



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Evaluación de la eficacia del tratamiento preoperatoria con quimioterapia versus quimiorradioterapia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado e irresecable. Análisis retrospectivo de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ ENRIQUE GONZALES NOGALES

DRA. MARÍA DEL CONSUELO DÍAZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO

2017





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**PREVALENCIA DEL RECEPTOR C-KIT Y RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA.**

Dra. María del Consuelo Díaz Romero

Presidente de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. José Enrique Gonzales Nogales

Médico Residente de Tercer Grado Oncología Médica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	4
1.- INTRODUCCION	5
2.- MARCO TEORICO	6
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4.- JUSTIFICACIÓN	17
5.- HIPOTESIS	18
6.- OBJETIVOS	18
7.- MATERIAL Y METODOS	19
8.- VARIABLES DE ESTUDIO	20
9.- TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
11.- DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO	23
12.- RESULTADOS	24
13.- CONCLUSIONES	28
14.- RECURSOS CONFLICTOS DE INTERES	29
REFERENCIAS	30
ANEXOS	34

RESUMEN

El único tratamiento curativo para el cáncer gástrico sigue siendo cirugía, la quimiorradioterapia neoadyuvante (QT/RTneo) ha demostrado disminución de la estadificación y mejorar la supervivencia. La QT/RTneo se ha estudiado en cáncer de esófago y cáncer de unión gastroesofágica, pero estos ensayos no incluyeron enfermedad gástrica avanzada. El objetivo de nuestro estudio fue investigar el papel de la quimiorradioterapia (QT/RT) y la quimioterapia (QT) en el tratamiento de cáncer gástrico localmente avanzado (CGLA).

MÉTODOS. Se revisaron retrospectivamente los expedientes médicos de 102 pacientes tratados entre diciembre de 2010 y enero de 2014, con QT/RT preoperatoria o quimioterapia preoperatoria (QT). Un grupo de pacientes tratados con QT recibió oxaliplatino, epirribucina y fluoropirimidina, y otro grupo recibió 2 ciclos de quimioterapia Con platino / 5FU antes del inicio de la QT/RT (tratamiento adaptado para el inicio tardío de la RT) después de recibir QT/RT a base de platino / 5FU seguido de cirugía. Se tomará como objetivo primario la respuesta al tratamiento preoperatorio y como objetivos secundarios respuesta patológica posterior a cirugía y toxicidad con un seguimiento de 3 años.

RESULTADOS. Se analizaron un total de 102 pacientes, 56 hombres y 46 mujeres con edad mediana de 54 años, todos con adenocarcinoma gástrico, 80 (78,4%) con difuso, 22 (21,6%) histología intestinal, sin embargo 83 (81,3%) tenían componente de células de anillo de sello. De los 102 pacientes, 37 (36,2%) recibieron quimioterapia y 65 (63,8%) recibieron QT/RT preoperatorio. R0 cirugía radical fue posible en 41 pacientes de los cuales 27% (10/37) fueron en el grupo de QT y 47% (31/65) en el grupo QT/RT. La progresión radiológica se documentó en 8 (21,6%) pacientes con QT y 11 (16,9%) con QT/RT. Siete pacientes fueron considerados inoperables y 17 fueron irresecables al final del tratamiento preoperatorio. La carcinomatosis fue documentada durante la cirugía por laparoscopia inicial en 11 y 12 pacientes en el grupo de QT o QT/RT, respectivamente. 10 pacientes desarrollaron complicaciones gastrointestinales y hematológicas al tratamiento con QT y 23 pacientes con QT/RT, en los que 4 pacientes en QT/RT necesitaron reoperación después de la cirugía. Ningún paciente en el grupo de quimioterapia alcanzó respuesta patológica completa mientras que del grupo de QT/RT se logró 5 respuestas patológicas completas. La tasa de supervivencia de seguimiento a mediano y 3 años fue del 11% en el grupo tratado con QT y del 23% con QT/RT.

CONCLUSIONES. Nuestra revisión mostró una alta tasa de respuesta patológica en pacientes con CGLA que recibió QT/RT preoperatorio seguido de gastrectomía. Los pacientes que se sometieron a tratamiento concomitante con QT/RT mostraron resultados superiores en la supervivencia en comparación con los que se someten a quimioterapia. Por otro lado R0 resección ha sido reportado como un factor predictivo para la supervivencia en este estudio se encontraron más pacientes con tumor resectable después de QT/RT preoperatorio. Otra característica de nuestra serie es el elevado número de pacientes con células de anillo de

signo de componentes que se asocia con el pronóstico. Aunque nuestro estudio tiene limitaciones debido a que es un pequeño estudio retrospectivo que no incluye la selección de pacientes con un estadio laparoscópico inicial para considerar características del lavado peritoneal y carcinomatosis inicial, sin embargo en pacientes con ganglios linfáticos metastáticos voluminosos o irresectabilidad podría ser una opción, pero más estudios homogéneos y mejor diseñados son necesarios.

ABSTRACT

BACKGROUND:

The only curative treatment for gastric cancer remains surgery neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) has shown decrease of staging and improve survival. La NACRT has been studied in esophagus cancer and Gastroesophagic Junction cancer but this trials did not include advanced gastric disease. The aim of our study was to investigate the role of Chemoradiotherapy (CTR) and chemotherapy (CT) in the treatment of LAGC.

METHOD . We retrospectively reviewed the medical records of 102 patients who were treated between December 2010 and January 2014, with preoperative CRT or chemotherapy preoperative (CT).The group of patients treated with CT received oxaliplatin,epirribucin and fluoropirimidin,the other group received 2 chemoterapy cycles with platinum/5FU prior to the start of CRT (treatment adapted for the delay start of RT) after receiving CTR based on platinum/5FU followed by surgery evaluating parameters of resectability, pathological response complete, prognostic with a 3-year follow-up.

RESULTS. A total 102 patients were analized ,56 man and 46 women with median age 54 years,all patients had gastric adenocarcinoma ,80(78,4%) with difusse ,22(21.6%) intestinal histology, however 83 patients (81.3%) had component of signet ring cells.Of the 102 patients, 37(36.2%) received chemotherapy and 65 (63.8%) received CRT preoperative. R0 radical surgery was possible in 41 patients of which 27% (10/37) were in the group of CT and 47% (31/65) CRT group . Radiological progression was documented in 8 (21.6%)patients with CT and 11 (16.9%) with CRT. 7 patients were considered inoperable and 17 were unresectable at the end of the preoperative treatment. The carcinomatosis was documented during the surgery by laparoscopy initial in 11 and 12 patients in the CT or CRT group respectively. 10 patients developed complications gastrointestinal and hematologic to the treatment with CT and 23 patients with CRT, which 4 patients in CRT needed reoperation post surgery. Any patient in the chemotherapy group reached complete pathologic response while of the CRT group achieved 5 complete pathological responses. Medium-3 years follow-up survival rate was 11% in the group treated with CT and 23% with CRT.

CONCLUSIONS. Our revision showed a high rate of pathologic response in patients with LAGC that received CRT preoperative followed by gastrectomy. Patients who underwent concomitant treatment with CRT showed superior outcomes in survival when compared to those undergo chemotherapy. On the other hand R0 resection has been reported to be a predictive factor for survival in this study were found more patients with resectable tumor after CRT preoperative. Another characteristic of our series is the high number of patients with signet ring cells component which is associated with the prognosis Although our study has limitations because is small retrospective study that did not include selection of patients with an initial laparoscopic staging to consider characteristics of the peritoneal lavage and initial carcinomatosis, however in patients with bulky metastatic lymph nodes or irresectability could be an option, but studies homogeneous and better designed are need .

1. INTRODUCCION

El Cáncer Gástrico (CG) es considerada la quinta neoplasia más frecuentemente diagnosticada y representa la tercera causa de muerte a nivel mundial, con un total de 95200 nuevos casos, estimando 723000 muertes en Globocan 2012.⁽¹⁾ Los pacientes con carcinoma gástrico tienen un pronóstico pobre con tasas de supervivencia a 5 años del 20% a 30%. El tratamiento quirúrgico continua siendo el tratamiento angular para el cáncer gástrico no metastásico adoptándose como estándar las resecciones completas con márgenes negativos (gastrectomía total o subtotal) con una disección ganglionar extensa D2, sin embargo aproximadamente un 35 % de pacientes son susceptibles de recibir una cirugía radical de inició de los cuáles solo la mitad puede alcanzar márgenes negativos R0 no obstante la incidencia de recurrencia locoregional o a distancia así como diseminación peritoneal puede estar presente hasta en un 60% de los pacientes reseçados.

