



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

***Factores pronóstico de sobrevida en pacientes con
cáncer gástrico menores de 45 años sometidos a
resección quirúrgica completa de inicio.***

TESIS

**Que para obtener el grado de especialista en
Cirugía Oncológica (Adultos)**

Presenta:

Dra. Patricia Pérez Cruz

Asesores:

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Dra. Marisol Luna Castillo

Ciudad de México, Mayo de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Justificación.....	10
Pregunta de investigación.....	11
Objetivos.....	12
Material y Métodos.....	13
Análisis Estadístico.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	23
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexos.....	29

Factores pronóstico de sobrevida en pacientes con cáncer gástrico menores de 45 años sometidos a resección quirúrgica completa de inicio.

Resumen

Antecedentes: El cáncer gástrico ocupa el 4º lugar entre los cánceres más comunes. La presentación del cáncer gástrico en la población de adultos jóvenes en los últimos años ha ido en aumento, la incidencia actual es alrededor del 2- 15%. Se han determinado ciertas características en la forma de presentación que confieren mayor agresividad de la enfermedad, sin embargo hasta el momento existen controversias en cuanto al pronóstico de sobrevida. Se ha observado que la sobrevida en este grupo de pacientes va ligado al tipo de intervención quirúrgica que se les realiza.

Objetivo: Validar los factores pronóstico que influyen en la sobrevida de los pacientes jóvenes con cáncer gástrico sometidos a una resección quirúrgica curativa en un lapso de 5 años, en nuestra serie de estudio.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo, en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se revisaron los expedientes de la población derechohabiente que fueron tratados en el servicio de Sarcomas, en el periodo comprendido de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2012.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva para conocer la distribución de las variables, para las variables cuantitativas se reportaron como tendencia central, de distribución normal (media y desviación estándar) y de libre distribución (medianas y rangos intercuartilares). Las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentaje. Se utilizaron medidas de estadística inferencial (Chi cuadrada, prueba t de Student y U de Man Whitney). Para supervivencia las tablas de Kaplan Mayer. Se tomó como significativo un valor de $p < 0.05$. Los resultados se expresaron mediante gráficas de pastel, histogramas y gráficas de barras.

Aspectos éticos. El presente trabajo de investigación cumple con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, clasificándolo como una investigación tipo I, sin riesgo. El procedimiento de investigación está de acuerdo con las normas contempladas en la ley general de salud en materia de investigación para la salud con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 2000, con versión actualizada al 2010. Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica por lo que iniciará hasta que haya sido aprobado por el comité local de investigación.

Infraestructura. Se contaron con los recursos humanos, financieros y materiales para la realización del estudio. El Instituto Mexicano del Seguro Social en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, contó con el equipo e insumos necesarios para la realización de éste proyecto de investigación.

Tiempo a realizarse. El estudio se realizó desde su aprobación por el comité de ética hasta completar la revisión y captura de los datos de los expedientes clínicos.

Marco Teórico.

Epidemiología

El cáncer gástrico ocupa el 4º lugar entre los cánceres más comunes. A nivel mundial ocupa el tercer lugar de muertes en hombres con 464 000 pacientes y el cuarto en mujeres con 275 100 pacientes. En Estados Unidos el cáncer gástrico permanece relativamente común entre grupos étnicos, especialmente Japón, americanos y algunos grupos hispánicos. (1)

En México representa el 3% de los casos de cáncer diagnosticados hasta el 2000. (2). Por otra parte se considera la quinta causa de muerte de los tumores sólidos, sólo por detrás de los cánceres de mama, próstata, pulmón y ovario. (3) Se considera la segunda causa de muerte a nivel mundial, por lo que resulta un problema muy serio de salud pública.

La prevalencia del cáncer gástrico se observa con mayor frecuencia en la población adulta con un pico de incidencia alrededor de los 60 años, considerándose relativamente baja la incidencia de ésta entidad en la población de pacientes jóvenes, sin embargo se ha observado el incremento de esta presentación desde hace algunas décadas, la incidencia actual es alrededor del 2- 15%. (4,5).

La definición de cáncer gástrico en pacientes jóvenes es controversial, pero en la literatura se define como paciente joven a la persona por debajo de los 40 años. En contraste con la forma de presentación en cuanto al género, en los pacientes jóvenes se ha demostrado predominio en cuanto al género femenino, con una relación de 1.0: 2.5. (6,7)

El cáncer gástrico en los pacientes jóvenes es una entidad que en los últimos años ha sido un tema de investigación, ya que reúne ciertas características que varían con la edad de presentación normal; dentro de éstas características es notable la forma de presentación más agresiva en los pacientes menores de 40 años, con una supervivencia media de 11 a 16 meses. (8)

En la actualidad existen diferentes estudios realizados en éste grupo de pacientes, siendo reportada una supervivencia global a 5 años hasta de 53.6%, en estos estudios se han identificado ciertos factores pronóstico principales para la supervivencia, siendo los más relevantes tamaño del tumor mayor a 4.5 cm, presencia de invasión linfovascular, localización distal del tumor, tumores indiferenciados o carcinoma con células en anillo de sello, invasión a la serosa, presencia de metástasis a distancia, metástasis a ganglios linfáticos y etapas clínicas avanzadas (TNM). (9)

Factores de riesgo.

Los factores conocidos como causa de la evolución de la epidemia de cáncer gástrico a nivel internacional, se relaciona con el nivel socioeconómico de los individuos. El nivel socioeconómico está relacionado con la exposición a distintos factores, como son el tipo de dieta, las infecciones por *H. pylori*, el tabaco y ciertas exposiciones laborales. Sin embargo, el hecho de que un país como Japón tenga unas tasas muy elevadas de cáncer de estómago, indica que el nivel socioeconómico no es una variable única que recoja adecuadamente todas las exposiciones de riesgo para el cáncer gástrico y que factores culturales inherentes a los distintos estilos de vida, como la dieta, probablemente tengan una importancia considerable (10).

Helicobacter pylori es una bacteria espiral gram negativa que coloniza el estómago. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, *H. pylori* es asociada con gastritis crónica, úlcera

péptica, linfoma tipo MALT y cáncer gástrico (11). En la mucosa gástrica infectada por *H. pylori* se encuentra una significativa alteración en la expresión de p53-regulador inductor de apoptosis (p53AIP1), ésta expresión podría ser alta cuando la inflamación es severa o la metaplasia intestinal está presente, siendo este mecanismo una de las principales vías de ésta bacteria para la carcinogénesis gástrica (12).

