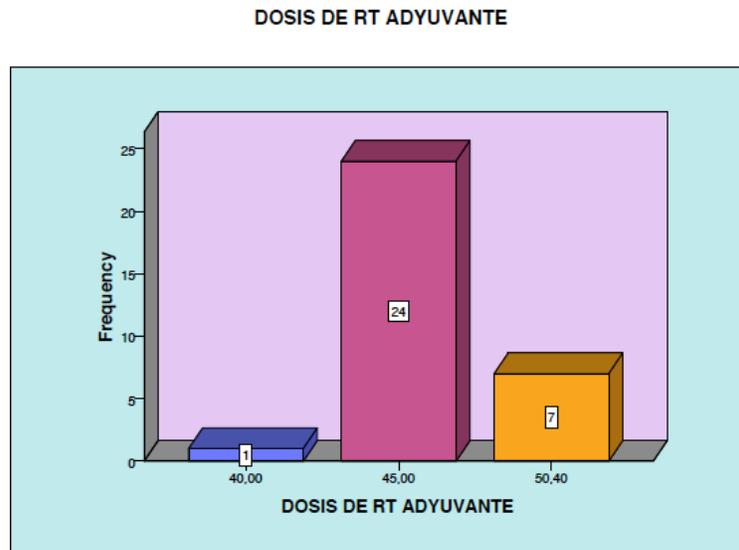


Figura 4

Respuesta al Tratamiento

Hubo 34 pacientes (82.9%) con respuesta posterior al tratamiento, es decir sin actividad tumoral (AT) al final del mismo, 7 no tuvieron respuesta (17.1%), de los cuales 4 persistieron (9.8%) y 3 progresaron a enfermedad a distancia (7.3%).

Durante el seguimiento 10 pacientes de los 34 previos presentaron recurrencia o progresión de la enfermedad (24.4%). El tiempo varió de 6 a 28 meses, con una media de 12.5 meses. El sitio de recurrencia fue local en 2 pacientes (4.9%), locorregional en 1 (2.4%) y progresión a distancia en 7 (17.1%).

El tratamiento otorgado a las fallas al tratamiento fue 1 con QT sola, 2 con RT sola, 1 con cirugía sola y 6 pacientes no recibieron tratamiento.

Control al final del estudio

24 pacientes (58.5%) se mantuvieron sin enfermedad posterior al tratamiento al final del seguimiento, 5 con persistencia de la enfermedad (12.2%), 11 con enfermedad a distancia (26.8%) y 1 con Persistencia y enfermedad a distancia (2.4%). Figura 5

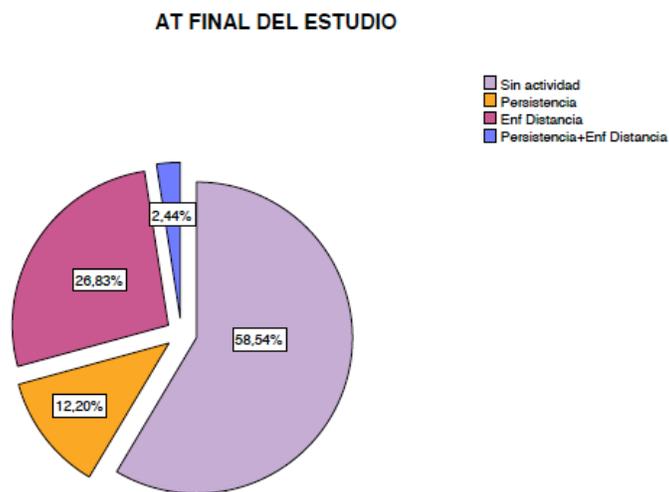


Figura 5

Estado final de los pacientes

La gran mayoría de los pacientes se encontraron sin AT al final del seguimiento, aunque una gran cantidad perdidos. Figura 6.

