

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN MANAGUA.

Facultad de Medicina

HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN G.



Quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico. Experiencia del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez .01 enero 2011 al 31 diciembre 2015.

Tesis para optar al título de:

Cirujano General

Autor: Valeria Gómez. Residente de cuarto año

Tutores: Roberto Guillén. Cirujano oncólogo

Ludwig Bacon. Médico oncólogo

Asesor metodológico: Sayonara Sandino. Internista Reumatóloga

Managua, 12 de febrero 2016



## **Agradecimientos**

Dr. Ignacio Molina. Cirugía oncológica

Dr. Ulises López. Medicina Interna

Dr. Antonio Vargas. Residente de  
cirugía.

Dra. Karina Osorno. Residente de  
Patología

Lic. Elena Pérez. Enfermería

Lic. Martha Rivas. Secretaria de  
Patología

### **Personal de Estadística. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón:**

Lic. Noel Cano Mejía.

Lic. Evelin Gonzáles

Lic. Manuel Gómez

Lic. Heysell Pineda

Lic. Álvaro Gutiérrez

Lic. Víctor Ulloa

Lic. Carlos Flores

Lic. Pastor Medina

## OPINION DEL TUTOR.

---

El adenocarcinoma gástrico es de las principales causas de muerte en todo el mundo, ubicado en el segundo lugar, sólo después de cáncer de pulmón. La tasa de incidencia varía de un lugar a otro y en Nicaragua se encuentra entre las principales causas de muerte.

En ésta neoplasia la cirugía es el pilar de tratamiento para la enfermedad resecable, sin embargo, por sí sola la tasa de supervivencia es pobre. La quimioterapia, acompañando a la cirugía, antes o después ha mantenido resultados controversiales, por mucho tiempo, no obstante en la última década han surgido estudios bien llevados que apoyan su uso ya sea en adyuvancia, sólo o acompañando a la cirugía o en la neoadyuvancia con la intención de mejorar resecabilidad. En ambas situaciones, la finalidad última es mejorar supervivencia y período libre de enfermedad los cuales se deben de demostrar.

El presente trabajo, **“Quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico. Experiencia del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez 01 enero 2011 al 31 diciembre 2015”** representa el esfuerzo del trabajo del departamento de oncología de ponerse a la altura del desarrollo de la oncología científica y el entusiasmo de la Dra. Valeria Gómez de encontrar y documentar tales resultados para ponerlos como información útil que nos sirva a todos los que tratamos cáncer en la toma de decisiones de nuestros enfermos con ésta patología.

Los resultados de éste trabajo continuarán consolidando el tratamiento oncológico de los pacientes del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

## Índice

<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>8</b>
<b>Justificación</b>	<b>11</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>14</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>15</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>26</b>
<b>Resultados</b>	<b>32</b>
<b>Análisis y discusión de los resultados</b>	<b>39</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>44</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>45</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>46</b>
<b>Anexos</b>	<b>49</b>
<b>Tablas</b>	<b>50</b>
<b>Gráficas de supervivencia</b>	<b>56</b>
<b>Ficha de recolección de datos</b>	<b>85</b>

## Resumen

**Hipótesis:** La quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico avanzado mejora los márgenes de resección tumoral con la cirugía, aumenta el infraestadiaje y prolonga la supervivencia.

**Métodos:** Se estudió un total de 51 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica en estadio II, III y IV por oligometástasis de tipo casos y controles (observacional, comparativo, retrospectivo) con una relación de dos controles por cada caso. Los casos se caracterizaron por recibir de 2 a 4 ciclos de quimioterapia con Cisplastino y Fluoracilo o Leucovorín y Fluoracilo de 4 a 6 semanas previo a cirugía con intención curativa y los controles se llevaron directamente a cirugía.

**Resultados:** La quimioterapia preoperatoria reduce el tamaño tumoral (T0 y T1= 18% vs 0%;  $p=0.041$ ), el número de linfáticos afectados (N0=41% vs 12%;  $p=0.0028$ ). Se observó mayor número de complicaciones asociadas a quimioterapia en el grupo que si recibió el tratamiento y un mayor número de complicaciones posquirúrgicas en el que no. El grupo que si recibió quimioterapia presentó una menor mortalidad y un menor número de recaídas (18 vs 41%;  $p=0.2392$ ). No se pudo comprobar si la quimioterapia preoperatoria prolonga la supervivencia y el período libre de enfermedad porque el 66% de este grupo también recibieron quimio-radioterapia posoperatoria. Factores que sí se asociaron a prolongar la supervivencia a los tres años fueron: sexo masculino (70 vs 30%;  $p=0.007$ ), N0-1 (70% vs 40%;  $p=0.047$ ), R0 (70% vs 25%;  $p=0.001$ ), estadio I (100% vs 40%;  $p=0.036$ ). Factores que se asociaron a aumentar el período libre de enfermedad a los dos años: N0-1 (80% vs 30%;  $p=0.054$ ) y el estadio I (100%;  $p=0.049$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica resecable, la quimioterapia preoperatoria reduce el tamaño tumoral, el número de adenopatía y aumenta el infraestadiaje con la cirugía

## Introducción

La quimioterapia preoperatoria ha demostrado mejorar la supervivencia, el período libre de enfermedad y los márgenes de resección tumoral con la cirugía en adenocarcinoma gástrico localmente avanzado (4, 10); influyendo de forma positiva en la vida y pronóstico de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Su uso en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez es reciente, hace apenas cinco años se empezó a administrar este método a un número representativo de enfermos; las tesis realizados sobre cáncer gástrico antes del 2011 reportan que menos de 5% la recibían (22, 23).

Los esquemas que han demostrado beneficio internacionalmente han sido triples Epirrubicina, Cisplastino y Fluoracilo (10) o doble Fluroacilo y Cisplastino (4) en los estadio II y III. En nuestro medio no es viable el protocolo propuesto por el estudio MAGIC, ya que requiere de colocación de catéter venoso central y hospitalización por más de 21 día. La mitad de nuestros casos Leuvorín con Fluoracilo y algunos se encontraban en estadio IV. Por los que es importante conocer nuestras estadísticas y valorar si existe un beneficio.

Se logró estudiar al 65% de la población diagnosticada con adenocarcinoma gástrico operable en esta institución. Fue difícil estudiar la población completa porque los expedientes más antiguos o algunos de fallecidos son de difícil acceso. Los resultados nos han aportado datos sobre que este tipo de conducta terapéutica beneficia a nuestros pacientes, así con una base científica podemos seguirla realizando.

## Antecedentes

El estudio inglés quimioterapia después de cirugía comparada con cirugía sola en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica realizado por Macdonald y colaboradores se demostró que la quimio-radioterapia adyuvante mejora la supervivencia, en pacientes con alto riesgo de recurrencia que han sido sometidos a resección curativa. Se aleatorizaron 556 pacientes para cirugía y para quimio-radioterapia posoperatoria. El tratamiento adyuvante consistió en 425mg/m<sup>2</sup> de fluoracilo y 20mg/m<sup>2</sup> de Leucovorín administrados por cinco días seguido de 4500 cGy de radiación divididos en 180 cGy por día en cinco días a la semana por cinco semanas. Un mes después de finalizada la radioterapia se administraron dos ciclos de cinco días de fluoracilo con Leucovorín por un mes.

Se realizó un estudio aleatorizado de 553 pacientes en Londres titulado Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC), demostrándose que tres ciclos de quimioterapia ECF (epirrubicina (50mg/ASC) y cisplatino (60mg/ASC) en el primer día y fluoracilo (200mg/ASC) por 21 días) aplicados de 3 a 6 semanas previo a cirugía (gastrectomía total o subtotal) y tres más administrados de 6 a 12 semanas posterior a la cirugía (ECF) comparados con un grupo que se realizó cirugía, sin recibir quimioterapia, a las 6 semanas de la aleatorización; aumenta la supervivencia de en un 13% a los cinco años y disminuye el tamaño tumoral al momento de la cirugía (media de 3cm en el que recibió quimioterapia contra 5 ), sin ningún efecto en las complicaciones (HR=0.75; IC 95%= 0.6-0.9; p = 0.009)<sub>(10)</sub>.

En el estudio aleatorizado francés FNLCC ACCORD-FFCD de 224 pacientes se comprobó que 2 a tres ciclos de quimioterapia: cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) y fluoracilo (800mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 al 5 cada 28 día administrados 4 -6 semanas previo a la cirugía (gastrectomía total o subtotal D2) y 3 a 4 posterior hasta completar 6 ciclos comparado con un grupo que solo recibió cirugía cuatro semanas después de la aleatorización, se mejora la resección tumoral disminuyendo tamaño y el número de adenopatías de 73% a 84% (p=0.04), el período libre de enfermedad a los tres años de 25 a 40% (p=0.003; HR 0.65;



IC95% 0.48-0.89) y la supervivencia a los 5 años de 24% a 38% (HR 0.69; 95% CI 0.50-0.95;  $p=0.02$ ), independientemente de la localización tumoral<sup>(4)</sup>.

En el estudio alemán sobre el uso de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de la unión gastroesofágica y estómago proximal. Estudio aleatorizado de 144 pacientes, comprobó que dos ciclos de 48 días de Cisplastino (50mg/m<sup>2</sup>) en los días 1, 5 y 29 y fluoracilo (2000mg/m<sup>2</sup> por 24h) en los días 1, 8, 15 22, 29 y 36 administrados 4 semanas previo a la cirugía, comparado con un grupo de igual tamaño donde la cirugía se realizó a los 2 semanas de la aleatorización, se comprobó un aumento del R0 en 15% ( $p=0.036$ ), también se asoció a un menor número de adenopatías metastásicas (76.5% v 61.4%;  $P=0.018$ ), pero no mejoró la supervivencia (HR: 0.84; IC 95%: 0.52-1.35;  $P=0.466$ ) y aumentó el número de complicaciones asociadas a la quimioterapia (27.1% v 16.2%,  $p=0.09$ )<sup>(27)</sup>.

En el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez (HEDRCG) se han realizado dos estudios de supervivencia y resecabilidad sobre adenocarcinoma gástrico durante los últimos 13 años, ninguno ha valorado el beneficio de la quimioterapia preoperatoria. En el estudio Análisis de Supervivencia del Paciente con Cáncer Gástrico Operable (adenocarcinoma), realizado por Morales en 2007-2011, los principales resultados encontrados fueron: la localización más frecuente antro (57%) luego unión gastroesofágica (8.8%). El grado principal de diferenciación fue pobremente diferenciado. Se logró completar un procedimiento curativo como gastrectomía total o subtotal en 48% de los pacientes, lográndose resección tumoral completa en 74.7%. Se alcanzó una mediana de supervivencia menor de 3 meses en tumores no resecables y de 29 meses en resecables. Apenas 1.4% de los pacientes recibieron terapia neoadyuvante. Al finalizar el estudio 58% de los pacientes fallecieron<sup>23</sup>.

El estudio Resecabilidad del Adenocarcinoma gástrico avanzado en el HEDRCG realizado por Moncada de 2002 al 2007, de los casos estudiados 17% tenían localización subcardial, la localización más común fue antro en un 53% de los casos, el procedimiento más realizado fue la gastrectomía total (44%). 65% de

los casos fueron resecables, sin embargo solamente en un 11% se logró la resección tumoral completa. Recibieron quimioterapia neoadyuvante 5% de los pacientes (22).

### **Justificación**

El Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez es el centro de referencia nacional de oncología y no cuenta con estudios recientes de que valoren el beneficio de la quimioterapia preoperatoria sobre el infraestadiaje y supervivencia del adenocarcinoma gástrico. Si se logra demostrar su utilidad aumentaría las posibilidades de cirugía curativa y mejoraría la supervivencia de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, así con una base científica local podemos seguir aplicando esta forma de tratamiento.

### **Planteamiento del problema**

¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 01 de enero 2011 a 31 diciembre 2015?

## **Objetivo general**

Conocer el beneficio de la quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 01 enero 2011 a 31 diciembre 2015.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características clínicas de la población estudiada.
2. Determinar si la quimioterapia preoperatoria disminuye el estadio tumoral y mejora los márgenes de resección al momento de la cirugía.
3. Establecer factores que afecten la supervivencia (general y libre de enfermedad).

## **Hipótesis**

La quimioterapia preoperatoria en adenocarcinoma gástrico avanzado mejora los márgenes de resección tumoral con la cirugía, aumenta el infraestadiaje y prolonga la supervivencia (4,10).

## Marco teórico

### Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial <sup>(9)</sup>. En Nicaragua es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres <sup>(6)</sup>. Casi el 100% de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad <sup>(22,23)</sup>. Este retraso en el diagnóstico es debido a que en las etapas iniciales la sintomatología es inespecífica y el paciente no es sometido a estudios exhaustivos. El adenocarcinoma es el tipo histológico más común comprendiendo el 90-95% de los casos. En pacientes jóvenes se suele presentar como un tumor grande, agresivo, de infiltración difusa y con características histológicas de células en anillo de sello, asociado mal pronóstico <sup>(13)</sup>.