En un estudio que se realizó en un grupo de pacientes jóvenes Hispanos con cáncer gástrico, se observó una alta incidencia de seropositividad para *H. pylori*; por lo que es posible que el aumento de las tasas de seropositividad por *H. pylori* es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cáncer gástrico y puede contribuir al desarrollo en esta población. (13)

Otro agente relacionado con esta patología es el virus Epstein Barr, la infección por virus de Epstein Barr (VEB) es detectada en 2 a 16% de los adenocarcinomas gástricos a nivel mundial. Varios genes están relacionados (incluyendo EBER-1, EBER 2, EBNA 1, LMP2A, BARF0 y BARF1) son expresados en el cáncer gástrico. Sin embargo en contraste a *H. pylori*, su papel en la carcinogénesis no está establecido (14).

Algunos hábitos como tabaquismo y el alcoholismo están relacionados con el aumento del riesgo para desarrollar ésta enfermedad; el tabaquismo es una causa bien establecida de cáncer gástrico; en un metaanálisis se demostró que el riesgo aumenta significativamente con respecto al número de cigarros por día, paquetes por año o el tiempo del tabaquismo. (15).

En cuanto al alcoholismo, no se ha demostrado asociación entre la ingesta moderada de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico; sin embargo en estudios recientes se ha demostrado una asociación positiva entre el consumo intenso (más de cuatro bebidas por día) y esta neoplasia con un riesgo relativo (RR) de 1.16 IC del 95%: 0.76-1.03). (16)

Histología

El cáncer gástrico se puede clasificar dependiendo del sitio de aparición, en distales (unión esofagogástrica) y proximales (cuerpo y antro gástrico), a su vez se pueden dividir por la clasificación de Lauren en dos tipos principales: carcinomas intestinales (caracterizado por un patrón de crecimiento celular de adhesión y la formación de glándulas), con similitud morfológica al adenocarcinoma que surge en el tracto intestinal. Y los carcinomas difusos, que consisten en crecimiento de células con pérdida de adhesión intercelular, con una pequeña o sin formación glandular infiltrando el estroma y la pared del estómago. (17)

El tipo intestinal es más común en pacientes de mayor edad, su patogénesis se ha relacionado con factores ambientales y usualmente sigue una secuencia de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia, mientras que el tipo difuso es más común en pacientes jóvenes con índice menor en la relación hombre: mujer, este se origina en la mucosa gástrica sana, de gastritis no atrófica y relacionada con factores genéticos, teniendo una mayor agresividad biológica y riesgo de metástasis linfática, extraganglionar, mayor estadio clínico y propensión a diseminación peritoneal, con un riesgo de recurrencia del 69% con involucro seroso vs 20% del tipo intestinal, reduciendo las posibilidades de curación. (18)

Los pacientes menores de 40 años son más propensos a presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico, invasión ganglionar y en órganos adyacentes, así como tipo histológico difuso, indiferenciados o con presentación de tipo células en anillo de sello. (19)

Se estima que alrededor del 5% al 10% de los adenocarcinomas gástricos tienen un origen genético. La mayoría de estos tumores son de tipo difuso y la mutación en la línea germinal está relacionada con el gen CDH1, el cual codifica para la proteína de adhesión celular E-caderina. La mayoría de los pacientes jóvenes tienen como hallazgo adenocarcinoma de tipo difuso, la implicación de una base genética en esta población parece estar fuertemente relacionada. (20)

Es importante como parte del protocolo de análisis la determinación de la sobreexpresión del HER2, debido a que el gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y/o proteína de expresión HER2, se ha implicado en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica. Los tumores de la unión gastroesofágica poseen 1.8 a 2.6 veces más prevalencia de amplificación de HER2 (24%-32%), comparado con los carcinomas gástricos. Las tasas de sobreexpresión del HER2 se reportan en un rango del 2% al 45% y en los carcinomas gástricos en un rango del 8.2% al 53.4%. Estudios recientes han reportado que el tipo intestinal tiene una gran prevalencia de sobreexpresión del HER2 (16%-34%), comparado con el tipo difuso (2%-7%). (21)

Estadificación

La estadificación del cáncer gástrico se basa en la clasificación TNM. Se utilizan dos sistemas, el japonés (fundamentado en el compromiso anatómico y en la etapificación de los ganglios linfáticos) y el sistema de AJCC en conjunto con la *International Union Against Cancer (UICC)*, que demuestra que el pronóstico depende del número de ganglios linfáticos infiltrados. (Anexo 1)

Diagnóstico

Aproximadamente 50% de los pacientes se presentaran con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, el resto se presentará en etapa incipiente; las manifestaciones son inespecíficas y frecuentemente el diagnóstico es tardío. Los signos y síntomas más habituales son dolor o malestar epigástrico persistente, plenitud gástrica o sensación de distensión abdominal con pequeños volúmenes de comida, pérdida del apetito (poco frecuente), pirosis, náusea, vómito, hematemesis, melena y disfagia. A la exploración física puede haber dolor en epigastrio; el ganglio supraclavicular izquierdo (Virchow) es poco frecuente. Otros hallazgos son palidez tegumentaria y de mucosas, pérdida mínima de peso de causa no explicable.

La persistencia de estos síntomas durante cuatro semanas, a pesar de un tratamiento médico adecuado y dieta, conlleva a la necesidad de interrogar nuevamente al paciente sobre sus antecedentes y hábitos y solicitar exámenes de laboratorio, así como practicar estudios de gabinete y endoscópicos. (22)

Tomografía computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) permite obtener imágenes finas y permite evaluar la presencia de enfermedad extragástrica, ya que demuestra la relación del estómago con los órganos y estructuras adyacentes, con lo que podemos obtener información para estadificar el T y el N. La

TAC convencional tiene una tasa de detección del 85-95% en los pacientes con cáncer gástrico avanzado. Sin embargo tiene un papel limitado en la detección de lesiones en pacientes con cáncer gástrico temprano (limitados a la mucosa y submucosa), por lo que actualmente existen nuevos métodos de obtención de imágenes con la tomografía multiplanar, la cual en algunos estudios ha demostrado detección del cáncer gástrico con un tasa que va del 44%- 93.5%. (23)

Endoscopia

La endoscopia es un método de diagnóstico que ha permitido la disminución de la mortalidad del cáncer gástrico, gracias a la detección temprana de las lesiones y el diagnóstico preciso, así como la posibilidad de obtención de muestra para determinar la histología. Mediante la endoscopia se pueden detectar lesiones premalignas como la metaplasia y la atrofia intestinal, con una sensibilidad del 40% y una especificidad del 67.9%. (24)

Ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico está indicado para evaluar la profundidad del tumor. La exactitud para la estadificación de "T" va del 65% al 92% y de 50% al 95% para estadificar "N" y es operador dependiente. La evaluación de los nódulos distantes por éste método es subóptimo, dado su limitada profundidad y visualización del transductor. (25)

Tomografía por emisión de positrones

El PET que utiliza como radiotrazador la fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es un método diagnóstico en la clínica oncológica. Ello se debe a que traduce el metabolismo de la glucosa en los diferentes tejidos y tipos de lesiones tumorales. Además permite realizar un rastreo del cuerpo en forma extensa.