Con el objetivo de mejorar estos resultados se han implementado algunas estrategias ya sea de forma neoadyuvante o adyuvante para mejorar la tasa de resección completa, respuestas patológicas e impactar en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes.^(2,3) Se han descrito diferentes ventajas teóricas del tratamiento neoadyuvante previas a la cirugía como son : eliminar enfermedad microscópica ,subestadificación tumoral, aumentar las tasas de resecciones R0. Los términos QT perioperatoria y QT neoadyuvante se sobreponen ya que es difícil obtener conclusiones puesto que en los estudios los pacientes en su mayoría reciben adyuvancia, por otro lado la selección de pacientes en dichos ensayos puede involucrar tumores esofágicos de la unión gastro esofágica y gástricos lo que dificulta la obtención de resultados homogéneos para cáncer gástrico.^(4,5)

Las guías internacionales de la práctica clínica recomiendan el manejo peri operatorio con quimioterapia como una opción de tratamiento en pacientes con tumores resecables a partir de un estadio T2 y ganglios positivos .La quimiorradioterapia neoadyuvante en cáncer gástrico es considerada aún en investigación con opción a una posibilidad de manejo en pacientes con enfermedad irresecable. El manejo del cáncer gástrico requiere de un tratamiento multidisciplinario para ofrecer el mayor beneficio y todo paciente debe ser discutido con un equipo oncológico.

2. MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

El cáncer gástrico se origina en las células que forman la capa más interna del estómago, conocida como la mucosa. Aproximadamente entre el 90 y el 95% de los cánceres de estómago son adenocarcinomas.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Se estima que casi un millón de nuevos casos de cáncer de estómago se diagnostican al año en el mundo, en el 2012 tuvo una incidencia de 6,8%, siendo el quinto cáncer más común, excluyendo el cáncer de piel no melanoma y después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata. Más del 70% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo y la mitad del total mundial se produce en Asia oriental (principalmente en China). La relación hombre mujer es de 2:1. Es la tercer causa de muerte por neoplasia a nivel mundial con una mortalidad de 8.8%.^{1,2} En México, es el segundo lugar de neoplasias de tracto digestivo sólo por debajo de cáncer colorrectal.⁽⁶⁾

Constituye además una de las morbilidades más frecuentes atendidas en el Instituto de Cancerología (INCAN). Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes consultan cuando la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas (estadios III y IV).

La edad media al momento del diagnóstico en áreas de incidencia elevada es alrededor de 55 años. Un 50 - 60% de las lesiones se localizan a nivel del antro pilórico, 25-30 % en el cardias y 10 a 15 % en el cuerpo y fondo. Así también, en la curvatura menor se localiza un 40% y en la curvatura mayor un 12%.^(3,4)

2.3. FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de alto riesgo de cáncer gástrico se encuentran: la presencia de displasia de alto grado, antecedentes de poliposis adenomatosa familiar, cáncer colo-rectal hereditario sin poliposis, presencia de adenomas, esófago de Barrett, la metaplasia intestinal, gastritis crónica atrófica, infección por *Helicobacter pylori* y otros factores probables como pacientes postgastrectomía o con anemia perniciosa quienes presentan un riesgo de 4-6 veces mayor. Otros factores de riesgo considerados como posibles, son la enfermedad de Menetrier, la presencia de hamartomas, el bajo nivel socio económico, hábito de tabaquismo, la ingestión elevada de alimentos salados, ahumados, o mal conservados, la baja ingesta de frutas y vegetales, e Ingesta elevada de alcohol. La presencia de pólipos hiperplásicos en el estómago, así como pólipos de glándulas fúndicas, la presencia de úlceras gástricas de tipo benigno y grupo sanguíneo A (RR 2) se consideran factores de riesgo cuestionables. Algunos factores ocupacionales como: carbón, cerámica, caucho, madera, también incrementan el riesgo⁽⁷⁾. El *Helicobacter pylori* está fuertemente implicado en la etiología del cáncer gástrico.

En 1994 la agencia internacional para el estudio del cáncer (OMS), clasifica al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno grupo 1. El riesgo de infección a lo largo de toda la vida en países desarrollados es del 40 a 60%. En países en desarrollo puede alcanzar hasta el 90%. (condición socioeconómica). Se asocia a un mayor riesgo del cáncer gástrico distal de tipo diferenciado (intestinal) ^(3,7).

2.4. CLASIFICACION

Dentro de las escalas de clasificación del cáncer gástrico está la clasificación morfológica endoscópica de Borrmann: Tipo I Fúngico, Tipo II Ulcerante, Tipo III Ulcerante – polipoide, Tipo IV Infiltrante y Tipo V Diseminación superficial ^(7,8).

Así también la clasificación patológica de Broder, nos sirve para ver el grado de diferenciación, el cual tiene implicaciones pronosticas: Grado I Bien diferenciado Grado II Moderadamente diferenciado Grado III Mal diferenciado Grado IV Indiferenciado ^(7,8).

De importancia desde el punto de vista epidemiológico y para el abordaje clínico, está la clasificación patológica de LAUREN quien clasifica al cáncer gástrico en tipo intestinal, difuso y no clasificable.

El tipo intestinal representa el 50% de los casos. Es el tipo mejor diferenciado y se caracteriza por células cohesivas que forman glándulas separadas. Histológicamente representa metaplasia intestinal de la mucosa gástrica. Predomina en las poblaciones de alto riesgo, por lo que se llama "de tipo epidémico".

El tipo difuso representa el 30% de los cánceres gástricos. Es menos diferenciado y se caracteriza por hojas de células sin información de glándulas y a menudo implica mal pronóstico; está asociado con infiltración de la pared gástrica. Su frecuencia es similar en todos los países, por lo que también se le considera "endémico". ⁽⁹⁾.

Estos dos subtipos tienen distintas vías de carcinogénesis. El tipo intestinal presenta una serie de lesiones precursoras: gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. En este proceso intervienen genes como k-ras, p-53 y DDC, que intervienen en diferentes escalones evolutivos. En el tipo difuso no pueden distinguirse lesiones pre neoplásicas y son otros factores moleculares, como la ausencia de cadherinas, las que intervienen en su carcinogénesis. ⁽¹⁰⁾.

2.5 SIGNOS Y SINTOMAS

La sintomatología de los casos de cáncer gástrico en etapa temprana y tardía difiere significativamente; en etapa temprana hasta un 80 % estarán asintomáticos, en tanto que en los casos avanzados los dos signos más importantes son pérdida de peso y dolor abdominal, se agrega náusea, vómito, intolerancia a la vía oral ⁽⁷⁾.

2.5.1. Examen Físico y Estudios de Laboratorio: El examen físico de los pacientes con cáncer gástrico temprano generalmente es normal. En los casos avanzados puede encontrarse palidez, caquexia, una masa abdominal palpable, aumento del perímetro abdominal, presencia de ascitis y la presencia de ganglios a distancia como supraclavicular izquierdo (Virchow), axilar izquierdo (Irish), o a nivel umbilical (hermana María José). ⁽¹¹⁾.

Se han usado varios Marcadores Tumorales (Ca 19-9, Ca 50, Ca 12-25, ACE) en general, son muy poco sensibles y específicos ⁽¹²⁾.

A los pacientes ya diagnosticados se les debe realizar una tomografía toraco abdominal para evaluar la extensión de la enfermedad y descartar invasión a órganos vecinos o metástasis a distancia ⁽¹³⁾.

2.6 Etapificación y supervivencia

Una vez que se diagnostica alguna de estas neoplasias se debe clasificar por el sistema TNM que tiene en cuenta la profundidad de la invasión tumoral, el estado ganglionar y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica.

Siendo los T1a aquellos tumores que invaden hasta la lámina propia, los T1b los que invaden hasta la submucosa, los T2 los que invaden la capa muscular T3 aquellos con extensión al tejido conectivo subseroso (estómago) o adventicia (esófago) y T4 los que invaden peritoneo visceral y/o estructuras adyacentes (estómago) o sólo estructuras adyacentes (esófago). N0 significa sin afección de ganglios locorreionales. N1 a N3 clasifica la afección de 1 a 7 o más ganglios en esófago y de 1 a 16 o más ganglios en estómago. M0 indica sin metástasis o M1 con metástasis ⁽¹⁴⁾

La enfermedad localmente avanzada se define por la extensión del tumor primario a la capa muscular y la afectación de ganglios locorreionales sin metástasis a distancia. La enfermedad temprana es aquella que no involucra la capa muscular y que no tiene afectación de ganglios regionales. La enfermedad metastásica es aquella que tiene actividad tumoral a distancia y corresponde a la etapa clínica IV. La supervivencia a 5 años en etapa clínica IV en cualquiera de estas dos enfermedades es menor a 5%. ⁽¹⁵⁾

En lugares como Japón, el 68% de los casos son resecables, 17% metastásicos y 15% localmente avanzados. En tanto que en países como América latina al momento del diagnóstico solo un 25-30% es resecables, otro 25-30 % ya es metastásico y de un 30 a 35% está localmente avanzado. ^(1, 16).