### Clasificación

#### \*Localización anatómica:

- **Cardial o proximal:** su incidencia ha aumentado en los últimos 40 años en EE.UU. y Europa occidental, se asocian a ERGE, obesidad, tabaquismo más no así a infección por *H. pylori* <sup>(11, 14)</sup>. Suelen tener un comportamiento más agresivo que el distal, con metástasis linfática temprana <sup>(5,24)</sup>. Con el propósito de este estudio de tomarán las neoplasias del fondo gástrico como proximales. Los tumores de la unión se clasifican según Siewert Stein en:
  - **Tipo I:** Localizados 1 cm por encima de la línea Z hasta 5 cm en dirección craneal.
  - **Tipo II:** Desde 1 cm por encima de la línea Z hasta 2 cm por debajo.
  - **Tipo III:** Desde 2 cm por debajo de la línea Z hasta 5cm en sentido caudal.

- **Distal:** Corresponden 88% de los casos diagnosticados de cáncer gástrico<sup>(14)</sup>. Su principal factor etiológico es la infección por *H. pylori*. El principal sitio de localización es en el antro. Pero también se pueden localizar en el cuerpo.

**\*Grado de Invasión**

- **Cáncer gástrico temprano (CGT):** se limita a la mucosa y a la submucosa, sin tomar en cuenta la condición de los ganglios linfáticos (debe medir menos de 3cm de diámetro y menor o igual a T1bN0) <sup>(25)</sup>. Se considera una lesión potencialmente curable con cirugía, alcanzando un 90% de supervivencia a los 5 años <sup>(2,9)</sup>. Hasta un 50% de los casos en Japón son diagnosticados de forma temprana, sin embargo en países occidentales menos del 20% <sup>(2,13,29)</sup>. La asociación japonesa lo clasifica en elevado, plano, deprimido y excavado.
- **Cáncer gástrico avanzado:** Es cuando el tumor afecta la lámina propia, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en esta etapa. Se suele clasificar según Borrmann en: (1) polipoideo, (2) ulcerado con bordes bien definidos, (3) ulcerado con bordes mal definidos, (4) infiltrante difuso sin evidencia de masa ni ulceración, linitis plástica. Suele dar metástasis a ganglios linfáticos y a distancia

**\*Clasificación de la OMS**

<p><b>Adenocarcinoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma papilar</li> <li>• Adenocarcinoma tubular</li> <li>• Adenocarcinoma mucinoso</li> <li>• Células en anillo de sello</li> </ul>	<p><b>Carcinoma adenoescamoso</b></p> <p><b>Carcinoma de células escamosas</b></p> <p><b>Carcinoma de células pequeñas</b></p> <p><b>Carcinoma sin diferenciar</b></p> <p><b>Otros.</b></p>
---	---



**\*Clasificación de Lauren**

<p><b>Intestinal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres &gt; mujeres (2:1)</li> <li>• Edad &gt; 50 años</li> <li>• Áreas endémicas</li> <li>• Incidencia en disminución</li> <li>• Se asocia a Sd. De Lynch</li> <li>• Localización antral</li> <li>• Crecimiento exofítico</li> <li>• Infección por <i>Helicobacter pylori</i> y metaplasia intestinal.</li> </ul>	<p><b>Difuso :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres = mujeres</li> <li>• Edad &lt; 50 años.</li> <li>• Igual distribución en distintos países.</li> <li>• Incidencia en aumento</li> <li>• Se asocia a cáncer difuso hereditario</li> <li>• Cuerpo, fondo</li> <li>• Crecimiento ulcerado o linitis plástica</li> <li>• Células en anillo de sello</li> </ul>
---	---

**\*Clasificación TNM de American Joint Committee On Cancer (AJCC)**

**Séptima edición 2010**

<b>Clasificación TNM del carcinoma de estómago</b>	
<b>Tumor primario (T)</b>	
<b>Tx</b>	No se puede establecer tumor primario.
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sin invasión a la lámina propia.
<b>T1</b>	Tumor invade la lámina propia, <i>muscularis mucosae</i> o la submucosa.
<b>T1a</b>	Tumor invade la lámina propia o <i>muscularis mucosae</i> .
<b>T1b</b>	Tumor invade la submucosa.
<b>T2</b>	Tumor invade la muscular propia
<b>T3</b>	Tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión al peritoneo visceral o a estructuras adyacentes.
<b>T4</b>	El tumor invade la serosa o estructuras adyacentes

<b>T4a</b>	Tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
<b>T4b</b>	Tumor invade estructuras adyacentes
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
<b>Nx</b>	No se puede establecer afectación a ganglios linfáticos
<b>N0</b>	Sin afectación a ganglios linfáticos
<b>N1</b>	Metástasis 1-2 ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b>	Metástasis 3-6 ganglios linfáticos regionales
<b>N3</b>	Metástasis 7 o más ganglios linfáticos regionales
<b>N3a</b>	Metástasis 7-15 ganglios linfáticos regionales
<b>N3b</b>	Metástasis 16 o más ganglios linfáticos regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>Grado histológico (G)</b>	
<b>Gx</b>	No se puede establecer el grado histológico
<b>G1</b>	Bien diferenciado
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado
<b>G3</b>	Pobremente diferenciado
<b>G4</b>	Indiferenciado.

<b>Clasificación TNM del carcinoma de estómago</b>			
<b>Estadíos anatómicos/Grupos pronósticos</b>			
<b>Estadío O</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadío IA</b>	T1	N0	M0
<b>Estadío IB</b>	T2 T1	N0 N1	M0
<b>Estadío</b>	T3	N0	M0

<b>IIA</b>	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
<b>Estadío IIB</b>	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
<b>Estadío IIIA</b>	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
<b>Estadío IIIB</b>	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
<b>Estadío IIIC</b>	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
<b>Estadío IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Diagnóstico

\* **Endoscopia:** Tiene un papel fundamental en el diagnóstico, estadiaje y tratamiento, el objetivo es determinar la presencia y localización de la enfermedad así como la toma de múltiples biopsias. Se debe de tomar al menos de 6-8 muestras para una adecuada interpretación histopatológicas sobre todo si las lesiones son de tipo ulcerado (8).

\* **US endoscópico:** Permite valorar el grado de invasión tumoral (T), la presencia de adenopatías (N) y en algunos casos ascitis o invasión a otras estructuras vecinas (M), además de toma de biopsia de adenopatías sospechosas. Se debe utilizar de forma rutinaria antes de realizar mucosectomía endoscópica en

cáncer gástrico temprano. En nuestra institución no contamos con este método diagnóstico, el estadiaje prequirúrgico se realiza mediante TAC.

\* **TAC:** Se indica de forma rutinaria para estadiaje, tiene una sensibilidad de 43-82% para valorar el tamaño tumoral y la nivel de invasión a la pared gástrica también valorar adenopatías locorreionales y enfermedad metastásica <sup>(8)</sup>. Se debe de realizar de forma completa valorando tórax, abdomen y pelvis descartando enfermedad metastásica.

\* **Pet Scan:** puede contribuir al diagnóstico de la enfermedad metastásica, si bien su papel es limitado en la estadificación inicial, porque algunos adenocarcinomas indiferenciados, mucinosos o de células en anillo de sello no captan adecuadamente el radiotrazador, puede detectar precozmente la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Tiene menor sensibilidad que la CT en la detección temprana de ganglios linfáticos (56% vs. 78) <sup>(7)</sup>. No obstante permite un rastreo completo del paciente valorando hasta sistema nervioso central y tejido óseo.

\* **Laparoscopia estadificadora:** Se empezó a utilizar a principio de los años 90. Se recomienda su uso de forma rutinaria en pacientes operables que hayan recibido o no quimioterapia preoperatoria y que presenten adenopatías sospechosas, tumor pobremente diferenciado, patrón de crecimiento tipo *linitis plástica* o localización en la unión gastroesofágica ya que permite detectar metástasis ocultas hasta en un 31% de los casos <sup>(26)</sup> y evitar laparotomías innecesarias.

## Tratamiento

La evaluación clínica adecuada, junto a una correcta estadificación, permiten combinar la cirugía con quimioterapia neoadyuvante o radioquimioterapia adyuvante. Incluso algunas neoplasias irresecables en el momento del diagnóstico

pueden ser sometidas a quimioterapia de inducción, con o sin radioterapia, y ser rescatadas quirúrgicamente con posterioridad.

### **\*Cirugía**

La cirugía es la mejor forma de tratamiento para paciente con enfermedad temprana. Una resección tumoral completa mediante gastrectomía total o subtotal con márgenes adecuados mayores de 4 cm de la lesión es el estándar de oro <sup>(15)</sup>, sin embargo la extensión de la disección ganglionar hasta la fecha es controversial<sup>(21)</sup>.

Previo a cirugía se debe de realizar estadiaje adecuado para valorar resecabilidad de la lesión y extensión de la disección. El principal objetivo es alcanzar una resección tumoral completa con márgenes quirúrgicos negativos (R0), esto se logra en menos del 50% de los pacientes <sup>(1, 16)</sup>. R1 indica enfermedad residual microscópica como márgenes positivos y R2 indica enfermedad residual macroscópica en ausencia de metástasis a distancia. Si la resección ha sido subóptima (R1 o R2), se debe valorar la administración de radioterapia adyuvante para tratar la enfermedad residual.

La gastrectomía subtotal distal se realiza en tumores de localización antral o el cuerpo gástrico, incluye el 75% del estómago, píloro el omento mayor. Se inicia la línea de resección en la primera rama de la arteria gástrica izquierda hasta un punto en la curvatura mayor a 2.5 cm distal al bazo en un área avascular entre los vasos cortos y la arteria gastroepiploica izquierda.

La gastrectomía total se realiza en tumores de la unión gastroesofágica o del fondo gástrico, se extirpa: la unión gastroesofágica. píloro, epiplón menor y mayor. Incluye ligadura de las arterias gástrica izquierda y derecha, los vasos cortos y ambas gastroepiploicas. A algunos tumores de la unión gastroesofágica de tamaño pequeño se le puede realizar ascenso gástrico o gastrectomía subtotal proximal. El abordaje puede ser transhiatal o transtorácico con variantes en las incisiones o en la radicalidad. (Orringer, Ivor-Lewis, McKeown, Skinner, Akiyama)

La reconstrucción estándar del tránsito digestivo se realiza mediante una Y de Roux. Las lesiones T4 requieren resección en bloque de estructuras adyacentes y los procedimientos endoscópico (mucosectomía endoscópica) se reserva para Tis o T1a. Todos los procedimientos se puede realizar con técnica mínimamente invasiva, de pendiendo del entrenamiento del cirujano.

Las linfadenectomías se clasifican dependiendo de la extensión de los grupos ganglionares removidos. D0 se le asigna a una resección incompleta del nivel 1. D1 incluye los ganglios paracardiacos derecho e izquierdos, curvatura mayor y menor, suprapilóricos e infrapilórico, para considerarla adecuada debe de contener entre 15 a 25 ganglios. D2 incluye los ganglios resecaados en D1 además de los localizados en la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, eje celiaco, hilio esplénico y arteria esplénica. Para que la linfadenectomía sea considerada adecuada y permita hacer un bues estadiaje, se debe de resecaar por lo menos 15 ganglios <sup>(8)</sup>. La linfadenectomía D1 equivale aproximadamente a la extirpación de más 15 ganglios linfáticos, y D2 más de 25.

El tipo de disección ganglionar para los niveles 1 y 2 se realiza según del sitio de localización tumoral. Si la lesión se localiza en el fondo gástrico, el nivel 1 corresponde a los grupos ganglionares del 1-4 y al nivel 2 los grupos del 5-7 y el 11. En el cuerpo el nivel 1 son los grupos 1, 3 al 6 y el nivel 2 el 2, 7 al 11. A nivel del antro los grupos 3 al 6 y 1, 7 al 9 respectivamente.

La linfadenectomía D2 aumenta las posibilidades de conseguir un R0 y disminuye la enfermedad ganglionar residual, con lo que reduce el riesgo de recidiva locorregional a largo plazo, particularmente en los estadios intermedios de la enfermedad (II-III B), sin embargo puede aumentar la morbimortalidad posoperatoria <sup>(8)</sup>. En Japón y Corea la gastrectomía con disección ganglionar D2 es el estándar de tratamiento para el adenocarcinoma gástrico resecaable con intención curativa, sin embargo en países occidentales EE. UU., Europa, Latinoamérica no se ha logrado comprobar si una disección más agresiva mejora la supervivencia <sup>(8, 30)</sup>.

No se debe de realizar esplenectomía profiláctica ya que aumenta la morbilidad y mortalidad posoperatoria y no impacta la sobrevida <sup>(31)</sup>, solamente se reserva para casos que la requieran para poder obtener R0. Se debe de realizar yeyunostomía de alimentación en pacientes que recibirán radioterapia posoperatoria <sup>(8)</sup> para disminuir el riesgo de fugas de la anastomosis.

Las lesiones se consideran irresecables para intención curativa si presentan afectación peritoneal, metástasis a distancia, enfermedad localmente avanzada N3, invasión de estructuras vasculares, excepto los vasos esplénicos <sup>(8)</sup>. La resección gástrica con márgenes positivos en tumores irresecables se debe de reservar para lesiones con sangrado masivo o datos de obstrucción <sup>(17)</sup>. En estos pacientes no es necesario realizar disección ganglionar.