La sensibilidad en la detección de ganglios afectados es baja, alrededor del 56%, la especificidad es mayor, 92%. Al realizar imágenes fusionadas se obtiene una precisión diagnóstica del 68%. (26)

El PET-TC tiene una función complementaria en la detección de metástasis a distancia en hígado, pulmón, glándulas suprarrenales, ovarios y hueso. También presenta utilidad en el seguimiento de pacientes que se encuentran bajo quimioterapia, así como en la valoración de la respuesta temprana al tratamiento. (27)

Resonancia magnética

La precisión diagnóstica de la RM en la estadificación de la profundidad tumoral es variable (71.4 a 82.6%). La sensibilidad y especificidad para evaluar la afectación serosa oscilan entre 89.5-93.1% y 94.1- 100%, respectivamente. No obstante, tiene como limitante menor accesibilidad y mayor costo que la tomografía multiplanar. (28)

TRATAMIENTO

Actualmente se han propuesto varios esquemas de tratamiento multimodal, sin embargo la cirugía continua siendo el estándar de oro en los tumores resecables, tomando en cuenta el diámetro, la localización y la posibilidad de obtener márgenes libres.(29)

El tratamiento quirúrgico está encaminado a la resección total del tumor y los probables relevos ganglionares involucrados, la gastrectomía con linfadenectomía D2 (resección de los ganglios linfáticos perigástricos y los ganglios a lo largo de las ramas del tronco celiaco) es considerada el tratamiento quirúrgico estándar. Sin embargo con el advenimiento de las técnicas para la evaluación de los tumores gástricos con el ultrasonido endoscópico, también las técnicas de resección endoscópica han evolucionado, actualmente la disección endoscópica de la submucosa ha sido reconocido como el tratamiento para el cáncer gástrico temprano, particularmente aquellos tumores que están limitados a la mucosa, sin factores histológicos adversos, ya que tiene menor riesgo de involucro de ganglios linfáticos. (30)

La JGCA (Japanese Gastric Cancer Association), publicó guías para el tratamiento quirúrgico y la evaluación histopatológica, agrupando los ganglios linfáticos perigástricos y distales en 16 estaciones. (Anexo 2) (31)

La extensión de la linfadenectomía depende de la extensión de la gastrectomía (total, subtotal/distal o gastrectomía proximal). Históricamente la disección D2 para la gastrectomía total incluía los relevos ganglionares del 1-12 con pancreatometomía distal y esplenectomía concomitante, mientras que la disección D1 únicamente requería de la disección de los relevos del 1-7. Recientemente lo anterior se ha modificado, actualmente en la disección ganglionar D1, incluyen las estaciones de la 1 a la 6 y en la disección D2 se conserva el páncreas y bazo si estos órganos no están involucrados directamente, incluyendo las estaciones de la 1 a la 11, con lo que se ha observado disminución de la morbilidad y mortalidad asociada a la resección multivisceral y se alcanza el objetivo de obtener 15 ganglios linfáticos. (Anexo 2) (32)

La resección curativa (R0), se define como la resección completa del tumor sin evidencia macroscópica y microscópica de residual tumoral. Los criterios usados para determinar si una cirugía es curativa o no curativa, se establecen mediante establecer la ausencia de invasión tumoral en los márgenes quirúrgicos y en el último relevo ganglionar reseccionado (Japanese Research of the study of Gastric Cancer).

Se ha observado que los pacientes jóvenes, en comparación con los pacientes mayores, en una mayor proporción pueden ser sometidos a algún tipo de resección quirúrgica. En un estudio realizado en pacientes Mexicanos se reporta hasta un 87% de intervenciones quirúrgicas en el grupo de pacientes jóvenes en comparación con 66% en el grupo de mayor edad, lo anterior relacionado con la comorbilidades y la morbilidad que presenta el segundo grupo. No obstante en el grupo de pacientes jóvenes únicamente 30% pudo ser sometido a una cirugía con intento curativo, lo anterior relacionado a la etapa avanzada de la enfermedad. Concluyendo que la resección quirúrgica completa ofrece la única posibilidad de mejorar la sobrevida en éste grupo de pacientes. (33)

Los pacientes jóvenes con cáncer gástrico sometidos a una resección curativa tienen una sobrevida a 5 años del 78%. Sin embargo en los pacientes a los que no se les puede realizar, se observa una disminución importante en la sobrevida a 5 años, 29.4%. (34)

Múltiples estudios han demostrado que el compromiso de la serosa es el factor pronóstico negativo de mayor impacto en la sobrevida, puesto que si la neoplasia infiltra la serosa, el impacto de la disección ganglionar en la sobrevida se reduce porque la cirugía no puede controlar la diseminación peritoneal transcelómica, principal causa de muerte en pacientes postgastrectomía por cáncer. (35)

En muchos casos el cáncer gástrico está confinado a la pared gástrica, sin embargo en algunos pacientes el tumor ha invadido órganos adyacentes. En estos casos, la resección multiorgánica está indicada. (36)

Se ha observado que en los pacientes menores 45 años, se presentan con enfermedad en etapas avanzadas, observándose una gran presentación en T3, T4, N3. (37) La resección multiorgánica extensa, está indicada en tumores T4, en los que es posible resecar el tumor primario. El órgano que se reseca con mayor frecuencia es el bazo, seguido del páncreas y del colon. La sobrevida de los pacientes con la resección curativa en estos casos es del 78.1% al año y del 62.1% a los 3 años. Se reporta una tasa de morbilidad del 22.2% al 42.1% y mortalidad del 2.0% al 13.6%. (38)

Con respecto al modo de recurrencia, se ha observado con mayor frecuencia, recurrencia a nivel peritoneal. Se ha reportado que el cáncer gástrico indiferenciado preferentemente metastatiza al peritoneo, por lo tanto la gran frecuencia de recurrencia peritoneal puede estar relacionada con la elevada frecuencia de cáncer gástrico indiferenciado en los pacientes jóvenes. (39)

La cirugía es la única modalidad potencial curativa para el cáncer gástrico localizado. La resección curativa ofrece la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. Los pacientes jóvenes sometidos a resección curativa de cáncer gástrico tienen mejor tasa de sobrevida que aquellos a los que no se pudo realizar la cirugía (sobrevida media: 70.6 meses vs 9.1 meses, $P < 0.001$). (40)

En la actualidad no existe un tratamiento de quimioterapia estándar posterior a una cirugía radical para cáncer gástrico avanzado, sin embargo algunos metaánalisis indican que la quimioterapia adyuvante tiene resultados significativos de ventaja para la sobrevida en pacientes con cáncer gástrico. (41)