2.7. VÍAS DE DISEMINACIÓN

La diseminación del cáncer gástrico puede seguir las diferentes vías conocidas: hematógena, por vecindad, linfática y celómica. Cerca del 70% de los tumores tienen metástasis ganglionares al momento del diagnóstico y cerca del 15% tienen metástasis hepáticas. La vía hematógena da metástasis con mayor frecuencia al hígado, pulmón, suprarrenales, etc. Esta es la vía de diseminación preferente de los tumores de tipo intestinal según Lauren. La vía celómica es la que usarían células tumorales para implantarse en la superficie peritoneal distante ⁽⁷⁾. La vía linfática es la vía de diseminación preferente de los tumores de tipo difuso según Lauren y está directamente relacionada con el desarrollo embrionario. De ahí, la frecuencia de compromiso de ganglios

linfáticos del tronco celiaco en tumores gástricos del tercio superior y del tercio inferior del esófago. Además de la diseminación a grupos ganglionares peri-gástricos, los tumores del fondo gástrico se comportan en parte como tumores retroperitoneales y dan metastasis hacia los ganglios para-aórticos izquierdos y del hilio renal izquierdo. ^(3, 7). Los ganglios de drenaje linfático gástricos se distribuyen en 3 grupos ganglionares, así tenemos que el nivel I: incluye los ganglios paracardiales izquierdos y derechos, los supra e infrapilóricos, los de la curvatura menor y los de la curvatura mayor. El nivel II incluye los ganglios de la arteria gástrica izquierda, los de la arteria hepática, los del tronco celiaco, del hilio esplénico y de la arteria esplénica y el nivel III los del ligamento hepatoduodenal, retropancreáticos, vena mesentérica, arteria cólica media y los para-aórticos ⁽¹⁷⁾.

2.8 TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento del cáncer gástrico es la cirugía (gastrectomía), con potencial curativo cuando se logra una resección completa de la lesión (R0). Sin embargo, en más del 50% de los casos, transoperatoriamente, se determina que no es posible reseccionar la lesión. En la última década, en muchos centros oncológicos se ha mejorado la reseccabilidad de los tumores gástricos y por ende la sobrevida de estos pacientes, usando quimioterapia con o sin radioterapia neo-adyuvantes. ⁽¹⁸⁾.

2.8.1 Cirugía

La extirpación quirúrgica del estómago (gastrectomía) es el único procedimiento curativo que existe, por lo que es muy importante tomar muy en cuenta los criterios de irreseccabilidad e inoperabilidad que se describen posteriormente en el protocolo de manejo para el cáncer gástrico acorde a las guías de tratamiento, para poder ofrecer una cirugía con intento curativo. Existen estudios que demuestran que la resección completa sin residual (R0), es el factor pronóstico más importante. Estudios grandes con más de 1,500 pacientes operados demuestran una notable diferencia en la sobrevida de los pacientes con una resección quirúrgica R0 versus pacientes en quienes hubo residual microscópico (R1) o macroscópico (R2). ⁽¹⁸⁾.

Así mismo para poder estadificar adecuadamente es importante hacer una linfadenectomía por lo menos D1 (primer nivel ganglionar). Cuando se habla de una linfadenectomía D2, se incluyen los niveles I y II, y cuando se habla de una D3 se incluyen los 3 niveles ganglionares. Dentro de las ventajas que se mencionan en varios estudios para la linfadenectomía D1 encontramos menor morbi-mortalidad, menor tiempo quirúrgico, menos estancia hospitalaria y menos casos que necesiten reintervención quirúrgica. Otros estudios apoyan la linfadenectomía D2 pues han demostrado mayor sobrevida a 5 años y menor tasa de recurrencia, aunque en estudios de meta-análisis, no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global. ⁽¹⁹⁾. En algunos pacientes, un procedimiento de derivación (bypass) quirúrgica puede brindar alivio a los síntomas por obstrucción intestinal, usualmente a través de una gastro-yeyunostomía proximal.

Para los pacientes en los cuales la cirugía no es una opción por que se consideren irresecables ,estrategias perioperatorias como la quimioterapia y la radioterapia pueden ser de utilidad. ⁽²⁰⁾.

La neoadyuvancia tiene varias ventajas teóricas:

- La terapia puede disminuir el tamaño y la penetración tumoral en la pared y ayudar al “downstaging” del tumor permitiendo resección completa de tumores previamente considerados irresecables, es decir aumenta el porcentaje de resecciones R0.
- Los volúmenes de radiación son más precisos y los tejidos están mejor oxigenados cuando la RT se administra preoperatoriamente.
- La morbilidad postoperatoria y la significativa pérdida de peso de más del 10% excluye la administración de tratamiento adyuvante en más del 30% de los pacientes.
- El tratamiento neoadyuvante proporciona un mecanismo único in vivo para valorar la respuesta a agentes quimioterápicos y una oportunidad para estudiar los cambios moleculares con el tratamiento.
- En los últimos 10 años 4 estudios investigan el papel de la QT neoadyuvante en el cáncer gástrico resecable. El más notable en el MEDICAL RESEARCH COUNCIL ADYUVANT GASTRIC INFUSIONAL CHEMOTHERAPY (MAGIC trial) publicado en 2006. Este estudio ha tenido un fuerte impacto en el manejo del cáncer gástrico resecable. 503 Pacientes se randomizaron a cirugía sola o 3 ciclos preoperatorios de epirubicina, cisplatino y 5 FU seguidos de cirugía y luego otros 3 ciclos postoperatorios. Con una media de seguimiento de 4 años había una mejora significativa de la supervivencia global a 5 años (36% frente a 23%) y del intervalo libre de enfermedad en los pacientes sometidos a QT perioperatoria sin afectar a la morbilidad postoperatoria. Estos resultados apoyan el uso de esta estrategia de tratamiento como una opción para los pacientes con cáncer gástrico resecable como alternativa a la Quimioradioterapia postoperatoria (esquema de Macdonald) ⁽²¹⁾.

En resumen el tratamiento Neoadyuvante se ha convertido en el estándar approach en muchos centros para pacientes con Ca gástrico localmente avanzado resecable (T3 cualquier N). La RT como parte del tratamiento neoadyuvante se reserva como una estrategia apropiada para tumores de la UGE o esófago distal (adenocarcinomas) aunque las indicaciones no están claras todavía ⁽²²⁾.

2.8.2 Quimioterapia: Se utiliza como terapia neo adyuvante para tumores localmente avanzados, para permitir una resección quirúrgica posterior o como tratamiento complementario postoperatorio que permite en algunos grupos de pacientes mejorar la sobrevida ⁽²³⁾.

Quimioterapia perioperatoria MAGIC es un estudio fase III de pacientes con adenocarcinomas resecables de estómago (75%), esófago distal (15%) y unión gastroesofágica (10%), donde la quimioterapia perioperatoria con esquema ECF (Epirrubicina, Cisplatino y 5fluoracilo), administrando 3 ciclos preoperatorios y 3 postoperatorios cada 21 días, comparada con la cirugía sola, mejora la supervivencia global a 5 años (36% vs. 23%) (HR 0,75; 95% CI, 0,6-0,93; p = 0,009), la supervivencia libre de progresión (30% vs. 18%) (HR 0,66; 95% CI, 0,53-0,81; p = 0,001) y la subestadificación (51% vs. 36%) (p = 0,002). (15). FFCD 9703 es un estudio fase III de pacientes con adenocarcinomas gástrico y de esófago distal resecables; compara cisplatino/5-fluoracilo neoadyuvante x 2-3 ciclos frente a cirugía sola. La quimioterapia neoadyuvante aumentó la tasa de resección curativa: 87% vs. 74% (p = 0,04), la SVLE a 5 años (34% vs. 21%) (HR 0,65 95% CI, 0,48-0,89 p = 0,003), la SVG a 5 años (38% vs. 24%) (HR 0,69 95% CI, 0,5-0,9 p = 0,02); por el contrario, no aumentó la mortalidad ni la morbilidad post-operatoria (21). Con base en esta evidencia, las guías de manejo NCCN y ESMO recomiendan, con un nivel de evidencia I-A, el esquema MAGIC y FFCD perioperatorio en pacientes con cáncer gástrico resecable ⁽²³⁾. De acuerdo a las guías de manejo institucional dentro del protocolo de manejo, se inicia con quimioterapia neoadyuvante a partir de tumores T2a- N1, y según la respuesta que se tenga van a cirugía o a quimioterapia paliativa.