### **\*Quimioterapia**

Los esquemas de terapia sistémica se seleccionan de acuerdo al estado clínico, comorbilidades médicas y perfil de toxicidad del paciente. En tumores que expresen Her-2 neu se debe de agregar trastuzumab. Los esquemas con dos fármacos se prefieren en pacientes con enfermedad avanzada y los de tres fármacos en pacientes con buen estado clínico. Se puede realizar de forma multimodal mediante: quimio-radioterapia, quimioterapia perioperatoria, quimiorradiación o quimioterapia adyuvante.

En la modalidad perioperatoria se aplican tres ciclos antes de la cirugía y tres ciclos después de la cirugía, los fármacos de primera línea son: epirrubicina, cisplatino y fluoracilo o fluoracilo y cisplatino <sup>(8)</sup>. Las ventajas del tratamiento neoadyuvante son: posibilidad de reducir el tamaño y estadio del tumor, aumentar la tasa de resecciones R0; tratar de forma temprana de las micrometástasis con una mejor tolerancia y menor morbimotalidad que la administración postoperatoria.

Pacientes candidatos a quimioterapia perioperatoria son: T3 o T4 o N(+), sin metástasis a distancia <sup>(4,10)</sup> puede incluirse T2. La valoración de respuesta al

tratamiento neoadyuvante se debe realizar mediante tomografía entre la 8ª y 10ª semana (al final del tercer ciclo) y endoscopía, excepto en sospecha de progresión.

Las formas de administración de la quimioterapia perioperatoria pueden ser: Epirrubicina 50mg/ASC IV más Cisplastino 60 mg/ASC el primer día del ciclo más Fluoracilo 200 mg/ASC en infusión continua por 24h por 21 días. Los ciclos se realizan cada 21 días tres preoperatorios y tres posoperatorios. Otro esquema modificado es: fluoracilo 800mg/ASC IV en infusión continua durante 24h diario por 5 días. Cisplastino 75-80 mg/ASC IV el primer día. Los ciclos se realizan cada 28 días, de 2-3 preoperatorios y de 3-4 posoperatorio <sup>(8)</sup>

La respuesta del tumor primario a la administración de quimioterapia debe ser reportada en el reporte histopatológico. Se pueden clasificar en O (respuesta tumoral completa): Sin evidencia de célula neoplásicas incluyendo ganglios linfáticos, 1 (respuesta moderada): células solitarias o en pequeños grupos, 2 (respuesta mínima): cáncer residual con áreas de fibrosis, 3 (respuesta pobre): sin efecto, aumento del tamaño tumoral; sin embargo todavía no hay una clasificación universal en el caso de cáncer gástrico

El grado de respuesta y regresión tras la terapia neoadyuvante es el factor más se correlaciona en la supervivencia de los pacientes que van a resección curativa <sup>(19)</sup>. La supervivencia es mayor en pacientes que presentan más del 50% de involución tumoral, hasta de 69% comparado con 44% a los 5 años <sup>(21)</sup>. Los predictores que empeoran el pronóstico son el tamaño del tumor, invasión perineural o linfovascular y adenopatías positivas.

## **Terapia adyuvante**

En pacientes que no hayan recibido tratamiento preoperatorio, la quimio-radioterapia postoperatoria con protocolo Mcdonald mejora el control locorregional y la supervivencia <sup>(19)</sup>, aunque en los casos sometidos a lifandectomía de tipo



D2 se prefiere omitir la radioterapia y utilizar solo quimioterapia con esquema capecitabina y oxaliplatino o capecitabina y cisplatino <sup>(8)</sup>.

Los objetivos del tratamiento adyuvante son: erradicar la enfermedad residual y las micrometástasis, disminuir la tasa de recidivas locorregionales y sistémicas, aumentar la supervivencia global. Se recomienda quimio-radioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica que fueron sometidos a resección curativa<sup>(20)</sup>. Por ejemplo R0 asociado a T3 o N(+) y que no hayan recibido quimioterapia preoperatoria, R1 o T2N0 con lesiones pobremente diferenciadas, invasión linfovascular o neural o edad menor de 50 años <sup>(19)</sup>.

### **Pronóstico**

Se consideran factores de mal pronóstico: edad mayor de 70 años, localización proximal, tumores irresecables, resección incompleta (R1 o R2), presencia de metástasis, citología positiva del líquido ascítico, invasión vascular, linfática o perineural, tipo difuso de Lauren o *linitis plástica*, antígeno carcinoembrionario (CEA) elevado.

## Material y Métodos

### Área de estudio

Servicio de Oncología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez

### Tipo de estudio:

Caso control (observacional comparativo retrospectivo)

### Universo:

Todos los pacientes que se operaron y resecaron por adenocarcinoma gástrico desde 01 de enero 2011 a 31 de diciembre 2015. Un total de 78 pacientes.

### Unidad de análisis

**Caso:** paciente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico mediante estudio histopatológico según la clasificación OMS o Lauren; en estadíos Ib, II, III y IV por oligometástasis según la clasificación TNM 2010; que recibió quimioterapia previa a cirugía con intención curativa como gastrectomía total, subtotal distal o proximal.

**Control:** paciente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico mediante estudio histopatológico que reporte células glandulares atípicas, con invasión estromal y migración nuclear según la clasificación OMS o Lauren; en estadíos Ib, II y III según la clasificación TNM 2010; que se le realizó cirugía con intención curativa como gastrectomía total, subtotal distal o proximal.

### Criterios de inclusión

- Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica mediante biopsia histopatológica guiada por endoscopia.
- Operado de gastrectomía total o subtotal
- Estado general 0 a 1 según la escala ECOG

- Estadíos preoperatorio Ib, II, III por TAC y IV por oligometástasis mediante laparoscopia diagnóstica

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes incompletos
- Cáncer gástrico temprano resecado
- Cirugía realizada en otra institución.
- Cirugías previas por la misma enfermedad (gastroyeyunostomía , gastrostomía o yeyunostomía de alimentación)
- Gastrectomías de emergencia (sangrado, obstrucción a la entrada o salida gástrica)
- Antecedente de neoplasia previa
- Antecedente de radioterapia
- Haber recibido solo un ciclo de quimioterapia preoperatoria.

### **Muestra**

Se lograron estudiar 51 pacientes, 34 controles y 17 controles. Los 27 restantes cumplían criterios de exclusión.

### **Procedimiento**

Los casos fueron captados en la consulta externa de cirugía oncológica. Si presentaron signos de enfermedad localmente avanzada por tomografía (adenopatías, ascitis, invasión por contigüidad) o metastásica por laparoscopia diagnóstica (lavado peritoneal positivo, carcinomatosis) se transfirieron a oncología médica para su valoración e inicio de quimioterapia.

Las sesiones se realizaron de forma mensual, el número de determinado fue 6 para el estadio IV y 3 para los restantes, dos ciclos para los que tuvieron poca tolerancia a la quimioterapia y 4 para aquellos que por falta de disponibilidad de quirófano no se podía realizar la cirugía en el período de 6 a 8 semanas. Los datos de cada ciclo se anotaron en una hoja de quimioterapia donde se escribe el fármaco, dosis según área de superficie corporal, premedicación, fecha y número

de ciclo. Antes de cada ciclo de quimioterapia se realizaron exámenes generales de sangre (BHC, glicemia, creatinina) con el objetivo de descartar contraindicaciones a la aplicación del tratamiento. La cirugía fue programada 42 ( $\pm 9$ ) días de finalizar el último ciclo de quimioterapia

El grupo de cirugía fue valorado en consulta externa y según hallazgos tomográficos (ausencia de metástasis, ascitis, invasión por contigüidad) o laparoscópicos (lavado peritoneal negativo) se programó cirugía en 64 ( $\pm 12$ ) días de su captación en la consulta.

Todos tuvieron hospitalización previa al procedimiento quirúrgico. Se realizó gastrectomía subtotal en caso de tumores localizados en el cuerpo o antro gástrico. En los localizados en el fondo o de la unión gastroesofágica se realizó gastrectomía total o ascenso. El objetivo del procedimiento fue extraer todo el tumor con márgenes de más de 4 cm de la lesión y extirpar por lo menos todos los ganglios del nivel 1 (más de 15 ganglios). La extensión de la linfadenectomía (D1, D2) la decidió el cirujano tratante en base a los hallazgos encontrados durante el transoperatorio. Los detalles del procedimiento tipo de cirugía, tipo de linfadenectomía, resección tumoral (R0, R1, R2), se anotaron en la hoja de nota operatoria y la pieza quirúrgica es enviada a patología para su revisión clasificándola según el TNM. Los datos de la linfadenectomía y de la resección tumoral se corroboraron con el resultado histopatológico.

Los ciclos de quimioterapia adyudante se realizaron de 49 ( $\pm 7$ ) días egresado el paciente, el número de ciclos lo decidió el oncólogo médico en relación al estadio, edad, deseo del paciente y número de ciclos de quimioterapia previa si la recibió. Se indicó radiación a pacientes con oligometástasis, enfermedad ganglionar avanzada (N3) o márgenes de resección no adecuados.

### **Obtención de la información**

**\*Fuentes de información:** La información se extrajo del expediente clínico de cada paciente.

**\*Técnica de obtención de la información:** Se hizo revisión documental de cada expediente.

**\*Instrumentos de obtención de información:** Mediante una ficha de recolección de datos (ver anexo nº19, pág. 81)

**Operacionalización de las Variables:**(Ver tabla 1, pág. 46)

Las variables generales estudiadas fueron: edad, sexo, estado general según *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, enfermedades asociadas, localización del tumor (distal o proximal), hallazgos tomográficos, presencia de *H. pylori*, haberse realizado laparoscopia diagnóstica, resultado del lavado peritoneal. Los tumores proximales se localizaron en la unión gastroesofágica o en el fondo gástrico y los distales en el antro y cuerpo

En quimioterapia preoperatoria se estudió el esquema, fecha de inicio y finalización, número de ciclos y se calculó el tiempo preoperatorio en días entre la finalización del último ciclo y la cirugía.

Sobre procedimiento quirúrgico se analizó: tipo de cirugía realizada (gastrectomía total, proximal o distal), linfadenectomía, grado de resección, intención quirúrgica (curativa, irresecable para curación). Las linfadenectomías se clasificaron según su extensión en D0 incompletas, con menos de 15 ganglios extraídos; D1 resección de los ganglios del primer nivel, entre 15 a 25 ganglios; y D2 si se extirparon los ganglios del primero y segundo nivel, más de 25 ganglios. La resección tumoral se categorizó según la afectación de márgenes en la pieza quirúrgica: R0 márgenes libres o resección tumoral completa, R1 afectación microscópica y R2 macroscópica

Se valoró en el reporte histopatológico: tamaño tumoral macroscópico en centímetros, nivel de infiltración, número de linfáticos afectados y resecados, estadio, grado de diferenciación (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), clasificación de Lauren (intestinal y difuso), regresión tumoral

completa. El nivel de infiltración, el número de ganglios linfáticos metastásicos y el estadio se basó en la clasificación TNM de la *American Joint Committee On Cancer* 2010.

Se estudió de la quimioterapia posoperatoria el esquema, fecha de inicio, número de ciclo, período de tiempo en días entre la cirugía y el inicio de adyuvancia, y si se asoció a radioterapia.

Las complicaciones asociadas se dividieron entre asociadas a cirugía o a quimioterapia. Se valoró la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en intervalos de 6, 12, 24 y 36 meses.

### **Plan de análisis**

Los datos se almacenaron en una base de datos en Access 2010, a través de un formulario diseñado según la ficha de recolección de datos. La información se almacenó en una tabla dentro del mismo programa y se analizó en SPSS utilizando estadística descriptiva, prueba de  $X^2$  para el cruce de variables tomándose como estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ )

Se calculó supervivencia global, supervivencia sin enfermedad, media y mediana de cada una. La supervivencia global se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta el momento de la muerte excluyendo causas de muerte no asociadas a la enfermedad. El período libre de enfermedad se calculó de la fecha quirúrgica a la de primera recaída. Los datos de pacientes que no continuaron seguimiento, murieron por causas no asociadas a la enfermedad o se encuentren vivos se consideraron como censurados.

La supervivencia se graficó en curvas de Kaplan Meier realizadas den SPSS. El análisis entre dos o más curvas de supervivencia se valoró mediante la prueba de Log- Rank, tomándose como estadísticamente significativo valores  $p < 0.05$ .

### **Entrecruzamiento de variables.**

Las variables que se entrecruzaron fueron tamaño tumoral macro y microscópico, linfáticos tomados, resección tumoral, grado de resección, diferenciación, complicaciones, recaída, defunción y estadío comparando el grupo con quimioterapia de inducción y el de cirugía sola, Las tablas y gráficos se realizarán en Microsoft Office Excel 2010

Se compararon curvas de supervivencia general y libre de enfermedad en relación al sexo, quimioterapia preoperatoria, extensión de la linfadenectomía, resección tumoral y estadío.

### **Aspectos éticos**

Todos los datos recolectados serán utilizados únicamente para el propósito del estudio y se manejarán de forma confidencial.

## Resultados

- **Resultados globales**

En el período 01 de enero 2011 a 31 diciembre 2015 se realizaron 93 gastrectomías por cáncer, 78 (84%) fueron diagnosticados de adenocarcinoma de los cuales 17 (22%) recibieron quimioterapia preoperatoria.