No obstante que la resección completa del cáncer gástrico continua siendo el factor de mayor pronóstico para la sobrevida de los pacientes, en el grupo de pacientes con cáncer gástrico avanzado con características iniciales de irresecabilidad se ha evaluado la quimioterapia neoadyuvante. Su fundamento se basa en la dificultad de realizar una resección R0 por el alto riesgo de micrometástasis en estos pacientes. La quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo, disminuir el tamaño del tumor primario, lo que resulta en una mayor tasa de resección R0 y al mismo tiempo tratar las micrometástasis en una etapa más temprana. (42)

Existen diferentes combinaciones de fármacos para la neoadyuvancia (S-1 más cisplatino, S-1 más docetaxel y docetaxel más cisplatino más 5-fluoracilo), los cuales han demostrado una tasa de conversión que varían desde el 20% al 47%. Para demostrar la eficacia de la terapia de conversión para poder llevar a cabo una cirugía R0, es necesario un estudio controlado aleatorizado. Aún quedan numerosos obstáculos por abordar con respecto a la selección de fármacos combinados. (43)

Justificación.

El cáncer gástrico con presentación en pacientes menores de 45 años es una entidad cuya incidencia ha ido en aumento en los últimos años, presentándose de forma inicial de manera agresiva.

Su comportamiento biológico con rápida evolución y de manera indolente, conlleva al diagnóstico del paciente en etapas avanzadas, siendo pocas las opciones de tratamiento quirúrgico y colocando a este grupo de pacientes con una variedad de presentación de mal pronóstico. Sin embargo los resultados de diversos estudios con respecto al pronóstico, aún son controversiales.

En este grupo de pacientes la tasa de resección curativa se estima alrededor del 84%, por lo que en estudios recientes se ha puesto mayor atención en esta variante de presentación, haciendo hincapié de que la resección sin residual tumoral otorga un incremento en sobrevida a 5 años hasta del 80.81%.

En nuestra unidad contamos con un grupo de pacientes con cáncer gástrico cuya presentación es en menores de 45 años y que son sometidos a cirugías con resección completa e incluso multiestructural, con la finalidad de obtener una cirugía sin residual tumoral R0; nuestro estudio tuvo como finalidad determinar los factores clínico-patológicos y quirúrgicos asociados con el pronóstico de sobrevida en éste grupo de pacientes.

A nivel mundial no existe un consenso que defina la sobrevida de los pacientes de este grupo en particular. En nuestra población, hemos observado que los pacientes que se someten a cirugías de máximo esfuerzo tienen una mayor sobrevida a pesar de que a nivel mundial existen aún controversias.

El hospital de oncología del CMN Siglo XXI es una institución pionera en las pautas del manejo de los pacientes oncológicos y con vanguardia en los tratamientos actuales, todo esto basado en resultados a nivel mundial, por lo que el presente trabajo ofrece demostrar una pauta para la guía de tratamiento de ésta patología.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico menores de 45 años que se someten a resección quirúrgica completa de máximo esfuerzo de inicio, incluyendo cirugía multiestructural con la finalidad de resección R0 en nuestro medio?

Objetivos.

General:

Validar los factores pronóstico que influyen en la sobrevida de los pacientes jóvenes con cáncer gástrico sometidos a una resección quirúrgica curativa en un lapso de 5 años, en nuestra serie de estudio.

Específicos:

- Determinar la sobrevida de los pacientes tratados con resección quirúrgica de máximo esfuerzo sin tratamiento neoadyuvante.
- Determinar el periodo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer gástrico sometidos a resección quirúrgica completa de inicio.
- Identificar a los pacientes fallecidos en el seguimiento.
- Identificar a los factores de riesgo y factores pronósticos asociados con el manejo de resección completa en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en nuestra serie de estudio.

Material y métodos.

Tipo de estudio: análisis retrospectivo de los pacientes operados en nuestro hospital con diagnóstico de cáncer gástrico y en la población de < 45 años.

Universo de Trabajo:

Se estudiaron a todos los pacientes de 16 a 45 años, con diagnóstico de cáncer gástrico, con el apoyo del departamento de patología, que fueron tratados con cirugía en el servicio de Sarcomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Lugar donde se realizará el estudio.

Se realizó en las instalaciones del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población: Todos aquellos con diagnóstico de cáncer gástrico con edad de 16 a 45 años, tratados únicamente con cirugía, en el Hospital de Oncología en el servicio de Sarcomas en el periodo comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2012.

Criterios de selección.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edad de 16 a 45 años, con diagnóstico confirmado de cáncer gástrico por resultado histopatológico y que se encuentren dentro de la base de datos.
- Pacientes tratados con cirugía R0 con disección limitada D1 (relevos ganglionares del 1 al 6), disección extendida D2 (relevos ganglionares del 1 al 11), de acuerdo a las características del tumor y que pueden o no incluir cirugías multiestructurales.
- Pacientes con tumores T1, T2, T3 y T4a con cirugía R0.
- Pacientes que hayan perdido el seguimiento por causa desconocida o secundaria a fallecimiento, se incluirán para su análisis estadístico y se informaran las pérdidas como tal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan recibido quimioterapia previa al tratamiento quirúrgico.
- Pacientes que fueron tratados quirúrgicamente fuera del HO CMN Siglo XXI.

Tamaño de la muestra.

El número de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico con seguimiento por cinco años en la consulta externa de Sarcomas del HO CMN Siglo XXI. No se requiere cálculo de tamaño de muestra debido a que se incluirán casos consecutivos desde Enero de 2006 a diciembre de 2012, con un total aproximado de 170 pacientes.

Tipo de muestreo.

No probabilístico, por casos consecutivos.

Variables

Variables independientes.

- Tipo y grado histológico del tumor
- Grado de diferenciación
- Etapa clínica del cáncer
- Resección R0 (resección curativa)

Variable dependiente:

- Período libre de enfermedad (curación)

Variables secundarias:

- Género
- Edad
- Tamaño del tumor
- Tipo de cirugía
- Quimioterapia adyuvante
- Supervivencia global
- Seguimiento

Operacionalización de variables.