2.8.3 Quimio radioterapia neo adyuvante.

Para cáncer gástrico hay una menor evidencia que apoye el uso de tratamiento preoperatorio con Quimio Radioterapia; el estudio POET y CROSS han establecido el beneficio en términos de supervivencia y resecciones completas con el tratamiento combinado de QT-RT en tumores esofágicos y de unión gastroesofágica. ^{16,17} Sin embargo estos datos no han podido ser del todo extrapolados a los tumores con localización gástrica puesto que la información que se tiene son de estudios Fase II. En este escenario de un tratamiento concomitante preoperatorio se observa que con quimio y radioterapia tienen un promedio de Respuestas globales de 56% con 11% de respuestas patológicas completas en tumores gástricos irresecables resultados similares se han obtenido por otros autores incluso con otra combinación de drogas como los taxanos. ^{24,25}

En el 2004 Ajani trató 34 pacientes con tumores gástricos quienes recibieron 2 cursos de quimioterapia con cisplatino ,5FU,paclitaxel seguidos de Radioterapia con 5-FU, 93% fueron llevados a resección ,la respuesta patológica completa se reportó en un 20% y este grupo de pacientes alcanzó una supervivencia media de 64 meses para el resto de los pacientes se reportaron 37 meses de supervivencia ⁽²⁶⁾ .Hasta la fecha no hay un estudio que compare una estrategia de quimioterapia frente a la quimio radioterapia en el escenario neo adyuvante el estudio TOPGEAR está en marcha y responderá esta pregunta.

2.8.3.1 Tratamiento adyuvante

A pesar de una resección quirúrgica adecuada, la supervivencia a 5 años en el carcinoma gástrico es de un 30-50% en estadios II y del 10-20% en estadios III en estudios occidentales; en estudios japoneses es del 70% para estadios II y 40% estadios III ⁽¹⁶⁾. Se han publicado múltiples estudios randomizados sobre el valor de la quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico tanto occidentales como asiáticos. Los más importantes se recogen en dos metanálisis. En 1993, Hermans reunió 11 ensayos con 2.096 pacientes a partir de ensayos publicados desde 1980. La utilización de esquemas basados en fluoruracilo como el FAM (Fluoruracilo, Adriamicina, Mitomicina) no demuestran un beneficio significativo en supervivencia. Posteriormente, en 1999 Earle publicó un meta-análisis recogiendo 13 ensayos con 1.990 pacientes; encontró una tendencia no significativa al beneficio de la quimioterapia adyuvante, sugiriendo que el grupo que más puede beneficiarse son los pacientes con ganglios positivos ⁽²⁷⁾. Sin embargo, el dato más importante sobre el tratamiento adyuvante en carcinoma gástrico ha sido recientemente publicado. El fallo local en pacientes sometidos a cirugía radical es del 30-40% según los diferentes estadios. Este es el motivo por el que en 1991 se puso en marcha un ensayo randomizado multicéntrico que ha comparado la cirugía radical sola con la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante basada en 5-fluoruracilo. Con 556 pacientes reclutados y una mediana de seguimiento de 3,3 años, el tratamiento adyuvante ha demostrado un beneficio significativo del 44% en la supervivencia libre de enfermedad y del 28% en la supervivencia global. Este estudio ha determinado que el tratamiento adyuvante después de cirugía con radioterapia y quimioterapia se considere estándar en tumores de alto riesgo ⁽²³⁾.

2.9 SUPERVIVENCIA.

La supervivencia del carcinoma gástrico a 5 años sigue siendo muy pobre: entre el 5-15% globalmente, debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican con la enfermedad avanzada ⁽¹⁾.

Naturalmente, los pacientes a quienes se les diagnostica cáncer gástrico en etapas tempranas tienen mejor sobrevida, como se puede observar en la siguiente tabla, que según Scout A. Hundaht, Herman R. Menck et al, en la base nacional de datos de datos reportados sobre cáncer gástrico en la revista *Cáncer* 80:233-41, de 1997; nos muestran los porcentajes de supervivencia al primer, segundo y quinto año de vida; los porcentajes de presentación para cada uno de los estadios fueron; para el estadio I, 18%; para el II, 15%; para el III, 27% y para el IV, 39%.

Supervivencia en función del estadio 1 año (%) 2 años (%) 5 años (%) Ia 78 74 71 Ib 81 72 56 II 72 55 37 IIIa 54 33 18 IIIb 49 28 11 IV 23 9 5

Aún en países desarrollados como Estados Unidos, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados (etapas III y IV). Podemos observar como la sobrevida es mejor en estadios tempranos llegando hasta un 71% en estadio Ia a los 5 años, en tanto que en estadio IV solo observamos una sobrevida de un 5% a 5 años ⁽²⁸⁾.

2.10 CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD PACIENTE INOPERABLE.

2.10.1. Laparoscopia Diagnóstica

- Lavado peritoneal con 250 cc de solución salina o aspirar si hay ascitis.
- Citología transoperatoria.
- Si el líquido es positivo considerar omitir procedimiento vs cirugía paliativa.
- En casos de presentar obstrucción considerar derivación
- Si no hay signos de irresecabilidad realizar laparotomía.

2.11 ESQUEMAS DEL ABORDAJE TERAPEUTICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN PROTOCOLO DEL INCAN 2013 ⁽²⁹⁾

En todos los pacientes se debe establecer la etapa. En caso de ser sometido de inicio a cirugía radical se aplicará la etapificación TNM 7ª edición del 2010. En casos de enfermedad localmente avanzada, se debe establecer en la mayoría de lo posible la etapa a través de TAC abdomen y pelvis, ultrasonido endoscópico y en casos seleccionados laparoscopia etapificadora.

2.11. 1. Post- gastrectomía total o subtotal (QT adyuvante)

- a) Tener etapificación
- b) Recibirán tratamiento adyuvante todos aquellos pacientes con etapa Ib-IV
- c) Generalmente con la combinación QT-RT
- d) El esquema de quimioterapia para **IIA-IV** es:

1. Cisplatino	80 mg / m ² día 1
5FU	800 mg / m ² días 1-4

1.1) Cada 3 semanas

1.2) Total de 6 ciclos

1.3) Se deberá iniciar inmediatamente sin importar la fecha del inicio de la RT

1.4) En caso de toxicidad durante la QT-RT se podrá aplicar el ciclo de quimioterapia cada 4 semanas.

1.5) Considerar el uso de Filgastrim profiláctico

1.5) En caso de haber contraindicación para recibir cisplatino, solo se aplicará el 5FU.

2.- Fluorouracilo	425 mg/m ² semanal por 24 semanas
Acido fólnico	20 mg/m ² intravenoso, semanal por 24 semanas

En pacientes con **etapa IB** y/o esté contraindicado el uso del platino.

2.11.2. Localmente avanzado (tratamiento neoadyuvante)

a) Tener TAC abdomen y pelvis y endoscopia digestiva alta para tener parámetro de respuesta. Se complementará etapificación con USG endoscópico en casos de duda con estudio de TAC y se realizará laparoscopia etapificadora en casos seleccionados (datos indirectos pero no claros de enfermedad extragástrica). Se incluirán todos los pacientes con presencia de enfermedad ganglionar locoregional y/o invasión a serosa o estructuras adyacentes.

b) Se puede utilizar QT ó QT-RT neoadyuvante. Por datos antes referidos (en el rubro de adenocarcinoma de la Unión GE y esófago distal), se ha decidido proponer la combinación QT-RT concomitante neoadyuvante.

a) **QT-RT concomitante, preoperatoria**

Esquema de QT:

Esquema 1:

- 1) **Cisplatino** 80 mg/m² día 1
- 2) **5FU** 800 mg/m²/día por 4 días

*De ser posible se iniciará al mismo tiempo la QT y RT

*Si hay retraso en la RT, iniciaremos con QT 2-3 ciclos, seguido de la QT-RT concomitante

*Si después del 3er ciclo no ha iniciado la RT, se debe pedir TAC para valorar respuesta y de ser necesario valoración quirúrgico aún sin la RT

Esquema 2

- a. **Carboplatino** AUC = 5 día 1
- b. **Paclitaxel** 175 mg/m² día 1

*Dosis de la QT neoadyuvante

*En cuanto se inicie la **RT**, la dosis debe ser modificada a:

- a. Carboplatino AUC=2
- b. Paclitaxel 40 mg/m²

Aplicación semanal, durante 4 semanas.