Se estudiaron un total de 51 pacientes provenientes de los diferentes departamentos del país; 30 (59%) fueron hombres con una relación de 1.2:1 mujer. La edad promedio fue 56 años con un rango 32-71 (ver tabla n°2), 8 (16%) presentaron comorbilidades como: sobrepeso 10 (20%), hipertensión arterial 5 (10%), cardiopatía 3 (6%), diabetes Mellitus 2 (4%) y cirrosis hepática 1 (2%). Según la escala ECOG se clasificaron O 31 (61%) y 1 20 (39%).

Se encontraron signos de enfermedad localmente avanzada por tomografía en 36 (71%) como; presencia de adenopatías 26(51%), infiltración por contigüidad 15 (29%) o ascitis 10 (20%). Ninguno de los pacientes presentó signos de metástasis a otros órganos, por éste método de estudio (ver tabla n°2, pág. 52).

Las localizaciones tumorales se diagnosticaron mediante endoscopia ubicándose en antro o cuerpo gástrico 33 (65%), fondo o unión gastroesofágica 18 (35%). En 34 (67%) no se realizó prueba de detección de *Helicobacter pylori*, en los que sí fueron positivos 15 (29%) y negativos 2 (4%). Se les realizó laparoscopia diagnóstica estadificadora a 13(25%) con lavado peritoneal 8(16%) resultando positivos 4 (8%) (ver tabla n°2, pág. 52).

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron gastrectomía subtotal 30 (59%) total 19 (37%) y proximal o ascenso 2 (4%), se asociaron a linfadenectomías de tipo D1 25(49%), D2 10 (20%) y D0 16 (31%), un nivel de resección R0 37 (72%), R1 11(22%) y R2 3(6%) (ver gráfico n°18, pág. 80). Considerándose irresecables para curación 24 (47%) (Ver tabla n°3, pág. 53).

En los resultados histopatológicos se encontró un tamaño tumoral macroscópico promedio de 7.5 cm y un grado de infiltración tumoral T1 1(2%), T2



4 (8%), T3 28(55%) y T4 16 (31%) y en 2(4%) no se evidenció tumor, asociados a ganglios linfáticos positivos N0 11(22%), N1 14(27%), N2 5(10%) y N3 21 (41%), y evidencia de metástasis a otros órganos M1 8(16%). El grado de diferenciación resultó pobremente diferenciado 24 (47%), moderadamente diferenciado 22(43%), bien diferenciado 5 (10%), siendo de tipo difuso 19 (37%) e intestinal 14 (28%) y en 18 (35%) no se reportó clasificación de Lauren. Los estadíos clínicos correspondieron I 2(4%), II 13(25%), III 27 (53%), IV 7(14%), y 2(4%) casos tuvieron regresión tumoral completa considerándolos T0 para el propósito de este estudio (ver tabla n°4, pág. 54 y gráfico n°17, pág. 79).

Realizaron adyudancia 33 (65%) con esquema Leucovorín con Fluoracilo 22 (43%) y Cisplastino con Fluoracilo 8 (47%). Se logró completar el tratamiento en 10 (30%) pacientes y se asoció a radioterapia en 19 (58%). Un caso (3%) sólo recibió radioterapia. El inicio de la quimioterapia con o sin radioterapia ocurrió con periodo tiempo medio de 63 días después de realizada la cirugía.

El finalizar el estudio 30 (59%) sufrieron alguna complicación asociada al tratamiento, 14 (27%) al procedimiento quirúrgico y 16 (31%) a la quimioterapia. Las complicaciones posquirúrgicas fueron sangrado que requirió transfusión 6 (12%), síndromes posgastrectomía 5 (10%), fuga intestinal 4 (8%), infección de sitio 4 (8%), síndromes fístula pancreática 1 (2%), obstrucción 1 (2%). La tasa de complicación global de las gastrectomías totales resultó 7 (14%) y subtotales 8 (16%), al relacionarlas según el total de procedimiento realizados 37% y 35% respectivamente. La tasa de complicación global de las linfadenectomías fue 6 (12%) para D2 y 4(8%) para D1, al relacionarlas según el total de procedimiento realizados 28% y 60% respectivamente.

Las complicaciones secundarias la quimioterapia fueron: hematológicas como neutropenia, leucopenia 10 (20%) o gastrointestinales como emesis, diarrea 4 (24%) e insuficiencia renal aguda 2(4%). Para el esquema leucovorín con fluoracilo 6 (12%) y cisplatino fluoracilo 10(20%).

Al finalizar el estudio fallecieron 17 (33%), abandonaron 13 (26%) y recayeron 11 (22%). Los sitios de recaída fueron la anastomosis 4(36%), Hígado 2 (18%), cerebro 1(9%), pulmón 1(9%), hombro 1(9%), glándula suprarrenal 1(9%), y ovario 1(9%).

- **Resultados de supervivencia globales**

Al final del estudio la media de supervivencia fue de 28 meses (0.67 – 42), la mediana 42 meses, con un total de 17(33%) fallecimientos. Ninguno de los pacientes completó 5 años, la mayor supervivencia fue de 42 meses (ver gráfico n°1, pág. 63 y tabla n°10, pág. 59),

Al relacionar las curvas de supervivencia entre ambos sexo, se observó que la media de supervivencia para la mujeres fue de 20 meses (IC95%: 12.6-28.8) y la mediana de 22. Las probabilidades fueron 75% a los 6 meses, 55% al año y 30% a los dos años. Para hombres la media fue 34 (IC95%: 27.7-40.7), con una mediana de 42, teniendo probabilidades de 95% a los 6 meses, 90% al año y 70% a los dos años, ( $p=0.007$ ) (ver gráfico n°2, pág. 64). No se logró observar variaciones en la supervivencia en relación a la localización tumoral (ver gráfico n°15, pág. 77).

La probabilidad de supervivencia acorde al grado de resección tumoral para R0 fue 90% a los 6 meses, 85% a los doce y 72% a los veinticuatro. R1 70% a los 6 meses, 45% a los doce y 30% a los veinticuatro. R2 30% a los seis meses ( $p=0.0001$ ) (ver gráfico n°6, pág. 68).

Al relacionar las curva de supervivencia según la extensión de lifandectomía se observó D1 70%, D2 30% a los dos años ( $p=0.819$ ) (ver gráfico n°4, pág. 66). Relacionándola al número de adenopatías positivas fue del 90% al año en N0-1 y 60% en N2-3, a los dos años 70% y 40% respectivamente ( $p=0.047$ ) (ver gráfico n°5, pág. 67).

La supervivencia según estadío resultó para 0 y I 100% a los tres años, II 85% al año y 70% a los tres, III 70% al año y 50% a los dos y IV 55% al año 0% a los dos ( $p=0.036$ ) (ver gráfico n°7, pág. 69).

- **Supervivencia libre de enfermedad**

La media de supervivencia libre de enfermedad de la población estudiada es de 26 meses y la mediana 34 (0.1 – 38), para un total de 11 (22%) eventos en los 51 pacientes. (gráfico n°8, pág. 69) (tabla n°11, pág. 61).

El período libre de enfermedad en el sexo femenino a los 6, y 24 meses fue de 100% y 80% respectivamente. En varones 85% y 50% ( $p=0.313$ ) (ver gráfico n°9, pág. 71).

En relación a la extensión de la linfadenectomía D1 presentó intervalos libre de enfermedad a los 6 y 24 meses de 90% y 50%, D2 100% y 70% respectivamente ( $p=0.819$ ) (gráfica n°12, pág. 74). Según el número de adenopatías positivas N0-1 85% y N2-3 30% a los 24 meses ( $p=0.054$ ) (gráfica n°13, pág. 75).

Los pacientes con resecciones R1 50% tuvieron recaídas de a los 6 meses, los R0 30% ( $p=0.278$ ) (gráfica n°11, pág. 73). Los estadios temprano 1 y 0 presentaron períodos libres de enfermedad de 100% a los 24 meses, estadio 2 90%, estadio 3 30% y 4 0% antes de llegar al año ( $p=0.049$ ) (gráfica n°14, pág. 76).

Los tumores con localización distal (antro y cuerpo), se asociaron a un período libre de enfermedad de 80% a los tres años. Los de localización proximal fueron de 80, 50 y 20% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente (ver gráfica n°16, pág. 78)

- **Resultados de los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria**

Un total de 17 (33%) pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria. Se caracterizaron por presentar una edad media de 55 con un rango de 32-69, fueron 10(59%) masculinos, con un estado general según la escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* ECOG 0 10(59%) y 1 7(41%). Se asociaron a comorbilidades 3(18%). En 14(82%) se encontraron hallazgos de enfermedad localmente avanzada por tomografía. A 7(41%) se le realizó laparoscopia diagnóstica estadificadora, encontrándose lavado peritoneal positivo en 3(18%). Los tumores se localizaron proximal 9 (53%) y distal 8(47%). (Ver Tabla n°5, pág. 55)

De los pacientes 9(53%) recibieron esquema Leucovorin con Fluoracilo, 2 recibieron dos ciclos, 4 recibieron tres y 3 recibieron seis, por ser estadio IV. Los 8 pacientes restantes recibieron cisplatino fluoracilo 8(47%) de los cuales 1 recibió dos ciclos, 6 tres ciclos y 1 seis ciclos por ser estadio 4. El objetivo de la terapia fue paliativo en 4 (24%) cumpliendo 6 ciclos y neoadyuvante en 13 (76%) cumpliendo de 2-3 ciclos.

La cirugía se realizó en un tiempo medio de 42 días después de finalizada la quimioterapia. Los procedimientos realizados dependieron de la localización tumoral 9(53%) gastrectomías totales, 6 (35%) subtotales y en 2 (12%) ascenso gástrico asociados a disección ganglionar D0 6 (35%), D1 9(53%) y D2 2 (12%) con una calidad de resección de R0 13 (76%), R1 4(24%) y ninguna R2. Resultando irresecables para curación 3(18%) (Ver tabla n 6, pág. 56).

En el reporte histopatológico se encontró un tamaño tumoral macroscópico promedio de 5cm, con una infiltración T0 2(12%), T1 1(6%), T2 1(6%), T3 11(65%), T4 2(12%) con afectación ganglionar N0 7(41%), N1 7(41%), N2 2(12%) y N3 1(6%) asociado a metástasis en 2(12%). El pacientes con estadio 0 fueron 2(12%), estadio I fue 1(6%), estadio II fueron 8(47%), estadio III fueron 4(24%) y estadio IV resultaron 2(12%) (Ver tabla n 7, pág. 57).

De los 13 pacientes que tenía que completar quimioterapia posoperatoria: solo 4 lo hicieron, 4 no continuaron con ningún ciclo y 5 tuvieron ciclos incompletos. En 7(41%) se asoció a radioterapia y 1 la recibió únicamente (ver tabla 8). Se presentaron complicaciones asociadas a la quimioterapia en 6(35%) y 3(18%) relacionadas a la cirugía. Descontinuaron seguimiento 6 (35%), recayeron 2 (12%) y fallecieron 3 (18%) (ver tabla 9, pàg 58).

La media de supervivencia 34 meses (IC 95%, 27.4-41.0) con una probabilidad de 95% a los 6 meses, 90% año y 75% a los dos años (ver gráfica n° 3, pág. 64), asociado a un período libre de enfermedad de 80% a los 36 meses (ver gráfica n° 10, pág. 72).

- **Resultados de los pacientes que solo realizaron cirugía**

Los pacientes que no recibieron quimioterapia preoperatoria fueron un total de 34 (67%), con una edad media de 57 años, en un rango de 32-71, masculinos 20(59%). Se clasificaron según la escala ECOG en 0 20(59%) y 1 14(41%). Presentaron comorbilidades 6(18%). En 20(59%) se encontraron hallazgos tomográficos de enfermedad localmente avanzada. Los tumores tuvieron localización proximal 9 (26%) y distal 25(74%). Se le realizó laparoscopia diagnóstica estadificadora en 5(15%), ninguna con lavado peritoneal positivo (Ver Tabla n°5, pág. 55).

El procedimiento quirúrgico fue programado con un tiempo medio de 62 días, desde la fecha de la primera consulta. Se realizaron gastrectomías totales 10(29%) y subtotales 24(71%), asociadas a disección ganglionar tipo D0 10 (29%), D1 16(47%) y D2 8 (24%), con un nivel de resección R0 24 (70%), R1 7(21%) y R2 3(9%). Resultando irresecables para curación 21(62%). (Ver tabla n 6, pág. 56).

En el reporte histopatológico se encontró un tamaño tumoral macroscópico promedio de 6.8cm, con una infiltración T2 3(0%), T3 17(50%), T4 14(41%) con afectación ganglionar N0 4(12%), N1 7(20%), N2 3(9%) y N3 20(59%) asociado a

metástasis en 6(18%), estadiándose como I 1(3%), II 4(12%), III 24(70%) y IV 5(15%). (ver tabla n° 7, pág. 57)

Recibieron adyudancia 20 (59%): quimio-radioterapia 17(50%), quimioterapia 3(9%) (ver tabla n° 8). Al finalizar el período de estudio, descontinuaron seguimiento 7 (21%) recayeron 9 (26%) y fallecieron 14 (41%) (Ver tabla n° 9, pág. 58).