Variables a analizar.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Género	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en : mujer y hombre	Características físicas que distinguen al ser humano en hombre y mujer.	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Número de años desde su nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Años según el calendario gregoriano.
Tamaño del tumor	Conjunto de dimensiones físicas del tumor.	Tamaño y/o extensión del tumor primario.	Cuantitativa	Continua	Milímetros o Centímetros.
Tipo histológico	Categorización del tipo de tumor según sus características microscópicas.	Características histológicas que identifican al tumor como intestinal y difuso	Cualitativo	Nominal	Intestinal y Difuso
Etapa clínica	Categorización de la extensión de la enfermedad según los resultados de los exámenes físicos, endoscopia, cualquier estudio por imágenes que haya obtenido, así como reporte de patología.	Extensión del tumor (T), número de ganglios involucrados (N) y Metástasis a distancia (M)	Cualitativo	Nominal	EC 0 EC IA IB EC IIA IIB EC IIIA IIIB IIIC EC IV

Grado Histológico	Categorización de la celularidad que presenta el tumor.	Características que presentan las células del tumor con respecto a las células del tejido u órgano de donde se originó.	Cualitativo	Nominal	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Indiferenciado
Tipo de cirugía	Intervención quirúrgica realizada en el paciente dependiendo de la presentación de la enfermedad.	Extensión de la cirugía con base en la localización y estructuras que abarque el tumor	Cualitativa	Nominal	Gastrectomía con linfadenectomía D1, Gastrectomía con linfadenectomía D2, Multiestructural
Periodo libre de enfermedad	El tiempo desde el último tratamiento recibido hasta la primera recurrencia o muerte por cualquier causa.	Número de meses o años desde el tratamiento quirúrgico o sistémico hasta la recurrencia o fallecimiento del paciente.	Cuantitativa	Continua	Meses / Años
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento sistémico que se otorga posterior a un tratamiento quirúrgico con resección completa del tumor sin evidencia de residual tumoral.	Tratamiento sistémico otorgado para	Cualitativa	Nominal	Sí/ No
Supervivencia global	Calculo del tiempo a partir de la fecha de diagnóstico a la fecha del último seguimiento.	Número de meses o años que el paciente viva.	Cuantitativa	Continua	Meses / Años
Seguimiento	Proceso de atención sanitario que continúa a otra intervención diagnóstica o terapéutica, con el objetivo de finalizar el episodio de atención iniciado para conseguir competencia recuperación o de mantener un estado de salud satisfactorio en enfermedades crónicas.	Periodo de tiempo durante el cual se realiza vigilancia clínica, bioquímica y radiológica a un paciente posterior al término de su tratamiento oncológico.	Cuantitativa	Continua	Meses / Años

Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva para conocer la distribución de las variables, para las variables cuantitativas se reportarán como tendencia central, de distribución normal (media y desviación estándar) y de libre distribución (medianas y rangos intercuartilares). Las variables cualitativas se reportaran como frecuencia y porcentaje. La asociación de variables nominales se realizará con chi cuadrada (X^2) y para variables cuantitativas se usará la T de Student para grupos independientes. Para la supervivencia se utilizará la curva de Kaplan Meier. Se tomará como significativo un valor de $p < 0.05$.

Los resultados se expresaran mediante gráficas de pastel, histogramas y gráficas de barras
Para el procesamiento de datos, se utilizará el programa SPSS versión 24.

Resultados.

En total se identificaron 137 pacientes registrados con el diagnóstico de cáncer gástrico en el grupo de pacientes menores de 45 años. Se eliminó 1 (0.7%) paciente operado fuera de la unidad, 13 (9.48%) pacientes con diagnóstico histopatológico diferente a cáncer gástrico, 15 (10.94%) pacientes por no contar con expediente clínico en la unidad (archivo ARIMAC) y 4 (2.9%) pacientes con expediente clínico incompleto. 104 pacientes cumplieron con los criterios para nuestro estudio.

Tabla 1. Características demográficas.

Características	Frecuencias
Edad	39 ± 5
16-30 años	10 (9.6%)
31-35 años	94 (90.4%)
Género	
Masculino	47 (45.2%)
Femenino	57 (54.8%)
ECOG	
ECOG 1	29 (27.9%)
ECOG 2	49 (47.1%)
ECOG 3	26 (25%)
Síntomas de presentación	
Dispepsia	20 (19.2%)
Náusea y/ vómitos	24 (23.1%)
STDA	12 (11.5%)
Pérdida de peso	16 (15.4%)
Desnutrición	2 (1.9%)
Anemia	2 (1.9%)
Dolor abdominal	23 (22.1%)
Tumor abdominal	2 (1.9%)
Disfagia	3 (2.9%)
TOTAL DE PACIENTES	104

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. STDA: Sangrado de Tubo digestivo alto.

El grupo de enfermos valorables estuvo conformado por 47 hombres y 57 mujeres, la edad de presentación del cáncer gástrico tuvo una media de 39 años (DE ± 5 años).

Globalmente, el 47.1% de los pacientes presentaron un ECOG de 2 al momento de la primera evaluación en la consulta externa, manifestando iniciar una evaluación diagnóstica por diferentes síntomas, entre los que destacan náusea y vómito (23.1%), Dolor abdominal (22.1%), Dispepsia (19.2%), pérdida de peso (15.4%) y sangrado de tubo digestivo alto (11.5%), otros síntomas referidos fueron: disfagia (2.9%), desnutrición, anemia y la evidencia del tumor abdominal. (Tabla 1)

En la evaluación clínico-patológica de la enfermedad, se pudo identificar como predominante el tipo histológico difuso (79.8%) y en menor proporción el tipo intestinal (13.5%). Así mismo el grado histológico fue en su mayoría Grado 3 en el 81.7% de los casos.

Tabla 2. Características de la enfermedad.

Característica	Frecuencia
Tipo Histológico	
Intestinal	14 (13.5%)
Difuso	83 (79.8%)
Indeterminado	7 (6.7%)
Grado Histológico	
G1	0
G2	10 (9.6%)
G3	85 (81.7%)
No se reporta	9 (8.7%)
Etapa clínica	
IA	2 (1.9%)
IIA	1 (1.0%)
IIB	4 (3.8%)
IIIA	43 (41.3%)
IIIB	21 (20.2%)
IIIC	23 (22.1%)
IV	10 (9.6%)
Estado Ganglionar	4 ± 2
NX	46 (44.2%)
N0	5 (4.8%)
N1	17 (16.3%)
N2	28 (26.9%)
N3a	8 (7.7%)
N3b	0
Localización del tumor	
Cardias	11 (10.6%)
Cuerpo	5 (4.8%)
Fondo	18 (17.3%)
Antro pilórico	56 (53.8%)
Difuso	14 (13.5%)
Metástasis a distancia	
Sí	40 (38.5%)
No	64 (61.5%)

G1: Bien diferenciado. G2: Moderadamente diferenciado. G3: Poco diferenciado o indiferenciado.

La mayoría de los pacientes se presentó con una etapa clínica localmente avanzada (IIIA) en el 41.3% de los casos, de donde destaca en los pacientes a los que se le pudo realizar tratamiento quirúrgico resectivo completo un porcentaje considerable de ganglios positivos, teniendo una media de 4 ganglios positivos ($DE \pm 2$), teniendo 28 pacientes (26.9%) catalogados como N2.

La localización anatómica del tumor más frecuente en este grupo de pacientes fue en el antro pilórico en el 53.8%.