ESTADO FINAL DEL ESTUDIO

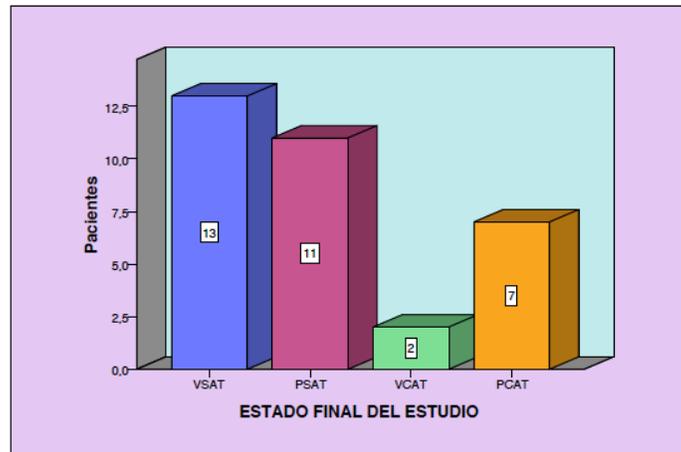


Figura 6.

Hubo 8 pacientes fallecidas al final del estudio, de los cuales 7 se catalogaron como pérdidas con AT y una por otra causa. Tiempo de fallecimiento varió de 1 a 13 meses posterior al término del tratamiento. Tabla 8.

TIEMPO DE FALLECIDA

	Pacientes	Porcentaje
1	2	4,9
2	2	4,9
3	2	4,9
7	1	2,4
13	1	2,4
Total	8	19,5
Pacientes vivos	33	80,5
Total	41	100,0

Tabla 8

El seguimiento varió de 6 a 72 meses, con una media de 21 meses. El Intervalo libre de enfermedad varió de 0 meses (para los que se mantuvieron con persistencia de la enfermedad) hasta 68 meses, con un promedio de 15.91

meses.

Sobrevida Global.

La sobrevida global alcanzo un 80.5% a 2 años para toda la población estudiada y 55% a 80 meses. Figura 7