Esquema 3 (en caso de contraindicación del cisplatino y/o paclitaxel)

- a. **Carboplatino** (AUC 5)
- b. **5FU** 800 mg/m² días 1-4

Comentarios

* Se requiere de catéter central para la infusión del 5FU.

* Se debe iniciar la quimioterapia de manera inmediata con intento de mejorar síntomas.

b) QT peri-operatoria

En pacientes que este contraindicado el uso de RT, se podrá dar la QT neoadyuvante. El esquema de QT a utilizar será el mismo de

Esquema 1

- 1) **Cisplatino** 80 mg/m² día 1
- 2) **5FU** 800 mg/m²/día por 4 días

Se aplicarán 3 ciclos de QT

Cada 3 semanas

Se debe pedir TAC para evaluar respuesta (después del 3er ciclo)

Esquema 2 (en caso de contraindicación del cisplatino, >65 años)

- 1) **Carboplatino** AUC = 5 día 1
- 2) **Paclitaxel** 175 mg/m² día 1

Si hay **respuesta completa o parcial o enfermedad estable**, el paciente deber ser valorado por Gastrocirugía a considerar resección quirúrgica.

Si hay **Progresión** proponer quimioterapia de 2ª línea versus el mejor tratamiento de soporte (MSM)

c) Tratamiento post-cirugía

Si el paciente fue sometido a resección quirúrgica radical, deberá complementarse el tratamiento adyuvante con QT.

De lograrse respuesta patológica completa o residual menor (T1-3, N0-1) se deberá completar con 2 a 4 ciclos más de QT con mismo esquema.

De tener residual T4 ó N2-3 a considerar cambio de esquema de QT

- Si recibió Cisplatino-5Fu proponer:
 - Paclitaxel 175 mg/m² día 1, cada 3 semanas por 4 ciclos.
- Si recibió Paclitaxel-carboplatino proponer:
 - 5FU 800 mg/m²/día por 4 días, cada 3 semanas por 4 ciclos

Casos especiales se discutirán en sesión conjunta Gastro-RT-O.Médica

2.12. FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

2.12.1. Edad y sexo. La edad menor de 40 años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, aumentando los tumores poco diferenciados o con histología de células en anillo de sello. El sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico en algunos estudios.

2.12.2 Nivel socioeconómico bajo. Puede asociarse a un mayor índice de enfermedad avanzada y a un mayor número de enfermedades asociadas

2.8.3 Pérdida de peso. La pérdida de peso es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes. Además conlleva una peor tolerancia al tratamiento de quimioterapia basado en 5fluoruracilo, incrementando la toxicidad de mucositis y síndrome palmo-plantar secundaria a déficits nutricionales de glutamina y vitamina B6 respectivamente ⁽³⁰⁾.

2.13. FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TUMOR

2.13.1 Localización. Los tumores localizados en el tercio proximal o unión cardio-esofágica conllevan un peor pronóstico y un aumento de la frecuencia de tumores difusos según Lauren.

Se ha observado mejor pronóstico cuando se localiza en la mitad distal del estómago y curvatura mayor.

Profundidad de la invasión, invasión muscular, invasión serosa u órganos vecinos e invasión Ganglionar. Se ha observado un 44% sobrevida a 5 años en pacientes con ganglios negativos.; 11.4% en pacientes con ganglios positivos ⁽³¹⁾.

Aspectos histológicos En una revisión retrospectiva sobre 504 pacientes se ha analizado el tipo histológico como factor pronóstico de progresión y supervivencia del carcinoma gástrico, dividiendo los tumores en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Son tumores bien diferenciados los adenocarcinomas papilares y tubulares, los carcinomas medulares y los carcinomas mucinosos bien diferenciados. Se consideran tumores pobremente diferenciados el carcinoma escirro pobremente diferenciado, el carcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma mucinoso pobremente diferenciado. ⁽³²⁾.

El tipo carcinoma mucoso, conocido también como aquel que contiene más del 50% de mucina extracelular es un subtipo poco frecuente que constituye el 3-5% de los tumores gástricos. Se asocia a un peor pronóstico en supervivencia porque se asocia a tumores más avanzados ⁽³³⁾. Los tumores difusos según Lauren tienen peor pronóstico que los adenocarcinomas intestinales.

La presencia de tumor en los márgenes quirúrgicos implica recidiva local y por tanto, mal pronóstico.

Cuando hay infiltrado inflamatorio denso entre el tumor y el tejido normal, asociado con frecuencia a cambios degenerativos del tumor, hay mejor pronóstico ⁽³⁴⁾.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer gástrico constituye la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, la detección temprana solo es posible en un 30% de los casos y la mayoría de los pacientes se diagnostican con una carga tumoral alta e incluso afección metastásica. El tratamiento quirúrgico sigue manteniéndose como la piedra angular en el manejo de esta neoplasia también se considera que el pronóstico de la enfermedad va a estar dado por el tipo de resección quirúrgica que se realiza, siendo lo más adecuado una resección con intención curativa en la que no se deja enfermedad residual macro ni microscópica (R0).

Sin embargo, en algunos casos el estudio de extensión de enfermedad previo nos indica la imposibilidad de realizar una cirugía de ese tipo, por ejemplo cuando existe una severa afección locoregional que impide un tratamiento quirúrgico sin enfermedad residual y los pacientes que dentro de ese contexto son sometidos a cirugía muestran una pobre supervivencia en razón que se les termina realizando un procedimiento quirúrgico sub-óptimo. Se han reportado estudios que muestran beneficio con el tratamiento neoadyuvante en el contexto de pacientes con cáncer gástrico con enfermedad localmente avanzada. Debido a las ventajas que ofrece este tratamiento, se ha planteado la pregunta de investigación de cuál es el beneficio de un tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia y quimioterapia en función de las tasas de resección y supervivencia media de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado.

4. JUSTIFICACIÓN.

A pesar del tratamiento quirúrgico con intención curativa la tasa de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 35%, con una tasa de recaída local del 40% . Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad por tanto de realizar un tratamiento asociado a la cirugía para mejorar estos porcentajes.

Durante los últimos veinte años, el valor de tratamiento neoadyuvante y adyuvante con QT y RT en pacientes con cáncer gástrico ha cambiado sustancialmente. Este cambio se ha debido sobre todo a la aparición de estudios, los cuales utilizan nuevos regímenes de quimioterapia que junto con los avances en la planificación del tratamiento con radioterapia han permitido aumentar la supervivencia global y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La administración de quimioterapia perioperatoria demostró beneficio en supervivencia global y por otro lado la administración postoperatoria de quimio radioterapia postoperatoria constituye un estándar más establecido aunque un 30% de pacientes no logran completar el tratamiento cabe señalar que estos estudios incluyeron la minoría de pacientes con afección locoregional que se catalogan como irresecables al diagnóstico.

Con el objetivo de disminuir las tasa de recurrencia o metástasis y mejorar la supervivencia se han desarrollado se han desarrollado estrategias complementarias a la cirugía, para el caso del tratamiento neoadyuvante se

prefiere al tratamiento posoperatorio por la mejor tolerabilidad del mismo, y por la información de los estudios previamente comentados es una práctica estándar adoptada , con respecto al beneficio del tratamiento preoperatorio con quimioraditerapia se tienen reportes de estudios con un menor número de pacientes en los cuáles informan sobre un beneficio en la tasa de resecciones , es necesario evaluar la efectividad de ambas modalidades de tratamiento (quimioterapia , quimioradioterapia) en población mexicana ya que de haber un beneficio en supervivencia media , supervivencia libre de progresión ,tasa de resecciones o respuestas patológicas esto justificaría protocolizar las decisiones de tratamiento , ampliaría el panorama para identificar a los pacientes con cáncer gástrico que se beneficien de un tratamiento integral en esta neoplasia.

5. HIPOTESIS.

El tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico, incrementa las tasas de resección así como parámetros de supervivencia media y supervivencia libre de progresión.

6. OBJETIVOS:

6.1 Objetivo General.

Determinar si el tratamiento neoadyuvante que incluye quimioterapia y quimioradioterapia para los pacientes con cáncer gástrico incrementa la supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

6.2 Objetivos Específicos:

Evaluar el efecto del tratamiento neoadyuvante sobre la tasa de resecciones completas en pacientes con cáncer gástrico.

Identificar el efecto del tratamiento neoadyuvante asociado a las respuestas patológicas y estadificación.

Identificar el porcentaje de toxicidades secundarias y complicaciones con el tratamiento neoadyuvante.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 Tipo de Estudio.

Estudio analítico (descriptivo) observacional de cohorte retrospectivo.