No obstante las características de la enfermedad previamente mencionadas, se pudo identificar actividad metastásica a distancia en 40 pacientes (38.5%). (Tabla 2)

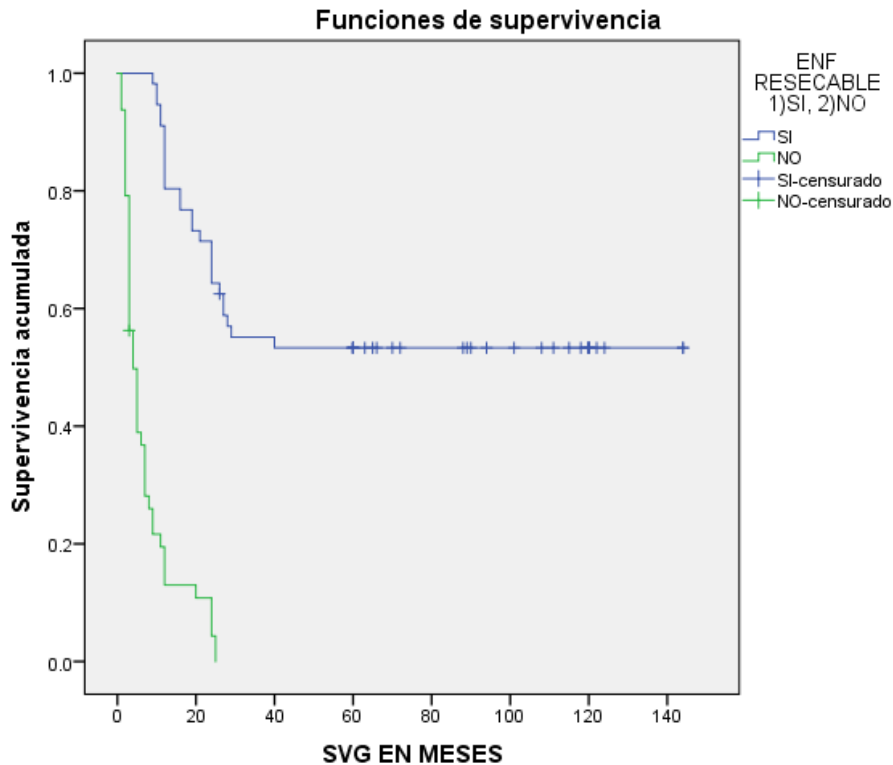
En la Tabla 3 se muestran las características al momento de llevarse a cabo el procedimiento quirúrgico. La cirugía resectiva completa pudo llevarse a cabo en 61 pacientes, obteniendo una cirugía R0 en 53.8%; en el 41.3% no se pudo llevar a cabo la cirugía por criterios de irresecabilidad entre los que se mencionan: carcinomatosis, actividad tumoral metastásica a distancia y actividad tumoral en tronco celiaco.

Tabla 3. Características de la cirugía realizada.

Características	Frecuencia
Tipo de cirugía	
Gastrectomía total	29 (27.9%)
Gastrectomía Subtotal	28 (26.9%)
Laparotomía Exploradora	43 (41.3%)
Multiestructural	4 (3.8%)
Total	104
Tipo de linfadenectomía	
Linfadenectomía D1	1 (1.0%)
Linfadenectomía D2	56 (53.8%)
Ninguna	47 (45.2%)
Márgenes quirúrgicos	
Positivos	45 (43.3%)
Negativos	59 (56.7%)
Enfermedad resecable	
Sí	56 (53.8%)
No	48 (46.2%)

De los pacientes a los que se les pudo realizar una cirugía oncológica, en 56 de ellos, la cirugía incluyó linfadenectomía D2 (53.8%), obteniendo márgenes negativos en 56.7%.

Para la sobrevida se utilizó la curva de Kaplan-Meier, con un IC 69.057- 102.24, obteniendo una sobrevida global del 82.69% en el grupo de pacientes con cirugía resectiva, con un valor de $p=0.000$. Observándose, una mayor sobrevida en aquellos pacientes a los que se les realizó cirugía resectiva R0.



De acuerdo a la relación que existe entre las diferentes variables, al realizar el análisis estadístico de sobrevida de los pacientes del grupo de estudio, no se observó diferencia significativa para la sobrevida de acuerdo al tipo histológico ($p=0.874$), por otro lado el valor del grado de diferenciación tampoco mostró diferencia significativa ($p=0.317$) y como se advierte, las variables resultaron como factores pronósticos significativos para la sobrevida son: la etapa clínica, el estado ganglionar, la presencia de metástasis a distancia, el tipo de linfadenectomía realizada y la resección R0, todas con un valor de $p < 0.05$. (Tabla 4.)

Tabla 4. Sobrevida

Variable	Vivos	Muertos	p
Tipo Histológico			0.874
Intestinal	5	9	
Difuso	24	59	
Indeterminado			
Grado de Diferenciación			0.317
G1	-	-	
G2	5	5	
G3	24	61	
NR	2	85	
Etapa Clínica			0.000
IA	1	1	
IB	-	-	
IIA	1	0	
IIB	2	2	

IIIA	24	19	
IIIB	2	19	
IIIC	1	22	
IV	0	10	
Estado ganglionar			0.000
N0	3	2	
N1	6	11	
N2	18	18	
N3	3	5	
NX	1	45	
Metástasis a distancia			0.000
Sí	1	39	
No	30	34	
Tipo de Linfadenectomía			0.000
D1	0	1	
D2	30	26	
Ninguna	1	46	
Resección R0			0.000
Sí	30	26	
No	1	47	

Variable	< 12 meses	1-4 años	>5 años	p
Tipo Histológico				0.494
Intestinal	5	4	5	
Disfuso	43	17	23	
Indeterminado	5	0	2	
Grado de diferenciación				
G1	-	-	-	0.478
G2	3	2	6	
G3	44	18	1	
NR	6	1	2	
Etapa clínica				0.000
IA	0	1	1	
IB	-	-	-	
IIA	0	0	1	
IIB	2	0	2	
IIIA	10	9	24	
IIIB	11	8	2	
IIIC	20	3	0	
IV	10	0	0	
Estado ganglionar				0.000
N0	0	2	3	
N1	7	4	6	
N2	4	5	19	
N3	2	4	4	
NX				
Metástasis a distancia				0.000
Sí	40	0	0	
No	13	21	30	
Tipo de Linfadenectomía				0.000
D1	0	1	0	

Tabla 5.
libre de

D2	12	14	30	
Ninguna	41	6	0	
Enfermedad reseccable				0.000
Sí	11	15	30	
No	42	6	9	

Periodo

enfermedad.

Discusión.