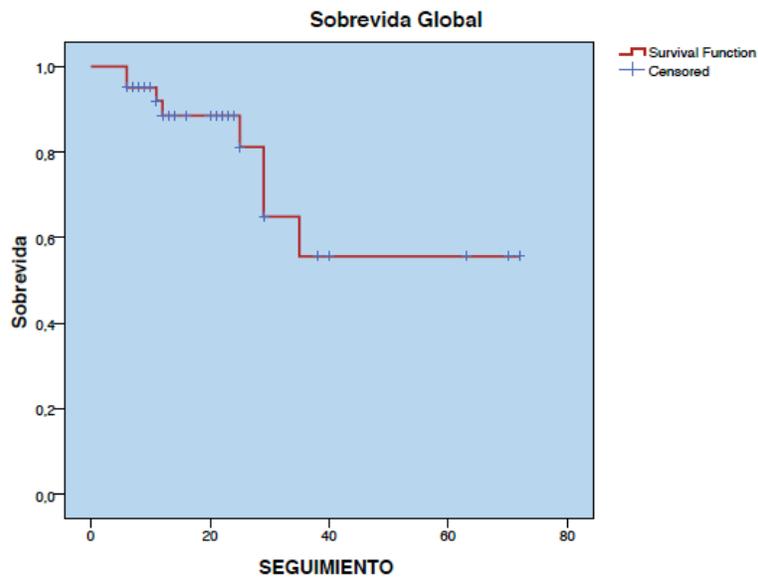


Figura 7

Sobrevida libre de enfermedad

La sobrevida libre de enfermedad fue de 79.3% a 2 años. Figura 8

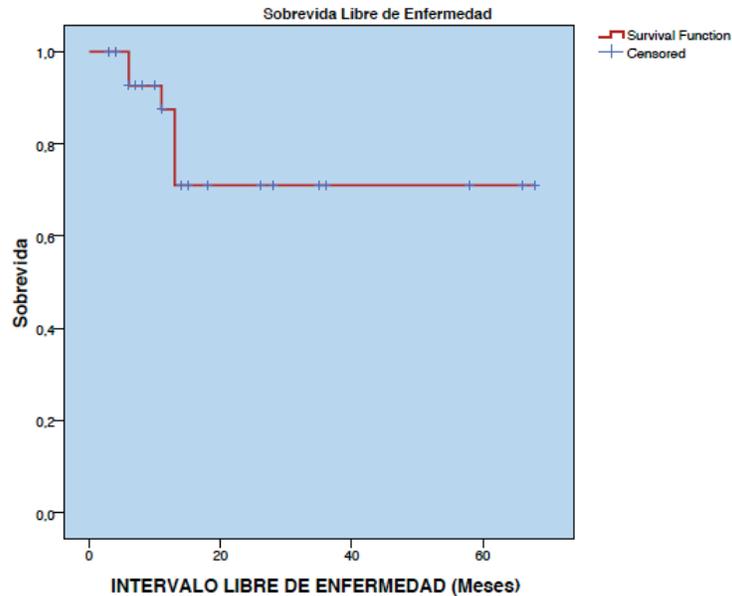


Figura 8

En el análisis univariado (Tabla 9) mediante regresión de Cox solamente la edad alcanzó significancia estadística como factor pronóstico adverso para sobrevida global. En cuanto al análisis multivariado (Tabla 10) ninguno factor estudiado alcanzó significancia estadística.

Con respecto a los factores que afectaron la tasa de recurrencia ni el esquema de tratamiento, el tipo de cirugía, la disección ganglionar, el número de ganglios disecados, el subtipo histológico, grado, ILV, márgenes +, TNM patológico y tipo de resección, el sexo ni la edad fueron estadísticamente significativos; únicamente el tamaño tumoral alcanza significancia como factor pronóstico adverso para afectar la tasa de recurrencia ($p=0.01$)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	-.037	1,324	,001	1	,978	,964
Sexo	-3,485	24,450	,020	1	,887	,031
PerdidaPeso	1,019	3,420	,089	1	,766	2,771
ECOG	-4,883	24,050	,041	1	,839	,008
Localización	-.479	23,781	,000	1	,984	,620
EC			,447	6	,998	
EC(1)	32,722	62,750	,272	1	,602	1,625E14
SubHistopatol	-1,012	8,558	,014	1	,906	,364
GradoHistol	-1,577	13,854	,013	1	,909	,207
Tamaño	-1,638	4,933	,110	1	,740	,194
ILVMargen	4,442	14,391	,095	1	,758	84,961
TNp			,578	11 ^a	1,000	

Tabla 9.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	-.006	2,460	,000	1	,998	,994
Sexo	1,841	6,223	,088	1	,767	6,305
PerdidaPeso	-.018	2,745	,000	1	,995	,982
ECOG	-4,467	11,117	,161	1	,688	,011
Localización	-.464	21,756	,000	1	,983	,628
EC			,257	4 ^a	,992	
EC(1)	-4,375	68,980	,004	1	,949	,013
EC(2)	-4,713	56,684	,007	1	,934	,009
EC(3)	-8,040	41,045	,038	1	,845	,000
EC(4)	-8,078	75,333	,011	1	,915	,000
Cirugia	2,742	55,697	,002	1	,961	15,522
DisecióGlan	-.772	28,728	,001	1	,979	,462
SubHistopatol	,550	5,469	,010	1	,920	1,734
GradoHistol	-1,089	15,560	,005	1	,944	,337
Tamaño	1,556	14,085	,012	1	,912	4,741
ILVMargen	-1,745	42,267	,002	1	,967	,175
Resección	-1,205	117,144	,000	1	,992	,300

Tabla 10

Mediante el análisis de X^2 para la actividad al final del tratamiento y control tumoral los factores estadísticamente significativos y que afectaron los resultados positivamente fueron el esquema de tratamiento (Cirugia + QT-RT adyuvantes, $p=0.0001$), el tipo de cirugía (Subtotal, $p=0.004$), esquema de quimioterapia (5FU + Cisplatino) y numero de ciclos (5, $p=0.001$); también la adición de RT afectó el resultado positivamente ($p=0.003$) sin influencia de la

dosis.