7.2 Población de Estudio.

Pacientes tratados por cáncer gástrico de la Clínica de Tumores Digestivos del Instituto Nacional de Cancerología México, durante el periodo de enero del 2011 a septiembre del 2014.

7.3 Criterios de Selección de la Muestra.

7.3.1 Criterios de Inclusión.

Los sujetos que cumplieron con todos los criterios a continuación enumerados se incluyeron en el estudio:

1. Hombre o mujer de 18 años de edad o mayor.
2. Adenocarcinoma gástrico confirmado histológicamente.
3. Adenocarcinoma gástrico localmente avanzado o metastásico.
4. Función bioquímica adecuada para recibir un tratamiento neoadyuvante identificada por los siguientes parámetros.
 - a. Un conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ con un conteo de glóbulos blancos $< 20 \times 10^9/L$.
 - b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - c. Hemoglobina ≥ 9 g/dl
 - d. ALT y AST ≤ 2.5 veces el límite superior normal.
 - e. Bilirrubina directa ≤ 1.5 veces el límite superior normal.
 - f. Fosfatasa alcalina < 3 veces el límite superior normal.
 - g. LDH < 3 veces el límite superior normal en ausencia de hemólisis.
 - h. Depuración de creatinina ≥ 50 ml/min medida o calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault. (vea el anexo A)
 - i. Estado funcional de 0 a 2 según escala de ECOG (vea el anexo B).
 - j. Ausencia de una afección médica no controlada, concomitante y significativa incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, endócrina, pulmonar, cardíaca, neurológica, cerebral o psiquiátrica.
5. Enfermedad medible o evaluable radiográficamente según los criterios de RECIST 1.1.
6. Mujeres en edad reproductiva que aceptaron tomar medidas adecuadas para evitar un embarazo (vea el anexo D métodos permitidos con una eficacia de al menos el 99% para evitar embarazos)
7. Información completa en expedientes electrónicos.

7.3.2 Criterios de No Inclusión.

1. Pacientes con cáncer gástrico metastásico

2. Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que fueron llevados a manejo quirúrgico inicial.
3. Pacientes con función bioquímica y clínica inadecuada que no permitió el establecer un tratamiento neoadyuvante .

7.3.3 Criterios de Exclusión.

No aplica por ser un estudio retrospectivo transversal.

7.3.4 Criterios de Eliminación.

Información requerida incompleta.

8 VARIABLES DE ESTUDIO.

8.1 VARIABLE INDEPENDIENTE.

- Tratamiento Neoadyuvante.

-Definición conceptual :La quimioterapia neoadyuvante es la que se administración de citotóxicos sistémicos previo al tratamiento quirúrgico y la quimioradioterapia neoadyuvante es el tratamiento combinado de citotóxicos sistémicos cmás un tratamiento de radioterapia administrados previo a la cirugía.

-Definición Operativa :Esquema de tratamiento recibido por el paciente descrito en la historia clínica.

-Escala de Medición : Cualitativa Nominal.

-Unidad de Medición:

- 1.Quimioterapia Neoadyuvante
2. Quimioradioterapia Neoadyuvante.

8.2 VARIABLE DEPENDIENTE.

- Supervivencia Global

-Definición conceptual: Tiempo de vida transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte causada por cáncer (datos obtenidos del expediente electrónico).

-Definición Operativa : Tiempo en años calendario desde el diagnóstico de cáncer gástrico hasta el estado actual del paciente(vivo o muerto)al momento de la recolección de datos descrito en la historia clínica del paciente o por medio de via telefónica.

-Escala de Medición : Cuantitativa continua.

-Unidad de Medición:años.

- Supervivencia Libre de Progresión

-Definición conceptual :Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de documentación de recurrencia de la enfermedad (por imagen o biopsia).

-Definición Operativa : Tiempo en años calendario desde el diagnóstico de cáncer gástrico hasta el el momento de la recurrencia de la enfermedad descrito en la historia clínica del paciente .

-Escala de Medición : Cuantitativa continua .

-Unidad de Medición:años

- Tasa de Resecciones Completas (R0)

-Definición Conceptual : Resección quirúrgica completa, sin tumor residual y márgenes macro y microscópicos negativos.

-Definición operativa : Tipo de cirugía así como hallazgos descrito en la técnica quirúrgica y el reporte de patología emitidos en la historia clínica del paciente.

-Escala de Medición : Cualitativa nominal

-Unidad de Medición:

1. R0 Resección completa sin residual macroscópico ni microscópico.
2. R1 Resección quirúrgica con residual microscópico.
3. R2 Resección quirúrgica con residual macroscópico

- Respuesta Patológica Completa

-Definición conceptual : Ausencia de células neoplásicas a nivel gástrico y en ganglios linfáticos evaluados en el reporte patológico de la pieza quirúrgica.

-Definición Operativa :Características del cáncer registradas en el reporte de patología de la historia clínica del paciente.

-Escala de Medición : Cualitativa Nominal

-Unidad de Medición:

0. Sin respuesta patológica completa
1. Respuesta patológica completa.

- Etapificación

-Definición conceptual: Se midió según los criterios de TNM de cáncer gástrico

-Definición Operativa : Estadio de cáncer gástrico descrito en las características registradas en la historia clínica del paciente.

-Escala de Medición : Cuantitativa discreta

-Unidad de Medición:

0. No valorable

1. I
2. IIA
3. IIB
4. IIIA
5. IIIB
6. III C
7. IV

8.3 TOXICIDAD

-Definición conceptual: Es la consecuencia indirecta y generalmente no deseada del uso de un medicamento o terapia.

-Definición Operativa : Revisión de los grados de toxicidad reportados en los expedientes clínicos. Las clasificaciones más empleadas para la toxicidad son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Nacional Cancer Institute (NCI). La gradación de los síntomas o signos va desde la ausencia de toxicidad (grado 0) hasta la máxima toxicidad registrada (grado 4). En general puede dividirse en toxicidad hematológica ,gastrointestinal,renal

-Escala de Medición : Cualitativa nominal

-Unidad de Medición:

1. Grado 1

2. Grado 2

3. Grado 3

4.Grado 4

8.4 VARIABLES CONFUSORAS.

Lesiones no medibles identificadas en la tomografía.

Tiempo de realización de cirugía.

Ausencia de cirugía laparoscópica inicial.

9. TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico por casos consecutivos.

10. ANALISIS ESTADISTICO.

Para la descripción de las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central caracterizadas por promedios y desviación estándar , las variables categóricas cualitativas se utilizó estadística inferencial usando una tabla de frecuencias y proporciones. Las comparaciones inferenciales fueron evaluadas con la prueba T Student o Mann-Whitney U de acuerdo a la distribución (normal o anormal) determinada por la prueba Kolmogorov- Smirnov.

Una prueba de chi cuadrada o test exacto de Fisher se utilizó para analizar y comparar las diferencias clínico patológicas entre los pacientes que recibieron quimioterapia o quimioradioterapia.

Para identificar las variables asociadas con el desenlace de supervivencia, tasas de resección y respuesta patológica completa se utilizó un análisis univariado y regresión logística.

La supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron analizadas mediante curvas de Kaplan – Meier y la comparación entre los tratamientos fue evaluada con long-rank test(todas las variables fueron dicotomizadas para el análisis de supervivencia).

El ajuste de potenciales variables confusoras fue conducido por análisis de estratificación log- Rank y por análisis de regresión multivariada con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Todos los valores de p reportados fueron a dos colas ,con un valor definido de significancia estadística de $p=0.05$.

Los análisis fueron evaluados usando el software SPSS(versión 22;SPSS,Inc.,Chicago,IL,USA).

11. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.

1. La investigación se realizó en el departamento de Tumores Digestivos del Instituto Nacional de Cancerología, se realizó una búsqueda consecutiva de los expedientes de pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento neoadyuvante quienes cumplían los criterios de inclusión descritos previamente.

2. Posteriormente se revisaron los expedientes de los casos en cuestión y se procedió a llenar los datos contenidos en la hoja de recolección de datos . (Anexo 1)

3. De todos los pacientes incluidos se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, ECOG, sitio de tumor primario, subtipo histológico de Lauren y grado, extensión de la enfermedad al diagnóstico, tratamiento oncológico neoadyuvante, tipo de resección quirúrgica, etapificación patológica,presencia de respuesta patológica completa, fecha de progresión (recaída) así como la fecha de última visita,toxicidad al tratamiento.

4. La descripción de la evaluación clínica en cada consulta médica con exámenes de laboratorio realizados previamente fue con el fin de identificar algún tipo y grado de toxicidad.

Se revisaron los reportes de tomografía computada de tórax y abdomen con medio de contraste al finalizar el tratamiento neoadyuvante, para identificar la respuesta objetiva o lesión no medible.