La supervivencia media fue 24 meses (IC 95%, 17.6-31.4) con una probabilidad de 85% a los 6 meses, 65% a los 12 y 35% a los 24 ( $p=0.076$ )(ver gráfico n°3, pág. 65). Asociado a un período libre de enfermedad de 90% a los 6 meses, 85% a los 12 y 40% a los 24 ( $p=0.131$ ) (gráfico n°10, pág. 72).

## Análisis y discusión de los resultados

- **Características y supervivencia general.**

Este tipo de neoplasia suele ser más común en hombres (11, 13), en este estudio la distribución entre sexos fue casi la misma aunque la tendencia fue mayor hacia el sexo masculino. No obstante, en mujeres se asoció a una mayor mortalidad y con bastante significancia estadística ( $p=0.007$ ), a diferencia de lo reportado internacionalmente donde no existen diferencias o incluso puede ser más en hombres (6). Esto es producto de que más de la mitad de las mujeres de esta investigación tuvieron tumores de tipo pobremente diferenciados, los cuales suelen ser más agresivos y con peor pronóstico.

Se observó un aumento en la presentación de tumores proximales (35%) en comparación a estudios previos donde correspondían a 8.8-17% (22, 23). Resultados similares se han observado en países europeos y en EE. UU. (3,5, 14) donde se cree que aumento de factores de riesgo como obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, consumo de alcohol y cigarrillo, una dieta pobre en vegetales y frutas y rica en carnes y grasas es la causa principal (14). De los pacientes estudiados 20% presentaron sobrepeso y la gran mayoría lleva una dieta pobre en frutas y vegetales, habría que hacer más estudios para poder comprobar esta asociación.

Los tumores proximales (subcardiales o de la unión) se han asociado a mayor agresividad, infiltración, metástasis linfática temprana (24). Cuando se comparó la supervivencia entre ambos grupos (proximales y distales), no se observó variación, esto se debe a que más de la mitad de los tumores proximales recibieron neoadyuvancia y quimiorradiación adyuvante, lo cual podría haber beneficiado la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo se apreció una tendencia de los proximales a tener un menor período libre de enfermedad, lo cual coincide con la literatura revisada (24).

La laparoscopia diagnóstica se está comenzando a utilizar como método de estadificación en esta institución, a pesar que se le realizó a un cuarto de la

población estudiada evitó una laparotomía innecesaria en un 8%, un valor que a medida que este método se continúe implementado podría aumentar hasta 31%<sup>(26)</sup>. No obstante no es un método que se deba generalizar, hay ciertos factores que predisponen a metástasis temprana (M1) como localización unión gastroesofágica, *linitis plástica*, T3 ó 4, adenopatías mayores de 1cm y tumores pobremente diferenciados <sup>(26)</sup>. Por lo que se debe de individualizar su uso, porque en caso de no ser se necesaria retrasaría el tratamiento del paciente, sobre todo en nuestro medio que el sistema se mantiene saturado.

En la mayoría de los casos se pudo realizar una linfadenectomía adecuada, se observó mayor supervivencia en los pacientes sometidos a D1, aunque esto no fue estadísticamente significativo ( $p=0.819$ ). La resección de tipo D2 a pesar de ser el estándar de oro en países asiáticos como Corea y Japón con impacto positivo en la supervivencia y el período libre de enfermedad <sup>(8, 30)</sup> en países occidentales se asocia a una mayor morbimortalidad <sup>(21)</sup>. Se ha demostrado que los buenos resultados dependen de la curva de aprendizaje y de la experiencia de cirujano <sup>(30)</sup>. Apenas al 20% de nuestros pacientes se les realizó un linfadenectomía de tipo D2 y la mayoría no recibió tratamiento neoadyuvante, encontrándose al momento de la cirugía una enfermedad avanzada T4 N3. No sería adecuado con este trabajo sacar una conclusión del beneficio de D1 o D2 porque son pocos los pacientes estudiados y no todos se operaron en las mismas condiciones.

Los estándares internacionales coinciden que una resección tumoral completa es aquella con márgenes mayores de 4cm la cual es necesaria para prolongar la supervivencia y el período libre de enfermedad, esta solo se logra en el 50% de los casos <sup>(8)</sup>. Aquí se logró obtener un porcentaje mayor (70%) lo que traduce que la enfermedad estaba tan avanzada que fue necesario un procedimiento más radical y se pudo confirmar por histopatología que casi el 50% de los pacientes que se operaron se categorizaron como irresecables para curación, a pesar de tener márgenes libres.



Se logró corroborar el impacto de los márgenes de resección en la supervivencia, la cual se prolonga en casi un 50% en R0 con bastante significancia estadística ( $p=0.001$ ) y también el período libre de enfermedad, sin embargo no tuvo la significancia estadística esperada ( $p=0.278$ ) una razón es que es un estudio pequeño y fueron más pacientes fallecidos que recaídos.

Aproximadamente 94% de los pacientes operables en este hospital se encuentran en estadio avanzado, el porcentaje real es incluso mayor porque no se incluyeron en este estudio los casos irresecables. La supervivencia es directamente proporcional al estadio, los pacientes con estadio 0 a I mantiene supervivencias y períodos libres de enfermedad de más del 95% a los tres años (8, 1) Lo mismo se puede confirmar en esta investigación. El estadio IV se asocia a una supervivencia general menor de 6 meses (13), en estado irresecable menos de tres meses (23), pero si es resecable se puede prologar hasta dos años, según los resultados de este estudio, sin embargo se asocia a una tasa de recaídas de hasta 100% al año. Los resultados obtenidos de la supervivencia global y libre de enfermedad presentan bastante significancia estadística ( $p=0.036$  y  $0.049$ ) por lo que son útiles para establecer pronóstico.

Se ha demostrado que el número de adenopatías positivas es un factor independiente que se asocia directamente con la mortalidad (32) debido a que se relaciona con una enfermedad más avanzada y con mayor riesgo de recaída. Se logró confirmar que los pacientes que presentaron mayor número de adenopatías positivas N2-3 se asociaron a una mayor mortalidad y recaídas después de los dos años, con bastante significancia estadística ( $p=0.047$  y  $0.054$ ), independientemente del nivel de infiltración tumoral (T).

- **Quimioterapia preoperatoria**

La distribución según la edad, sexo, estado general y presencia de comorbilidades fue similar en ambos grupos. En el grupo que recibió quimioterapia preoperatoria todos los pacientes del grupo que recibió quimioterapia preoperatoria mostraron signos de enfermedad localmente avanzada por

tomografía o metastásica por lavado peritoneal positivo, también presentaron una mayor proporción de tumores proximales.

Se pudo comprobar beneficio de la aplicación de quimioterapia preoperatoria en disminuir el estadio ( $p=0.0025$ ), a pesar que este grupo presentó al momento del diagnóstico lesiones localmente avanzadas o con oligometástasis. Resultando en lesiones de menor tamaño, menor grado de invasión ( $p=0.0412$ ) y menor número de adenopatías ( $p=0.0028$ ) además de asociarse a un menor porcentaje de pacientes irresecables para curación <sup>(4)</sup> confirmando los reportado en diversos estudios <sup>(1,4,10,18,27)</sup>.

A pesar de tener un alto porcentaje de resecciones completas, no se logró observar que la quimioterapia mejorara los márgenes de resección tumoral ( $p=0.4494$ ), no coincidiendo con la literatura revisada <sup>(4,10,27)</sup>. Ambos grupos se mantuvieron porcentajes similares resección incompletas, una explicación es que la quimioterapia no es el único factor influyente en la resección también está la variable principal, el cirujano <sup>(30)</sup>.

El grupo que recibió quimioterapia presentó un mayor número de complicaciones relacionadas a este tratamiento, esto ya se había demostrado en un estudio alemán <sup>(27)</sup>, se concluyó en ese estudio que la causa fue las altas dosis de fluoracilo y un período de tiempo más prolongado de administración, aquí creemos que fue porque habían más pacientes en estadio IV que cumplieron seis ciclos de tratamiento, sin embargo ninguna asociada a la quimioterapia fue letal. El grupo de cirugía presentó mayor número de complicaciones quirúrgicas, algunas letales, ya que al ser tumores más avanzados necesitaron de una cirugía más radical (D2 24%). En otros análisis revisados no se encontraron diferencias entre ambos grupos <sup>(4,10)</sup>.

El grupo que recibió quimioterapia preoperatoria presentó menor número de fallecidos y recaídos ( $p=0.2392$ ), así como mayor supervivencia a los dos años ( $p=0.076$ ) y período libre de enfermedad ( $p=0.131$ ). No fue posible establecer con este estudio si quimioterapia preoperatoria influye en la supervivencia y el período

libre de enfermedad porque 65% de estos pacientes estudiados recibieron quimiorradioterapia posoperatoria la cual ha demostrado mejorar en 11% la supervivencia a los tres años y 17% el período libre de enfermedad <sup>(19)</sup>. Lo que si se observó fue un efecto positivo en la reducción del número de adenopatías metastásicas, las cuales ha demostrado ser un factor predictivo en la mortalidad de los pacientes <sup>(32)</sup>.

## Conclusiones

1. Las características generales de un paciente promedio diagnosticado de cáncer gástrico operable es ser varón, con una edad media de 54 años, encontrarse en estadio III, con localización tumor en antro, haberse realizado gastrectomía subtotal con linfadenectomía de tipo D1, presentar una resección tumoral completa y recibir adyuvancia asociado a una supervivencia estimada de 28 meses y un período libre de enfermedad de 26.
2. La quimioterapia preoperatoria influye de forma positiva sobre el tamaño tumoral, la infiltración y el número de adenopatías metastásicas, disminuyendo el estadio, el número de casos irresecables para curación y en casos excepcionales erradicando la enfermedad, sin embargo no mejora los márgenes de resección con la cirugía.
3. La resección tumoral completa, un menor número de adenopatías positivas, el estadio temprano 0 o I y sexo masculino se asocian a supervivencias más prolongadas. El período libre de enfermedad también se influenció de forma positiva por los estadios temprano y un menor número de adenopatías.

## Recomendaciones

1. Administrar quimioterapia preoperatoria a todo paciente con signos de enfermedad localmente avanzada, independientemente de la localización tumoral, siempre y cuando la tolere y no requiera cirugía de urgencia.
2. Manejar a los pacientes en estadio avanzado o con margen positivo de forma multimodal con radio-quimioterapia adyuvante.
3. Reestadificar a pacientes con estadio IV tras terminada la quimioterapia paliativa, para valorar cirugía según respuesta tumoral.
4. Tratar de obtener resección tumoral completa con márgenes negativos aunque se requiera de un procedimiento quirúrgico más radical.
5. Definir esquema de quimioterapia que demuestre un mayor beneficio.

## Bibliografía

1. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1844
2. Alfaro EE., Lauwergs GY., Early Gastric Neoplasia: Diagnosis and Implications. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 268-80
3. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287-1289 <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=385287>  
última revisión 14/11/2015
4. Boige V, Ychou M, Pignon J, Saint-Aubert B, et al, Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011(29):1715-1721.
5. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000; 29:645-654.
6. Cáncer en las América. Perfiles de País 2013. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [www.paho.org/cancer](http://www.paho.org/cancer) última revisión: 27/01/2016
7. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with position emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383-2390.
8. Clinical practice guidelines in Oncology: Gastric Cancer. National cancer comprehensive network (NCCN). Version 2.2015.
9. Correa P. Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013): 211-217.
10. Cunningham D, Allun W, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Eng J Med* 2006: 335:11-20
11. De Martel C, Forma D, Plummer M, Gastric Cancer. *Epidemiology and Risk Factors*. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013) 219-240

12. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S., et al. The global burden of cancers attributable to infections in the year of 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 607-615.
13. Dempsey DT. Estómago. Tomo II: Cáp 25:972-82. Schwartz: Principios de cirugía. 8° Ed. Mc Graw Hill. 2006
14. Devessa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-2053.
15. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199: 880-886
16. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1993-1942
17. Lim S, Muhs BE, Marcus ST, et al. Results following resection for Stage IV gastric cancer. Are better outcomes observed in selected patients group? *J Surg Oncol* 2007; 95: 118-122.
18. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999; 229:303-308.
19. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
20. Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3412-3418.
21. McCulloch P, et al. Extended versus limited lymph node dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4)CD001964

22. Moncada C. Resecabilidad del Adenocarcinoma gástrico avanzado. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón. Enero 2002 a diciembre 2007. Biblioteca HEDRC 071
23. Morales A. Sobrevida del Paciente con Cáncer Gástrico. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón. 2007 a 2011. Biblioteca HEDRCG 2058
24. Powell J, McConkey CC. Increase in incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990;62:440-443
25. Roopma WW, Taketa T, Sudo K, Blum MA, Ajani JA. Modern Oncological Approaches to Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013) 359-369.
26. Sarela AL, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006; 191: 134-38.
27. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichard P, 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):5210-5218.
28. Solórzano OA. Incidencia de neoplasias malignas. Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón enero a diciembre 2014. Biblioteca HEDRCG 1158.
29. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013): 261-64.
30. Yoon S, Schmidt B. D1 versus D2 Lymphadenectomy for gastric Cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107(3): 259-264.
31. Yu G, Choi GS, Chun HY. Randomized clinical trial. Splenectomy vs. Splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559-563.
32. Yu. R, Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*. 1993 Oct 1;72(7):2089-97