Finalmente los resultados que afectaron la actividad al final del seguimiento unicamente la edad ($p=0.049$) y la etapa clínica ($p=0.045$) fueron estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

Una determinación factible de los factores pronósticos en pacientes con cáncer gástrico puede ser hecho solamente en un gran grupo con manejo homogéneo, una determinación patológica estandarizada de las muestras y un largo seguimiento. Inconsistencia debido a lo anterior han sido vislumbradas en grandes series, y no ha sido la excepción en nuestra muestra de población.

En las series hospitalarias, los cuales frecuentemente emanan de centros quirúrgicos especializados, los datos sobre el pronóstico después de un manejo curativo varían entre rangos de 47% a 54%²⁵, mientras que en nuestra revisión fue más elevada 79.3%; lo cual requiere mayor atención en el seguimiento de los pacientes, la revisión sistemática de las características de los pacientes y del tumor para lograr evidenciar tasas más fidedignas de sobrevida y control local.

El factor pronóstico más importante en cáncer gástrico en el estado ganglionar²⁶, de la mano con el estadio clínico. En nuestra revisión la mayoría de los

pacientes fueron estadio locoregionalmente avanzados (IIa-IIIb) pero ninguno de los dos factores influyeron en los resultados para recurrencia y sobrevida.

La resección completa tumoral con márgenes negativos (R0) ha sido clara y repetidamente identificado como un factor mayor para la reducción de recurrencias locoregionales y como mejora en la sobrevida global^{27 28}. La disección ganglionar sistematizada también influye de forma positiva en la prolongación de la sobrevida global²⁹. En nuestro estudio difícilmente se puede concordar con lo publicado, ya que no se realizaba de forma sistemática la disección ganglionar en los pacientes con cáncer gástrico y solo un 56.1% se logró una disección ganglionar mínima indispensable (D1); sin embargo la disección ganglionar si logró impacto en la permanencia libre de actividad tumoral al final del seguimiento, no así el número de ganglios disecados. De forma similar los márgenes negativos en nuestra revisión se logró en 24 pacientes tampoco siendo estadísticamente significativo para la sobrevida global, libre de enfermedad o recurrencia locoregional; sin embargo el tipo de cirugía si influyó con respecto al control local.

También existen estudios que indican una relación entre el sitio del cáncer y el pronóstico. Los cánceres de la porción superior del estomago son asociados con una peor sobrevida comparados con los de la porción media e inferior³⁰. En nuestro estudio no se logró identificar esta asociación. Parece que el sitio influye en la naturaleza más agresiva del tumor y se resalta su asociación con el tipo Borrmann IV, siendo este de peor pronóstico al compararse con grados menores³¹, sin embargo este factor tampoco influyo en el resultado en nuestro

estudio.

Por otra parte el subtipo histopatológico también ha sido asociado con el resultado final, siendo los tipo difuso, indiferenciado y en anillo de sello de peor pronóstico con respecto al tipo intestinal³⁰, pero tampoco logró significancia estadística en nuestra revisión.

En lo que respecta al esquema de tratamiento, existen dos modalidades actualmente aceptadas según la presentación del tumor primario (irreseccable vs reseccable) en cuanto al cáncer de estómago localmente avanzado. Para la neoadyuvancia el estudio MAGI fue quien determinó las bases para este tipo de abordaje a base de FEC (5FU, Epirrubicina y Cisplatino)¹⁸. En nuestra revisión ningún paciente entró en dicho esquema de tratamiento, solo un paciente fue sometido a neoadyuvancia pero a base de 5FU y Cisplatino únicamente.