5.La información registrada en la cédula de recolección de datos estaba constituida de 5 secciones la primera estaba destinada a los datos de identificación del paciente, la segunda al diagnóstico oncológico, la tercera a su tratamiento, la cuarta a los resultados de las evaluaciones tomográficas del paciente en el estudio,la quinta a los resultados posterior al tratamiento neoadyuvante , en la sección seis se especifican las toxicidades y por último el seguimiento de los pacientes reportando la fecha de progresión y/o muerte . Se presenta en anexo 2.

6. Se identificaron las características generales de los pacientes de cada cohorte de tratamiento (quimioterapia, quimioradioterapia) para evaluar si había alguna diferencia entre los diferentes tipos de tratamiento neoadyuvante.

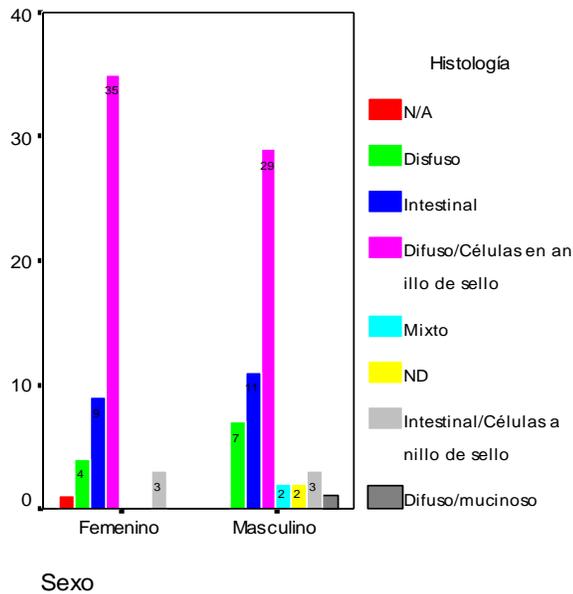
7. El seguimiento se hizo por un total de 3 años. Los datos obtenidos se fueron recolectados en el modelo de recolección de datos.

12. RESULTADOS.

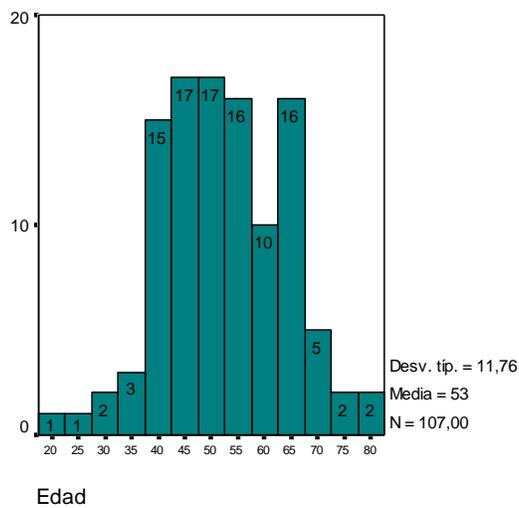
Resultado N°1

Un total de 107 pacientes fueron analizados, 55 hombres y 52 mujeres con una media de 53 años, todos los paciente tuvieron el diagnóstico de adenocarcinoma, 75 (69%) de histología difusa, 20 (18.7%) histología intestinal, de todas formas 31 pacientes (58%) tuvieron componente en células en anillo de sello.

Gráfico N°1 Grupos por edad, sexo e histología.



Edad



Resultado N°2

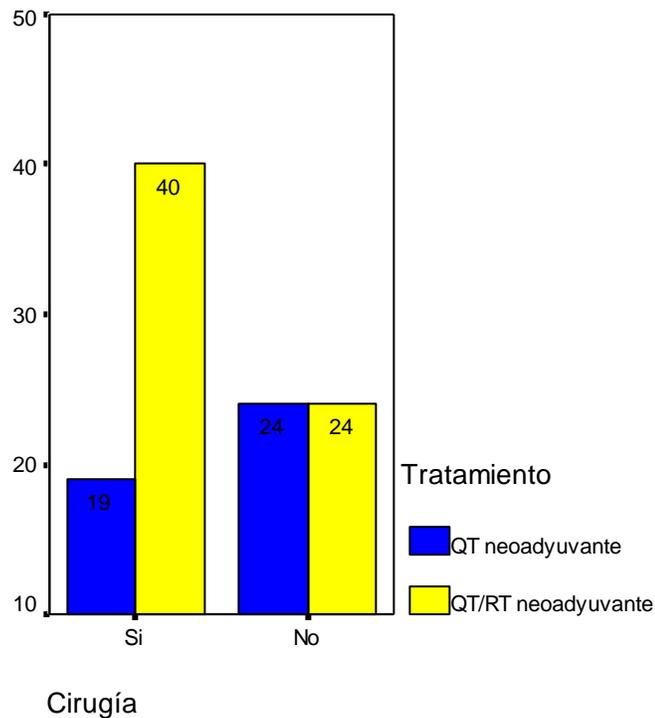
De los 107 pacientes 37 (36,2%) recibieron quimioterapia y 65(63,8%) recibieron QT/RT preoperatoria.

Cirugía radical R0 fue posible en 41 pacientes de los cuales 27% (10/37) fueron del grupo de quimioterapia y 47 % (31/65) del grupo de QT/RT.

TABLA N° 1 Modalidad de tratamiento neoadyuvante

			Sexo		Total
			Femenino	Masculino	
Tratamiento	QT neoadyuvante	Recuento	26	17	43
		% fila	60,5%	39,5%	100,0%
	QT/RT neoadyuvante	Recuento	26	38	64
		% fila	40,6%	59,4%	100,0%
Total	Recuento		52	55	107
	% fila		48,6%	51,4%	100,0%

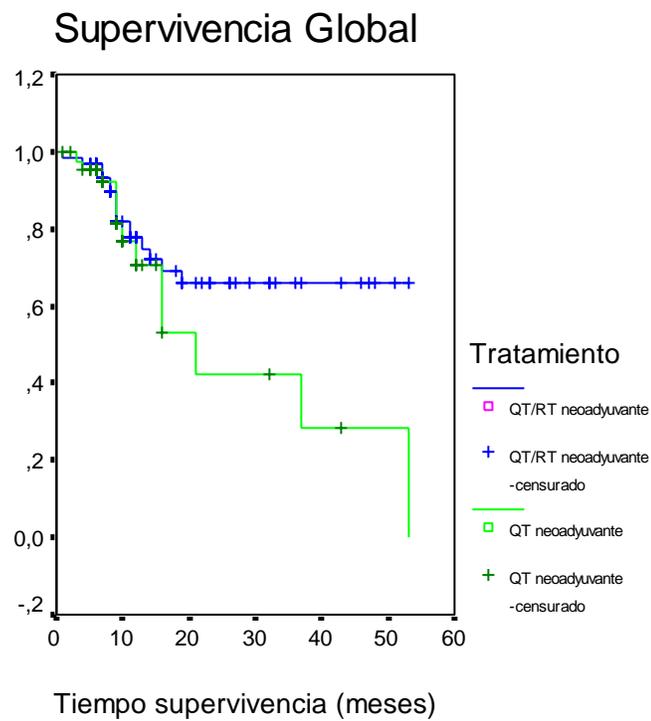
Figura N°2 Pacientes que fueron operados en quienes recibieron QT vs QT/RT.



Diez pacientes desarrollaron complicaciones gastrointestinales y hematológicas en el grupo de quimioterapia y 23 pacientes en el grupo de quimiorradioterapia de los cuales 4 pacientes con QT/RT necesitaron reoperación después de la cirugía. Ningún paciente en el grupo de quimioterapia logró respuesta patológica completa mientras en el grupo de QT/RT se obtuvo 6 respuestas patológicas completas.

Resultado N°4

La media de seguimiento fue 3 años y la tasa de supervivencia fue 11% en el grupo tratado con QT y 23 % en el grupo con QT/RT.



13. CONCLUSIONES.

Nuestra revisión mostró una alta respuesta patológica en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que recibió QT/RT preoperatoria seguido de gastrectomía. Pacientes en quienes recibían tratamiento concomitante con QT/RT mostraron mejores resultados en términos de supervivencia en comparación de pacientes que recibieron sólo quimioterapia.

Por otro lado la resección R0 ha sido reportada como un factor predictivo de supervivencia en este estudio encontrándose mayormente en pacientes con tumor resecable después de QT/RT preoperatoria. Otra característica de nuestra serie es el alto número de pacientes con componente de células en anillo de sello el cual es asociado a pobre pronóstico.