El cáncer gástrico es un problema de salud mundial, ocupando el 4° lugar de las neoplasias registradas y el 3er lugar como causa de muerte por cáncer. En los últimos años se ha observado el incremento de esta enfermedad en pacientes menores de 45 años, siendo la incidencia actual alrededor del 2- 15%. (1,5).

En México no existen estudios que analicen la relación que existe entre la realización de una cirugía de máximo esfuerzo R0 y la sobrevida en este grupo de pacientes. El presente trabajo analizó una muestra de 104 pacientes.

Existen diversas series donde analizan las características histopatológicas y la presentación avanzada en estos pacientes, haciendo notar una presentación más agresiva de la enfermedad. En los jóvenes la edad media de presentación es alrededor de los 35 años, como lo reporta la serie de Lee WJ (24), así mismo se observó una mayor incidencia en el género femenino, con respecto del masculino, como lo reporta la serie Furukawa, donde propone la relación de esta presentación con una situación hormonal.

En relación a los síntomas relacionados con la enfermedad, Medrano y cols. encontraron como principal las náuseas, seguido de la dispepsia, similar a los síntomas obtenidos en nuestro estudio.

Respecto a las características del tumor, el tipo histológico predominante fue el difuso, otra característica relevante encontrada fue el grado de diferenciación, donde sobresale el grado 3, mismas que se relacionan con la agresividad de la enfermedad (9).

Diferentes series mencionan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, en nuestro caso siendo hasta en un 41.3% la etapa IIIA, otro resultado importante obtenido y que sin duda el mayor factor pronóstico de sobrevida para el cáncer gástrico es el estado ganglionar siendo hasta en un 26.9% positivos alrededor de 3-6 ganglios. (19)

Llanos O y cols. continua demostrando en su estudio, que la cirugía continua siendo un estándar de oro en el tratamiento del cáncer gástrico, a pesar de las situaciones adversas que se presentan nuestra población, las características de la presentación de la enfermedad limitan el tratamiento, no obstante de las adversidades, se pudo llevar a cabo la cirugía resectiva R0, en el 56.7% de los pacientes. (34) Se observó un incremento en la sobrevida de hasta un 82.9% en relación con los pacientes que no fueron resecados, siendo equiparable con la serie de Wang. (40)

La sobrevida está altamente relacionada con las características clinicopatológicas de la enfermedad al momento de la presentación, por lo que se observó que los factores relacionados a favor de la sobrevida, es el estado ganglionar, siendo de mejor pronóstico la ausencia de ganglios positivos, una cirugía que garantice la resección completa de la enfermedad y con una adecuada disección ganglionar, la recomendada es una tipo D2 y la ausencia de actividad metastásica a distancia.

Conclusiones.

El cáncer gástrico representa una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, con tendencia a manifestarse entre las 6ª y 7ª décadas de la vida; sin embargo en recientes publicaciones se ha observado un incremento paulatino en un grupo de pacientes menores de 45 años, determinando un subgrupo en el contexto de la enfermedad: “Cáncer gástrico en pacientes jóvenes”. La tendencia en esta población es la presentación con un comportamiento biológico de mayor agresividad que en los pacientes de mayor edad, lo que obliga a los clínicos a generar métodos de pesquisa y prevención primaria, así como especial vigilancia en aquellos pacientes con síntomas sospechosos de la enfermedad persistentes a pesar del tratamiento médico y ante la presentación de la enfermedad, así mismo establecer el tratamiento oncológico adecuado que garantice a nuestros pacientes una mayor sobrevida y periodo libre de enfermedad.

Considero que es necesario la realización del máximo esfuerzo quirúrgico para garantizar una mayor sobrevida y calidad de vida, ya que los resultados de nuestro estudio orientan hacia esa tendencia. Sin embargo es necesario la continuidad de esta serie para establecer un consenso para un tratamiento óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J. Global cancer statistic 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Compendio de cáncer. Dirección General de Epidemiología, capítulo morbilidad por tumores en México. Registro Histopatológico de Neoplasias en México.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGGI) del 2008, área de estadísticas vitales. Defunciones del 2006 y 2007.
4. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JJ. Age- specific trends in incidence of noncardia cáncer in US adults. *JAMA.* 2010;303(17):1723-8.
5. Santoro R, Carboni F, Leiane P. Clinicopatghological features and prognosis of gastric cáncer in Young European adults. *Br J Surg.* 2007;94(6):472-8.
6. LI jf, Kim S, Li C et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for Young cancer gastric adenocarcinoma patients after curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(5):1464-9.
7. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S. Clinicopathologic features of gastric cáncer in Young patients. *Gastric Cancer.* 2016;19(2);737-42.
8. Theuer CP, Kuroskai T, Taylor TH. Unique features of gastric carcinoma in the Young: a population-based analysis. *Cancer* 1998;83(1):25-33.
9. Qiu M, Wang z, Zhang D. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of gastric cáncer in the Young adult in China. *Tumor Biol.* (2011) 32:509-514.
10. Cunningham D, Jost LM, Purkalne G. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cáncer. *Gut.* 2011;60:1449-72.
11. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer, Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013,42:219-240.

12. Sawaya ML, Yoshimura T, Shimoyama T. Difference of p53AIP1 mRNA expression in gastric mucosa between patients with gastric cancer and chronic gastritis infected Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):351-5.
13. Merchant S, Kim J, Choi A. A rising trend in the incidence of advanced gastric cancer in Young Hispanic men. *Gastric Cancer*. 2017;20:226-234.
14. Koriyama C, Akuba S, Corvalan A. Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep* 2004;12(3):543.
15. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14:302-308.
16. Tramacere I. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012; 23:28-36.
17. Werner M, Brecker K, Keller G. Gastric adenocarcinoma: pathomorfology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001; 127:207-216.
18. Marrelli D, Polom K, de Manzoni G. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going?. *World J Gastroenterol*. 2015. 14;21(26): 7954-69.
19. Yao J, Tseng J, Worah. Clinicopathologic behavior of gastric adenocarcinoma in Hispanic patients: analysis of a single institution's experience over 15 years. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3094-103.
20. Smith BR, Stabile B. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very Young. *Arch Surg*. 2009; 144(6):506-510.
21. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136:691-697.
22. Medrano R, Torrecillas L, Alvarado I. Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico. *GAMO*. 2015; 14 (Sup1):3-44.
23. Shen Y, Kang HK, Jeong YY. Evaluation of early gastric cancer at multidetector CT, with multiplanar reformation and virtual endoscopy. *Radiographics*. 2011; 31: 189-199.