La gran mayoría de los pacientes fueron sometidos al tratamiento con el esquema de MacDonald³² y se encontró que este esquema de tratamiento fue estadísticamente significativo para mejora del control tumoral al final del tratamiento, de igual forma influyó en esta mejora el esquema de QT utilizado, siendo a base de 5FU y Cisplatino el ideal (MacDonald), el número de ciclos (5) y la adición de Radioterapia de forma concomitante; cabe señalar que la dosis utilizada no impacto en el resultado. Por ultimo es necesario mencionar que el esquema de MacDonald, el esquema de 5FU/Cisplatino y el número de ciclos también demostraron ser estadísticamente significativos para una mejora en el control tumoral al final del seguimiento y por ende en la SG.

CONCLUSIONES

El esquema de abordaje de tratamiento con cirugía inicial, y la adición de QT y RT mostró claro beneficio en cuanto al control tumoral y la SG; siendo la disección ganglionar, el esquema de quimioterapia y ciclos administrados, así como la RT adyuvante los factores más fuertes de control tumoral al final del tratamiento y del seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Ellis Harold. 2006. *Clinical Anatomy. A revisión and applied anatomy for clinical students.* 70-4. Massachusetts: Blackwell Publishing.
- ² Drake R, Vogl Wayne. 2005. *Gray, Anatomía para estudiantes.* 272-4. Madrid: El Sevier.
- ³ Gray JH. The lymphatics of the stomach. *J Anat* 1937;71:492-6.1
- ⁴ Cancer incidence in Japan, 1985-89: re-estimation based on data from eight population-based cancer registries. The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28:54-67.
- ⁵ Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8:1-27.
- ⁶ Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:829-37.
- ⁷ Secretaría de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. México, Dirección General de Epidemiología 1994, 1998, 2000 y 2003.
- ⁸ Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74:551-5.
- ⁹ Brennan MF, Karpeh MS, Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996; 23:352-9.
- ¹⁰ Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-61.
- ¹¹ Deng J, Liang H, Sun D, et al. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1259-66.
- ¹² Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-24.
- ¹³ Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583-92.
- ¹⁴ Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002 Nov; 56(5): 708-13.
- ¹⁵ Wang SY, Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chao TC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2738-2743
- ¹⁶ Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999 Mar;79(9-10):1522-30

-
- ¹⁷ Hartgrink HH, Van de Velde Cj, Putter H, 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. Epub 2004 Apr 13.
- ¹⁸ David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20
- ¹⁹ Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): focus on the T category. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37(9):779-85.
- ²⁰ Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):725-30.
- ²¹ Lim DH, Kim DY, Kang MK. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer.* 2004 Jul 5;91(1):11-7.
- ²² Yano M, Shiozaki H, Inoue M. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg.* 2002 Sep;26(9):1155-9
- ²³ Schuhmacher CP, Fink U, Becker K. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer.* 2001 Mar 1;91(5):918-27.
- ²⁴ Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1;75(5):1430-6
- ²⁵ Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group.* *Br J Cancer* 1999, 79, 1522±1530.
- ²⁶ Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-61.
- ²⁷ Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Cancer Study Group. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72:2089-2097.
- ²⁸ 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; 122:1347-1352.
- ²⁹ Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Bruns E, Pichlmayr R. Lymphadenectomy in gastric carcinoma: a prospective and prognostic study. *Arch Surg* 1992; 127:290-294.
- ³⁰ Pinheiro PS, van der Heijden LH, Coebergh JW. Unchanged survival of gastric cancer in the southeastern Netherlands since 1982: result of differential trends in incidence according to Lauren type and subsite. *Int J Cancer* 1999, 84, 28±32.
- ³¹ Msika S, Chastang C, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. *World J Surg* 1989, 13, 118±123.

³² MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725- 730.