Aunque nuestro estudio tuvo limitaciones por ser una cohorte retrospectiva pequeña, por lo que no se seleccionó a los pacientes para una estadificación laparoscópica y considerar características de carcinomatosis inicial o realizar lavado peritoneal. De todas formas en pacientes con gran cantidad de metástasis y ganglios o irresecables podría ser una opción. Son necesarios más estudios homogéneos y con diseño acorde.

14. RECURSOS, CONFLICTOS DE INTERES, ASPECTOS ÉTICOS.

14. 1. RECURSOS:

No se utilizaron recursos diferentes para el tratamiento de los pacientes diferentes a los que se disponen en el instituto para la atención de los pacientes con cáncer gástrico.

14. 2. CONFLICTOS DE INTERES:

El estudio tiene fines de investigación y no se recibió ningún apoyo por parte de los investigadores.

14. 3. ASPECTOS ÉTICOS:

Siendo un estudio retrospectivo, basado en el anonimato, no se requirió de consentimiento informado y, para los aspectos éticos, se siguieron los lineamientos del código de ética del Instituto Nacional de Cancerología. Este estudio descriptivo se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia en Octubre del 2000

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgo para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, solo es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del propio hospital para la revisión de expedientes.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al: GLOBOCAN 2012 version 1.0: Cancer Incidence and Mortality Worldwide—IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
3. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May; 40(5):584-91.
4. Snyder RA, Penson DF, Ni S, Koyama T, Merchant NB Trends in the use of evidence-based therapy for resectable gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(3): 285-90.
5. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013; 16(1):28-40.
6. Secretaría de salud. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/PerfII epidemiológico de los tumores malignos en México 2011. DOF: Junio 2011. [Citado 20 de noviembre de 2014]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DE_LOS_TUMORES_MALIGNOS_M%C3%A9xico.pdf
7. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10th Ed. EUA. Walters Kluwer; 2014. Pag 871-879
8. The general rules for The gastric cancer study in surgery. *Jpn J Surg* 1973;3:61–71.
9. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
10. Majewski IJ, Kluij I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013;229:621–629
11. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:1149–1155

- 12 Park SH, Ku KB, Chung HY, et al. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008;40:16–21.
- 13 Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472–482.
- 14 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471–1474.
- 15 Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017;6(2):119-130. doi:10.21037/acs.2017.03.14.
16. Akira T ,Naoki N , Haruhiko C,Naoki H ,Kobayashi M et al Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013;71(5):1309-14.
- 17 Soga K, Ichikawa D, Yasukawa S, et al. Prognostic impact of the width of subserosal invasion in gastric cancer invading the subserosal layer. *Surgery*2010;147:197–203
18. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W et al Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954 *J Clin Oncol* 2010 ;28(35):5210-18.
20. Christoph Schuhmacher, Daniel Reim, and Alexander Novotny Neoadjuvant Treatment for Gastric Cancer *J Gastric Cancer*. 2013; 13(2): 73–8.
21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ et al Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer *N Engl J Med*. 2006 6; 355(1):11-
22. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyeret HJ et al: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27(6):851-56.
23. Akira T ,Naoki N , Haruhiko C,Naoki H ,Kobayashi M et al Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013;71(5):1309-14.

24. Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-7.
25. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-24
26. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14):2774–80.
27. Yoshikawa, A. Tsuburaya, T. Sano, H. Mizusawa J, Katai, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 (S) and cisplatin (P) followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM): survival results of JCOG0405 Proceedings of the 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium: 65 (Abstr 70) (2011).
28. Christoph Schuhmacher, Daniel Reim, and Alexander Novotny Neoadjuvant Treatment for Gastric Cancer *J Gastric Cancer*. 2013; 13(2): 73–8.
- 29 Rutas de manejo Tumores GI. Instituto Nacional de Cancerología. Dr. Germán Calderillo Ruiz Dra. Erika B. Ruiz García Dra. Consuelo Díaz Romero 01 de septiembre del 2013 (3ª edición)
30. Chen W, Shen J, Pan T, Hu W, Jiang Z et al FOLFOX versus EOX as a neoadjuvant chemotherapy regimen for patients with advanced gastric cancer *Exp Ther Med*. 2014; 7(2): 461–7.
31. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013; 16(1):28-40.
32. Yoshikawa, A. Tsuburaya, T. Sano, H. Mizusawa J, Katai, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 (S) and cisplatin (P) followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM): survival results of JCOG0405 Proceedings of the 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium: 65 (Abstr 70) (2011).
33. Smyth E, Fassan M, Cunningham D, Allum W, Okines A et al Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial *J Clin Oncol* 2016 ;34(23):2721-27.

34. P. Van Hagen, M. Hulshof, J.J.B. Van Lanschot, E.W. Steyerberg, Berge Henegouwen et al Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer N Engl J Med 2012; 366(31):2074-84

ANEXO N°2 Nueva etapificación según la AJCC-8

Tabla 1	
Categorías de estadificación para cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica.	
Categoría	Criterio
TX	Tumor no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado, definido como células malignas confinadas en la membrana basal
T1a	Tumor que invade la lámina propia o muscularis mucosae
T1b	Tumor que invade a la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade la adventicia
T4a	Tumor que invade la pleura, pericardio, vena azigos, diafragma o peritoneo
T4b	Tumor que invade otras estructuras adyacentes, como aorta, cuerpo vertebral o tráquea
Nx	Ganglios que no se pueden evaluar
N1	Metástasis en 1-2 ganglios regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios regionales
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Adenocarcinoma	
GX	Diferenciación que no se puede evaluar
G1	Bien diferenciado >95% de tumor compuesto de glándulas bien formadas
G2	Moderadamente diferenciado, 50% a 95% de tumor muestra formación glandular
G3	Pobremente diferenciado. Tumor compuesto de células en anillo de sello con <50% de tumor demostrando formación glandular
SCC	
GX	Diferenciación que no se puede evaluar
G1	Bien diferenciado. Queratinización prominente con formación de perlas y componente menor no células basales no queratinizadas.
G2	Moderadamente diferenciad. Hallazgos variables histológicos de paraqueratinocitos a lesiones pobremente queratinizadas.
G3	Pobremente diferenciado. Consiste predominantemente en células basales formando larga y pequeños nidos con necrosis central.

ANEXO N° 3 HOJA DE VARIABLES DEL ESTUDIO

1.	Sexo
2.	Edad
3.	ECOG
4.	Histología y componente HER
5.	Grado
6.	Localización
7.	Fecha del Diagnóstico
8.	Invasión a órganos
9.	Laparoscopia Previa
10.	QT : esquema/Cuantos ciclos
11.	Radioterapia Hipofx/Normal
12.	Toxicidad G3 y G4
13.	Respuesta
14.	Se llevó a cirugía: SI/NO
15.	Causas por las que No se operó. Progresión/Inoperable/ Otra : Se rehusó , perdido (sin información)
16.	Cirugía y tipo de cirugía:
17.	Disección Ganglionar
18.	Resecciones
19.	Complicaciones postquirúrgicas
20.	Muertes postoperatorias
21.	Etapificación T/N/M
22.	Tratamiento post QX SI/NO
23.	Quimioterapia post QX
24.	Radioterapia postQX
25.	Inició Seguimiento
26.	Fecha de progresión
27.	Sitio de progresión
28.	Fecha de última consulta.
29.	ACE/Ca 19.9/NT/Linf/Albumina/Hb

ANEXO N° 4 HOJA DE COMITÉ DE ÉTICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
FORMATO DE SOLICITUD PARA LA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS

SRO1/CI/SIC/01-2017

FECHA: _____ **23.06.17**

N° DE REGISTRO: _____

TITULO:

Evaluación de la eficacia del tratamiento preoperatoria con quimioterapia versus quimiorradioterapia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado e irresecable. Análisis retrospectivo de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

AÑOS: 2010 A 2014

PROPÓSITO DE REVISIÓN: TESIS DE GRADO ESPECIALIDAD ONCOLOGÍA MÉDICA

FECHA DE INICIO (PROBABLE): 05.07.17

FECHA DE TÉRMINO (PROBABLE): 15.07.17

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MARÍA CONSUELO DÍAZ ROMERO/JOSÉ ENRIQUE GONZALES NOGALES

COLABORADORES: NINGUNO

Me comprometo a entregar a la subdirección de investigación clínica, copia de resultados obtenidos al finalizar la revisión de expedientes; así como el informar la publicación de los mismos.

ATENTAMENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL IVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL SUBDIRECTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DE SERVICIO

DR. DAVID F. CANTÚ DE LEON
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NOTA: ANOTAR HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE SE VAN A INVESTIGAR.
ÚLTIMA VERSIÓN: 01/2017