## **ANEXOS**

**Tabla n° 1. Operacionalización de las variables de los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón enero 2011 a diciembre 2012**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente hasta la realización del estudio-	Historia clínica	52.2(±13)
<b>Sexo</b>	Diferencia de género de la persona.	Examen físico	Masculino Femenino
<b>ECOG</b>	Calidad de vida de un paciente oncológico	Expediente clínico	0 1
<b>Enfermedad asociadas</b>	1. DM 2. HTA 3. Obesidad 4. ICC 5. CH	Registro del expediente	Sí, No Sí, No Sí, No Sí, No
<b>Localización de tumor</b>	Localización tumoral al ingresar al estudio	Endoscopia digestiva alta	Proximal Distal
<b>Hallazgos tomográficos:</b>	1. Adenopatías 2. Ascitis 3. Infiltración por contigüidad	Lectura o Disco de TAC	Sí, No Sí, No Sí, No
<b>H. Pylori</b>	Presencia o no de la	Expediente	Sí

	bacteria <i>H. pilory</i> al ingreso del estudio		No
<b>Laparoscopia diagnóstica</b>	Introducción de una cámara de video en el abdomen para valorar el grado de infiltración tumoral	Nota operatoria	Sí No
<b>Lavado peritoneal</b>	Introducción de 1 lt de SSN 0.9% durante la laparoscopia diagnóstica con el objetivo de descartar micrometástasis	Hoja de patología	Positivo Negativo
<b>Cirugía realizada</b>	Tipo de procedimiento realizado para extraer el tumor	Nota operatoria	Gastrectomía total Gastrectomía subtotal Ascenso gástrico
<b>Linfadenectomía</b>	Procedimiento quirúrgico en el que se extraen los ganglios linfáticos para disminuir el riesgo de recidiva del cáncer gástrico	Nota operatoria	D0 D1 D2
<b>Intención quirúrgica</b>	Objetivo de la resección al momento de la cirugía	Expediente clínico	Curativa irresecable para curación
<b>Ganglios resecados</b>	Número de ganglios	Reporte de	<15

	extirpados durante la linfadenectomía para valorar si fue adecuada	patología	20(±5) >25
<b>Extensión de la resección</b>	Extirpación tumoral completa o presencia de residuos tumorales al momento de realizada la cirugía	Nota operatoria	R0 R1 R2
<b>Tamaño macroscópico</b>	Medida del tamaño tumoral en centímetros una vez extirpado	Hoja de patología	3 (±3)cm >6cm N/E
<b>Infiltración tumoral</b>	Nivel de infiltración tumoral a las diferentes capas histológicas del estómago	Hoja de patología	T0 T1 T2 T3 T4
<b>Linfáticos tomados</b>	Número de ganglios linfáticos metastásicos de la pieza quirúrgica	Hoja de patología	Nx N0 N1 N2 N3
<b>Estadío</b>	Grado de afectación del cáncer en una persona en base al tamaño y extensión del mismo	Registro del expediente	I II III IV
<b>Grado de diferenciación</b>	Grado de diferenciación del	Hoja de patología	Bien diferenciado Moderadamente

<b>del adenocarcinoma</b>	tejido tumoral en comparación al tejido sano en base a grado de atipia, número de mitosis y porcentaje de necrosis		diferenciado Pobrementemente diferenciado
<b>Clasificación de Lauren</b>	Clasificación histopatológica del cáncer gástrico	Hoja de patología	Intestinal Difuso N/E
<b>Regresión tumoral Completa</b>	Ausencia de evidencia tumoral en la pieza quirúrgica después del quimioterapia neoadyuvante	Hoja de patología	Sí No
<b>Esquema de quimioterapia neoadyuvante</b>	Fármacos administrado por vía intravenosa por un período de tiempo determinado para disminuir el crecimiento del cáncer previo a la realización del procedimiento quirúrgico	Expediente clínico	Cisplatino y Fluoracilo Leucovorín y Fluoracilo Ninguno
<b>N° de ciclos de quimioterapia</b>	Período de tiempo en que se administra el fármaco antitumoral	Expediente clínico	<3 3 >3

	que incluye los días de administración y los de reposo		
<b>Intervalo Perioperatorio</b>	Tiempo transcurrido entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la realización de cirugía	Expediente clínico	<28d 42(±14)d >56d
<b>Quimioterapia adyudante</b>	Fármacos administrado por vía intravenosa por un período de tiempo determinado para evitar la recaída posterior a la cirugía	Expediente clínico	Cisplatino y Fluoracilo Leucovorín y Fluoracilo
<b>N° de ciclos</b>	Período de tiempo en que se administra el fármaco antitumoral que incluye los días de administración y los de reposo	Expediente clínico	<3 3 >3
<b>Intervalo preadyudante</b>	Tiempo transcurrido entre el fin de la quimioterapia y la realización de cirugía	Expediente clínico	<28d 42(±14)d >56d
<b>Radioterapia</b>	Tratamiento para combatir el cáncer mediante uso de	Expediente clínico	Sí No

	radiación		
<b>Complicaciones</b>	Hematológicas Sangrado Sepsis Síndromr. Posgastrectomía Fístulas/fuga	Expediente clínico	Sí, no Sí, no Sí, no Sí, no Sí, no
<b>Evolución</b>	Estado actual en que se encuentra el paciente	Registro del expediente	Recaído Fallecido Sano
<b>Recaída</b>	Número de ocasiones en que paciente presentó una nueva aparición del cáncer	Expediente clínico	1 2 3
<b>Sitio de recaídas</b> <b>Hígado</b> <b>Pulmón</b> <b>Abdomen</b>	Lugares donde apareció el cáncer gástrico nuevamente después de haber recibido cirugía y ayudancia	Expediente clínico	Sí, No Sí, No Sí, No
<b>Supervivencia</b>	Período de tiempo desde el diagnóstico de cáncer hasta la fecha de muerte	Expediente clínico	6 meses 12 meses 24 meses 36 meses

**Tabla n° 2: Características preoperatorias de la población diagnosticada con adenocarcinoma gástrico operable en el HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

<b>N=51 %=100</b>			
<b>Edad</b>			
Media		56	
Rango		32-71	
<b>Sexo</b>			
Masculino		30	59
<b>ECOG:</b>	0	31	61
	1	20	30
<b>Comorbilidades</b>		8	16
<b>Signo por TC de enf localmente avanzada</b>		36	71
<b>Localización</b>			
Proximal		18	35
Distal		33	65
<b>Lavado peritoneal</b>			
positivo		4	30



**Tabla n° 3. Características quirúrgicas de la población diagnosticada con adenocarcinoma gástrico operable en el HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

	<b>N=51</b>	<b>%=100</b>
<b>Procedimiento</b>		
Gastrectomía total	30	59
Gastrectomía subtotal	19	37
Ascenso gástrico	2	4
<b>Disección ganglionar</b>		
D0	16	31
D1	25	49
D2	10	20
<b>Resección</b>		
R0	37	72
R1	11	22
R2	3	6
Irreseccable para curación	24	47

**Tabla n° 4. Características histopatológicas de la población diagnosticada con adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. .Enero 2011 a diciembre 2015.**

<b>Tamaño tumoral macroscópico</b>	7.5cm	
	<b>N=51</b>	<b>%=100</b>
<b>Tamaño microscópico</b>		
T0	2	4
T1	1	2
T2	4	8
T3	28	55
T4	16	31
<b>Linfáticos afectado</b>		
N0	11	22
N1	14	27
N2	5	10
N3	21	41
<b>Metástasis</b>		
M0	43	84
M1	8	16
<b>Estadío</b>		
I	2	4
II	13	25
III	27	53
IV	7	14

**Tabla n° 5. Características preoperatorias casos y controles.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

<b>Edad</b>	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>	
	<b>N=17</b>	<b>%100</b>	<b>N=34</b>	<b>%100</b>
Media	54		57	
Rango	32-67		32-71	
<b>Sexo</b>				
Masculino	10	59	20	59
Femenino	7	41	14	41
<b>ECOG:</b>	0	10 59	20	59
	1	7 41	14	41
<b>Comorbilidades</b>	3	18	6	18
<b>Signos TC de enf. localmente avanzada</b>				
	14	82	20	59
<b>Localización</b>				
Proximal	9	59	9	26
Distal	8	41	25	74
<b>Lavado peritoneal positivo</b>				
	3	18	0	0

**Tabla n° 6. Características quirúrgicas casos y controles. Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

<b>Procedimiento</b>	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>p</b>
	<b>N=17</b>	<b>%=100</b>	<b>N=34</b>	<b>%=100</b>	
Gastrectomía total	9	53	10	29	0.0176
Gastrectomía subtotal	6	35	24	71	
Ascenso gástrico	2	12	0	0	
<b>Dissección ganglionar</b>					0.2527
D0	6	35	10	29	
D1	9	53	16	47	
D2	2	12	8	24	
<b>Resección</b>					0.4494
R0	13	76	24	70	
R1	4	24	7	21	
R2	0	0	3	9	
Irreseccable para curación	3	18	21	62	

**Tabla n° 7. Resultados histopatológicos casos y controles. Adenocarcinoma gástrico operable HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

	Casos		Controles		P
	N= 17	%	N=34	%	
<b>Tamaño tumoral macroscópico</b>					
<b>promedio</b>	5cm		6.8cm		
<b>Tamaño microscópico</b>					0.0412
T0	2	12	0		
T1	1	6	0		
T2	1	6	3	9	
T3	11	65	17	50	
T4	2	12	14	41	
<b>Linfáticos afectado</b>					0.0028
N0	7	41	4	12	
N1	7	41	7	20	
N2	2	12	3	9	
N3	1	6	20	59	
<b>Metástasis</b>					0.2125*
M0	15	88	28	82	
M1	2	12	6	18	
<b>Estadío</b>					0.0025
0	2	12	0	0	
I	1	6	1	3	
II	8	47	4	12	
III	4	23	24	70	
IV	2	12	5	15	

\*Test de Fisher

**Tabla n° 8. Distribución de la adyuvancia según casos y controles.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**

<b>Adyudancia</b>	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>	
	<b>N=12</b>	<b>%=70</b>	<b>N=20</b>	<b>%=59</b>
QT+RT	6	35	17	50
QT	5	29	3	9
RT	1	6	0	0

**Tabla n° 9. Distribución de eventos adversos casos y controles.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**

	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>p</b>
	<b>N=17</b>	<b>%=100</b>	<b>N=34</b>	<b>%=100</b>	
<b>Complicaciones</b>	9	50	14	41	0.0025
Quirúrgicas	3	18	11	32	
asociadas a quimioterapia	6	32	3	9	
<b>Estado actual del paciente</b>					0.2392
Recaído	2	12	9	26	
Muerte	3	18	14	41	
Abandono de seguimiento	6	35	7	21	

**Tabla n° 10. Supervivencia general de los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada de supervivencia		N ° Eventos acumulados	N ° casos restantes
			Estimado	Error Std.		
1	.000	Fallecido	.980	.019	1	50
2	1.000	Fallecido	.	.	2	49
3	1.000	Fallecido	.941	.033	3	48
4	2.000	Fallecido	.922	.038	4	47
5	2.000	Vivo	.	.	4	46
6	3.000	Vivo	.	.	4	45
7	3.000	Vivo	.	.	4	44
8	3.000	Vivo	.	.	4	43
9	4.000	Fallecido	.	.	5	42
10	4.000	Fallecido	.879	.047	6	41
11	4.000	Vivo	.	.	6	40
12	5.000	Fallecido	.857	.050	7	39
13	5.000	Vivo	.	.	7	38
14	6.000	Fallecido	.834	.054	8	37
15	6.000	Vivo	.	.	8	36
16	7.000	Fallecido	.811	.057	9	35
17	7.000	Vivo	.	.	9	34
18	8.000	Fallecido	.787	.060	10	33
19	8.000	Vivo	.	.	10	32
20	9.000	Vivo	.	.	10	31
21	10.000	Fallecido	.	.	11	30
22	10.000	Fallecido	.736	.066	12	29
23	10.000	Vivo	.	.	12	28
24	10.000	Vivo	.	.	12	27
25	11.000	Vivo	.	.	12	26
26	11.000	Vivo	.	.	12	25
27	12.000	Vivo	.	.	12	24
28	13.000	Vivo	.	.	12	23
29	13.000	Vivo	.	.	12	22
30	14.000	Vivo	.	.	12	21
31	15.000	Vivo	.	.	12	20

32	15.000	Vivo	.	.	12	19
33	16.000	Vivo	.	.	12	18
34	16.000	Vivo	.	.	12	17
35	17.000	Vivo	.	.	12	16
36	20.000	Vivo	.	.	12	15
37	21.000	Fallecido	.687	.078	13	14
38	21.000	Vivo	.	.	13	13
39	22.000	Fallecido	.634	.088	14	12
40	24.000	Fallecido	.	.	15	11
41	24.000	Fallecido	.529	.100	16	10
42	24.000	Vivo	.	.	16	9
43	25.000	Vivo	.	.	16	8
44	27.000	Vivo	.	.	16	7
45	27.000	Vivo	.	.	16	6
46	29.000	Vivo	.	.	16	5
47	30.000	Vivo	.	.	16	4
48	32.000	Vivo	.	.	16	3
49	36.000	Vivo	.	.	16	2
50	41.000	Vivo	.	.	16	1
51	42.000	Fallecido	.000	.000	17	0