24. Lee JWJ, Guan LG, Yeoh GK. Advance endoscopic imaging in gastric neoplasia and paraneoplasia. *BMJ Open Gastro*. 2017; 4:e000105.
25. Han C, Lin R, Shi H. The role of endoscopic ultrasound on the preoperative T staging of gastric cancer. *Medicine*. 2016; 95:36.
26. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006;26(1): 143-56.
27. Kinkel K, Lu Y, Both M. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002;224(3): 748.
28. Shaaban AM, Blodgett TM, Clark PB. Stomach carcinoma. *Diagnostic Imaging Oncology*. Amirsys/ Marban. 2012; 4:28-51.
29. Lorenzon L, Cippitelli C, Avantifori R. Down-regulated miRs specifically correlate with non-cardial gastric cancers and Lauren's classification system. *J Surg Oncol*. 2017; 9999:1-11.
30. Ahn JY, Jung HY. Long-term outcome of extended endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with differentiated histology. *Clin Endosc*. 2013; 46:463-6.
31. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinomas: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14:101-12.
32. Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: The East vs West perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(1):79-88.
33. Medina H, Heslin M, Cortes R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in Young and elderly patients: A comparative study. *Annals of Surgical Oncology*. 2000;7(7):515-519.
34. Llanos O, Butte JM, Crovari F. Survival of Young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J. Surg*. 2006;30:17-20.
35. Medrano R, Valencia D, Luna M. Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. *Cirugía y Cirujanos*. 2016;84(6):469-476.
36. Korenaga D, Okamura T, Baba H. Result of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. *Br J Cancer*. 1988; 75:12-15
37. Waddah B, Al-Refaie, Chung-Yuan Hu. Gastric adenocarcinoma in Young patients: A population-Based appraisal. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(10):2800-2807.

38. Oñate-Ocaña L, Becker M, Carrillo J. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 Gastric Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98:336-342.
39. Saito H, Takaya S, Fukumoto Y. Clinicopathologic and prognosis of gastric cancer in Young patients. *Yonago Acta medica*. 2012;55:57-61.
40. Wang Y, Lian B, Dong Y. Clinicopathological features of gastric cancer in Young patients. *Journal of cancer therapy*. 2014;5:1336-1371.
41. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Metaanalysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J. Surg*. 2009; 96:26-33.
42. Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3618-3624.
43. Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncology letters*. 2010;1:743-747.

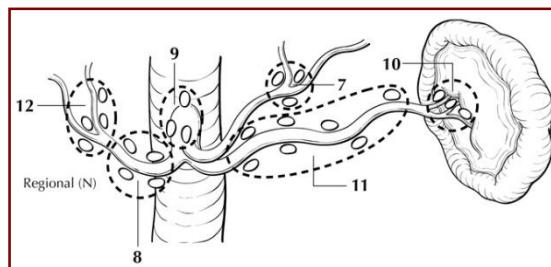
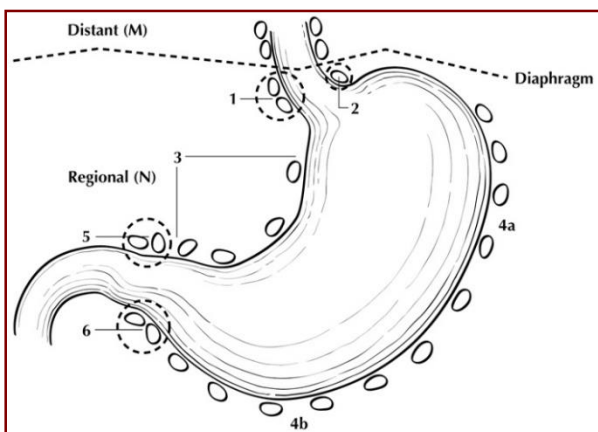
Anexos

Anexo 1.

Clasificación TNM (7ª Edición, 2010). American Joint Committee on cáncer.								
Grado de afectación transmural (T)								
Tis	Tumor intraepitelial que no invade la lámina propia (carcinoma <i>in situ</i> , displasia de alto grado)							
T1	El tumor invade la lámina propia o submucosa T1a: Invasión de la lámina propia. T1b: Invasión de la submucosa.							
T2	El tumor invade la capa muscular propia.							
T3	El tumor afecta la subserosa.							
T4	T4a: El tumor perfora la serosa T4b: El tumor afecta órganos adyacentes.							
Grado de afectación de ganglios linfáticos (N)								
N0	No están afectados los ganglios linfáticos.							
N1	Afectación de 1 a 2 ganglios regionales.							
N2	Afectación de 3 a 6 ganglios regionales.							
N3	N3a: Afectación de 7 a 15 ganglios regionales. N3b: Afectación de más de 15 ganglios regionales.							
Metástasis (M)								
M0	Ausencia de metástasis a distancia.							
M1	Presencia de metástasis a distancia							
Estadificación del cáncer gástrico								
0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
TisN0M0	T1N0M0	T2N0M0	T3N0M0	T4aN0M0	T4aN1M0	T4bN0M0	T4bN2M0	M1
		T1N1M0	T2N1M0	T3N1M0	T3N2M0	T4bN1M0	T4bN3M0	
			T1N2M0	T2N2M0	T2N3M0	T4aN2M0	T4aN3M0	
				T1N3M0		T3N3M0		

Anexo 2.

Estaciones linfáticas.



AJCC Cancer Staging Atlas (2006)

Número de estación	Localización
1	Cardinales Derechos
2	Cardinales Izquierdos
3	Curvatura menor
4	Curvatura mayor
5	Suprapilórico
6	Subpilórico
7	Gástrica izquierda
8	Arteria hepática
9	Tronco celíaco
10	Hilio esplénico
11	Arteria esplénica
12	Ligamento hepatoduodenal
13	Retropancreático
14	Arteria mesentérica
15	Arteria cólica media
16	Aorta

Anexo 3.

Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach

Version: Stomach 4.0.0.0

Protocol Posting Date: June 2017

Grado Histológico

G	Definición de G
GX	El grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado, Indiferenciado

Para los adenocarcinomas, el sistema de gradificación está basado en la diferenciación de la extensión glandular, como se enuncia en lo siguiente:

Grado X	No puede ser evaluado.
Grado 1	Bien diferenciado (Tumor compuesto más del 95% por glándulas)
Grado 2	Moderadamente diferenciado (Tumor compuesto del 50% al 95% por glándulas)
Grado 3	Pobremente diferenciado o indiferenciado (Tumor compuesto en 49% o menos por glándulas)

Los carcinomas de células en anillo de sello son de alto grado y son clasificados como Grado 3.

En la AJCC 8ª edición, los carcinomas indiferenciados son agrupados junto con los pobremente diferenciados como Grado 3. Carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas, que eran clasificados como Grado 4, ahora se consideran grado 3.

Aunque se ha demostrado que el grado tiene poco impacto en la supervivencia de los pacientes sometidos a resección tumoral completa, tiene un impacto significativo en la reseccabilidad marginalmente negativa, siendo los tumores de más alto grado menos reseccables.