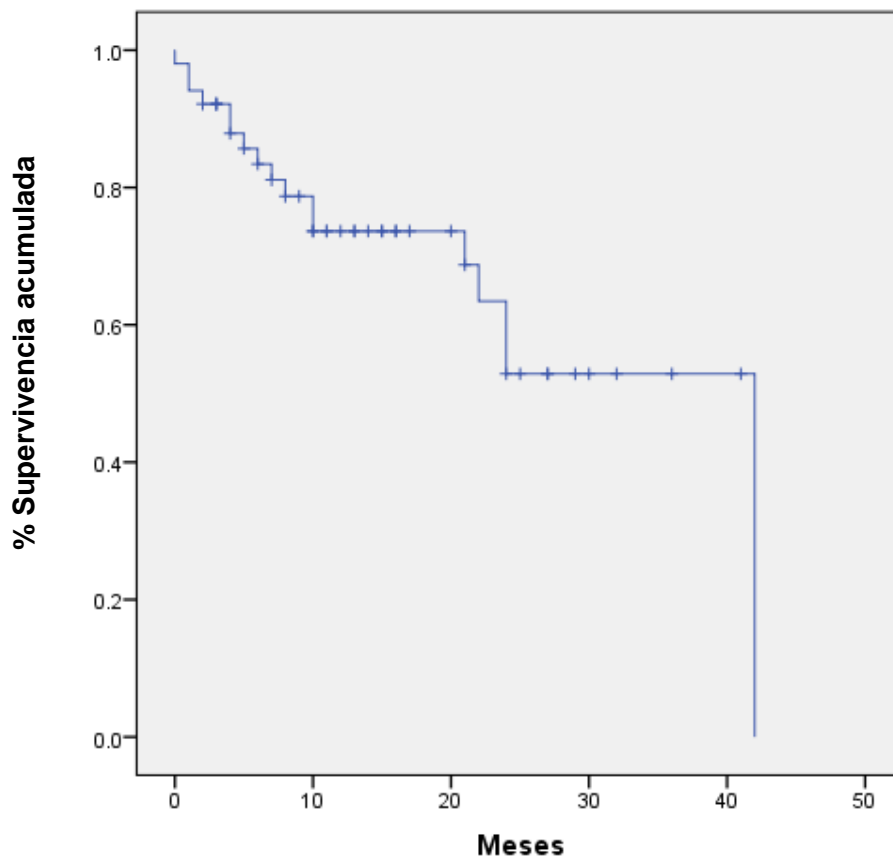


**Tabla n° 11. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015.**

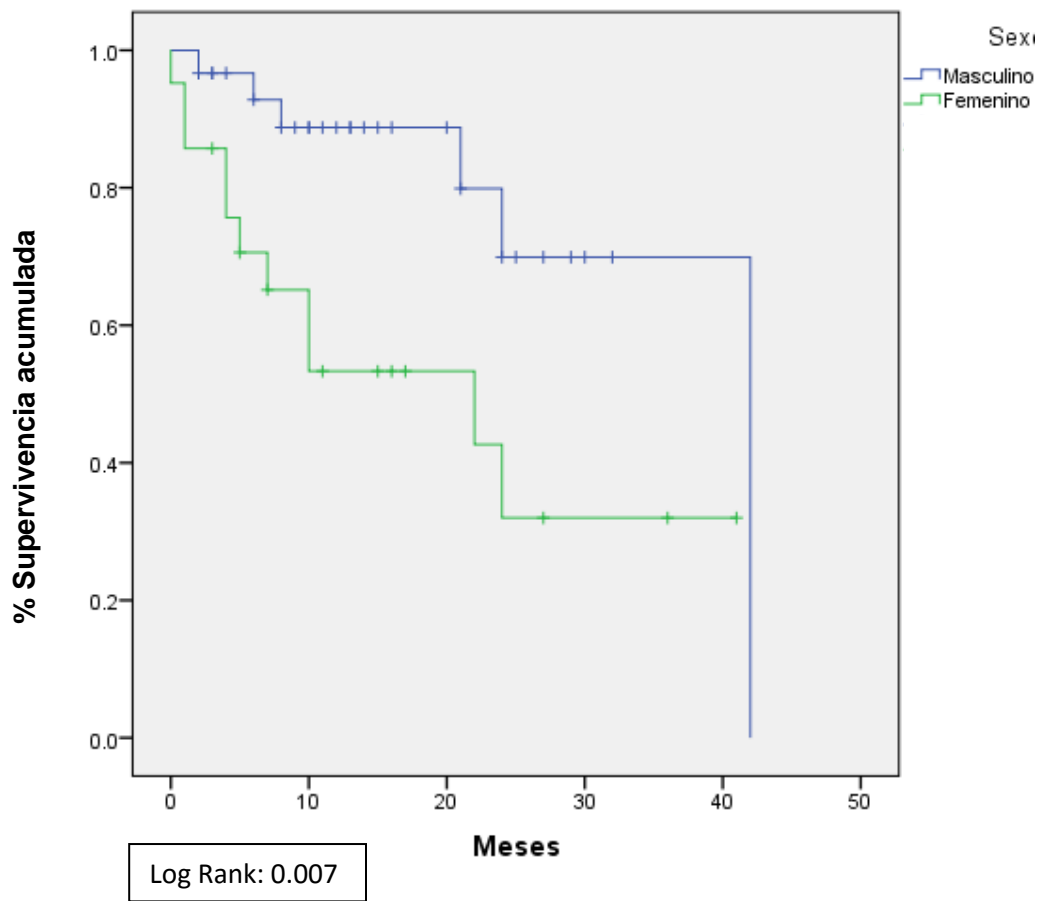
	Tiempo	Recaída	Proporción de supervivencia acumulada en el tiempo		N° de eventos acumulados	N ° de casos restantes
			Estimado	Error estándar		
1	.100	Falso	.	.	0	50
2	.400	Falso	.	.	0	49
3	.600	Falso	.	.	0	48
4	.700	Falso	.	.	0	47
5	.700	Falso	.	.	0	46
6	.800	Falso	.	.	0	45
7	1.000	Falso	.	.	0	44
8	1.200	Falso	.	.	0	43
9	1.600	Falso	.	.	0	42
10	1.900	Falso	.	.	0	41
11	2.000	Verdadero	.976	.024	1	40
12	2.400	Falso	.	.	1	39
13	2.400	Falso	.	.	1	38
14	3.800	Falso	.	.	1	37
15	3.900	Falso	.	.	1	36
16	4.000	Falso	.	.	1	35
17	4.200	Verdadero	.948	.036	2	34
18	4.200	Falso	.	.	2	33
19	5.300	Falso	.	.	2	32
20	5.900	Falso	.	.	2	31
21	6.000	Falso	.	.	2	30

22	6.000	Falso	.	.	2	29
23	6.500	Falso	.	.	2	28
24	6.600	Verdadero	.914	.048	3	27
25	7.700	Falso	.	.	3	26
26	8.700	Verdadero	.879	.058	4	25
27	8.700	Falso	.	.	4	24
28	8.700	Falso	.	.	4	23
29	9.000	Verdadero	.841	.067	5	22
30	9.100	Falso	.	.	5	21
31	10.100	Falso	.	.	5	20
32	10.300	Falso	.	.	5	19
33	11.300	Falso	.	.	5	18
34	11.400	Verdadero	.794	.078	6	17
35	13.500	Falso	.	.	6	16
36	13.600	Falso	.	.	6	15
37	14.200	Falso	.	.	6	14
38	15.500	Falso	.	.	6	13
39	16.400	Falso	.	.	6	12
40	16.700	Falso	.	.	6	11
41	18.100	Verdadero	.722	.099	7	10
42	18.400	Verdadero	.650	.112	8	9
43	20.300	Falso	.	.	8	8
44	22.700	Verdadero	.568	.124	9	7
45	24.100	Falso	.	.	9	6
46	25.800	Falso	.	.	9	5
47	25.900	Falso	.	.	9	4
48	31.200	Falso	.	.	9	3
49	33.000	Falso	.	.	9	2
50	34.100	Verdadero	.284	.210	10	1
51	38.400	Falso	.	.	10	0

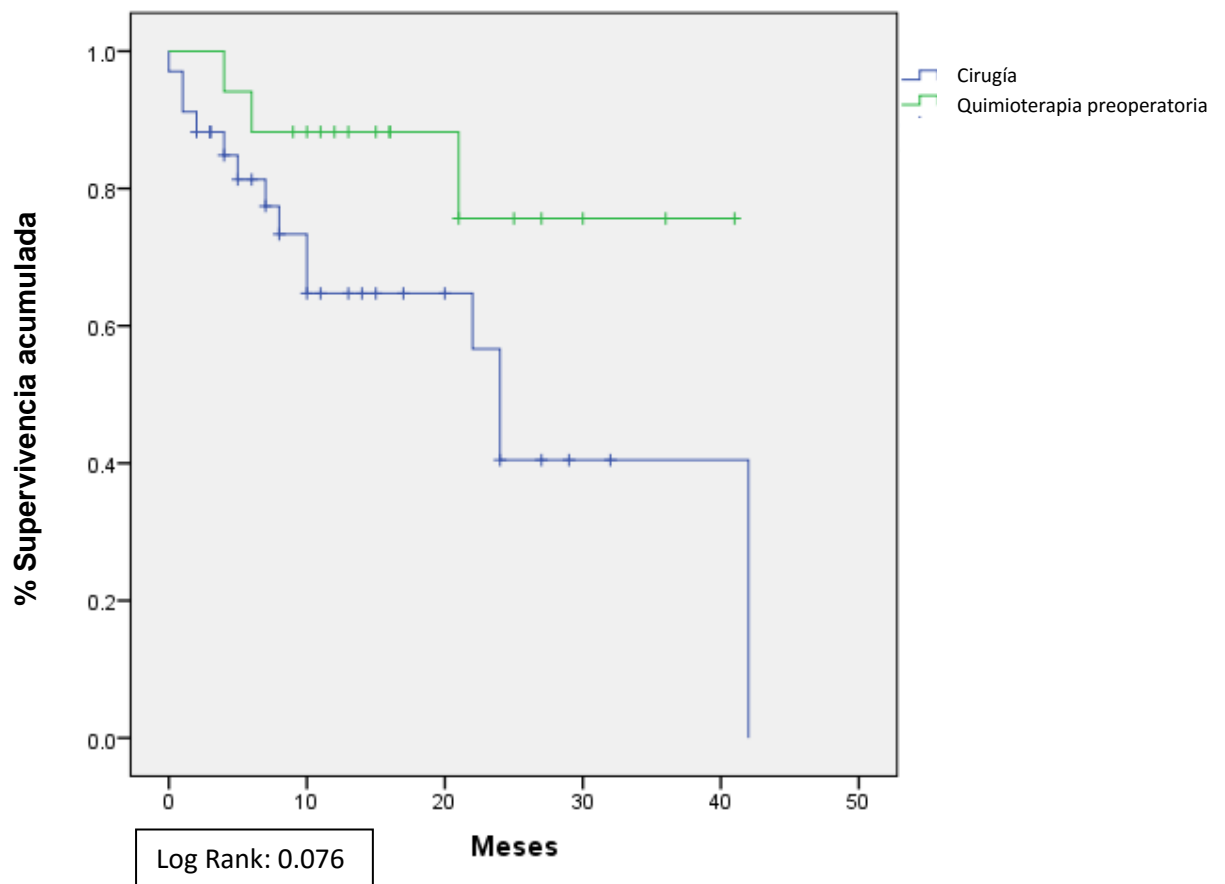
**Gráfico n°1. Curva de supervivencia general. Población operada por adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015.**



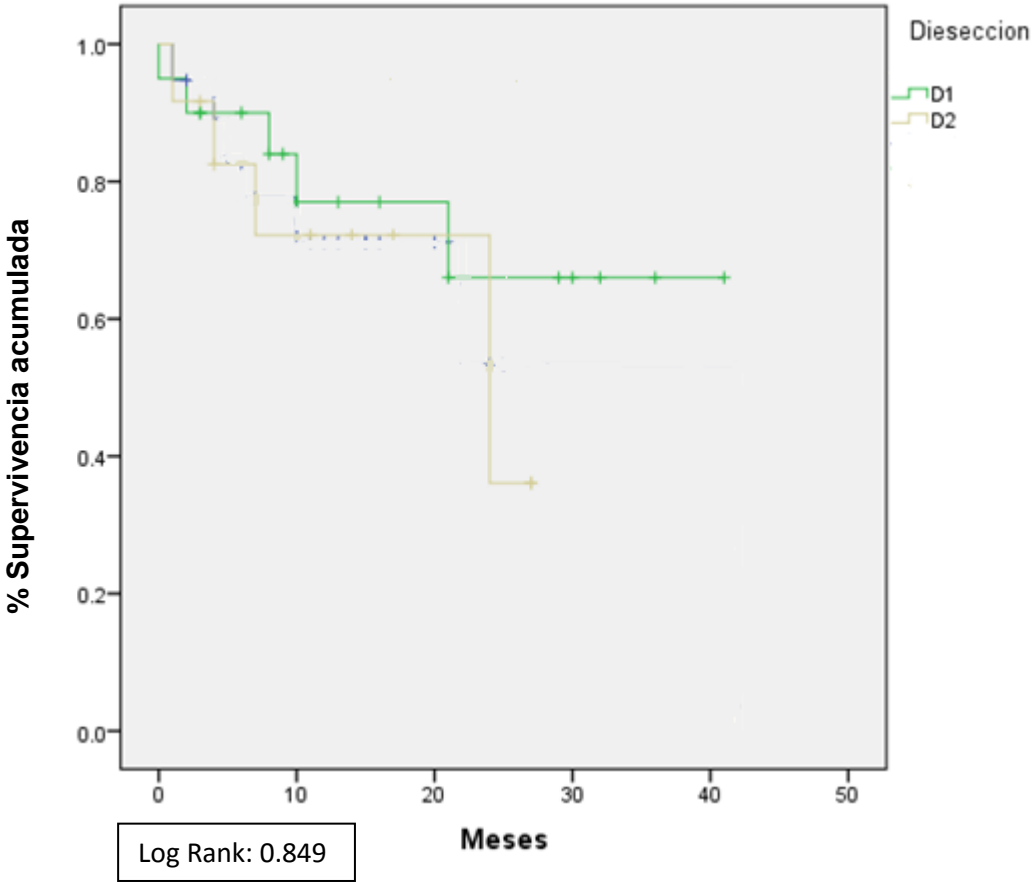
**Gráfico n°2. Curva de supervivencia según sexo. Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



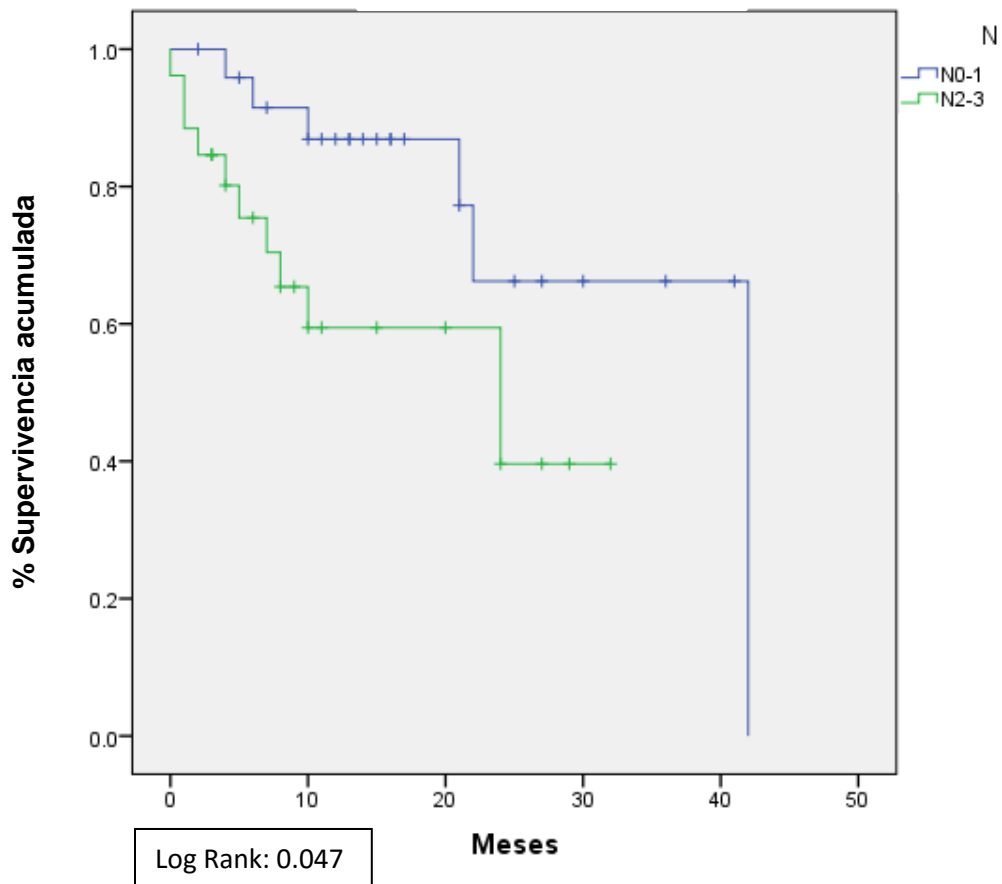
**Gráfico n°3. Curva de supervivencia adenocarcinoma gástrico.  
Quimioterapia preoperatoria comparada con cirugía. HEDRCG. Enero 2011 a  
diciembre 2015.**



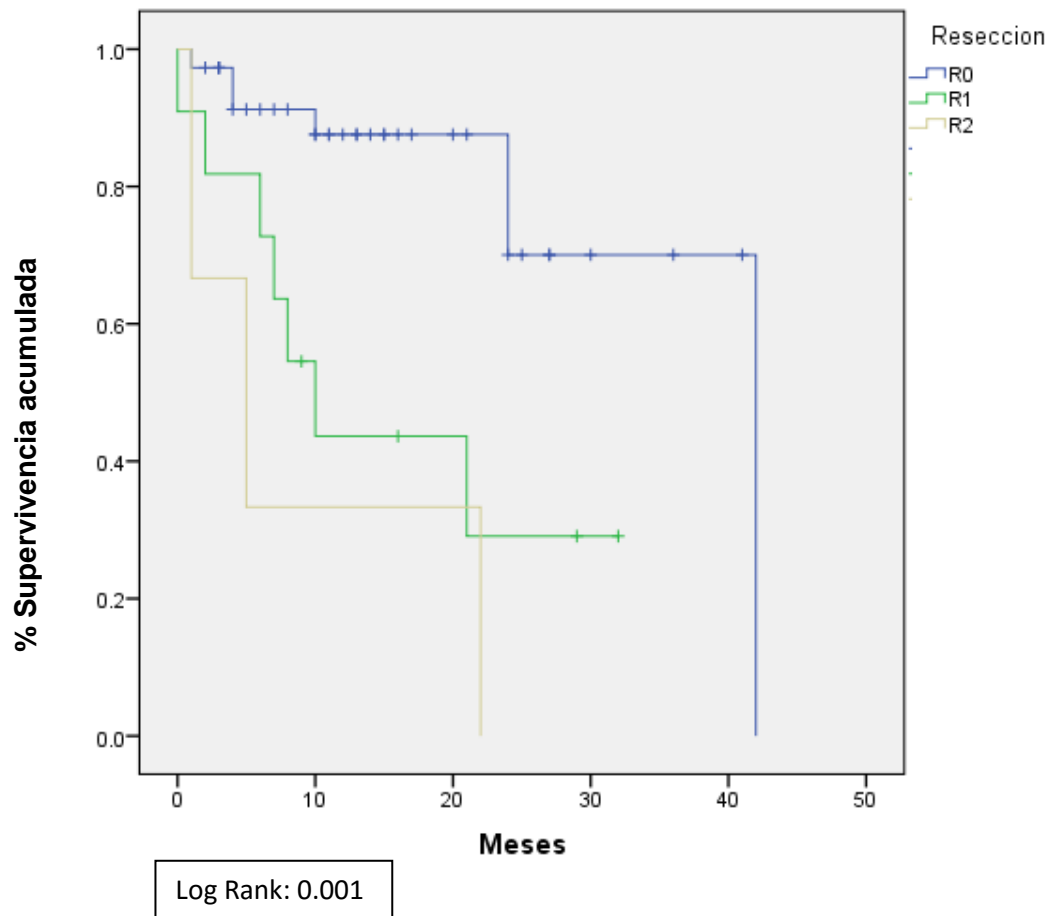
**Gráfico n°4. Curva de supervivencia adenocarcinoma gástrico. Extensión de la disección ganglionar. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



**Gráfico n°5. Curva de supervivencia del adenocarcinoma gástrico operable.  
Relación según el número de adenopatías. HEDRCG. Enero 2011 a  
diciembre 2015.**

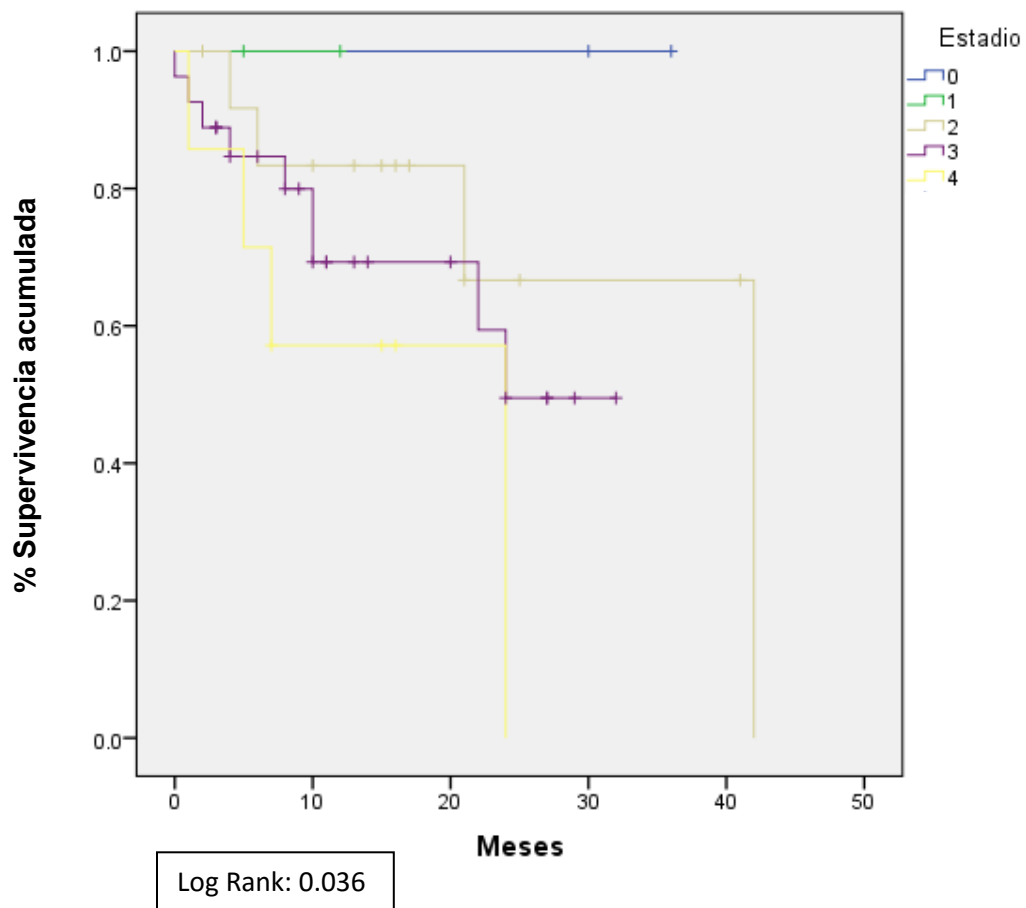


**Gráfico n°6. Curva de supervivencia según el grado de resección tumoral del adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**

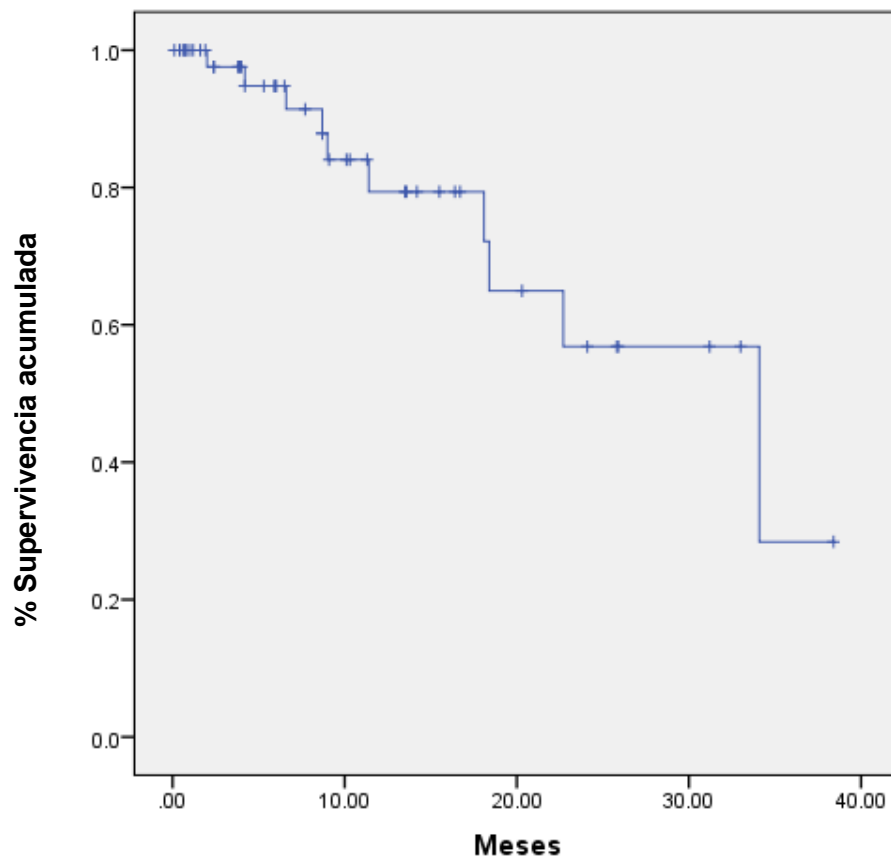




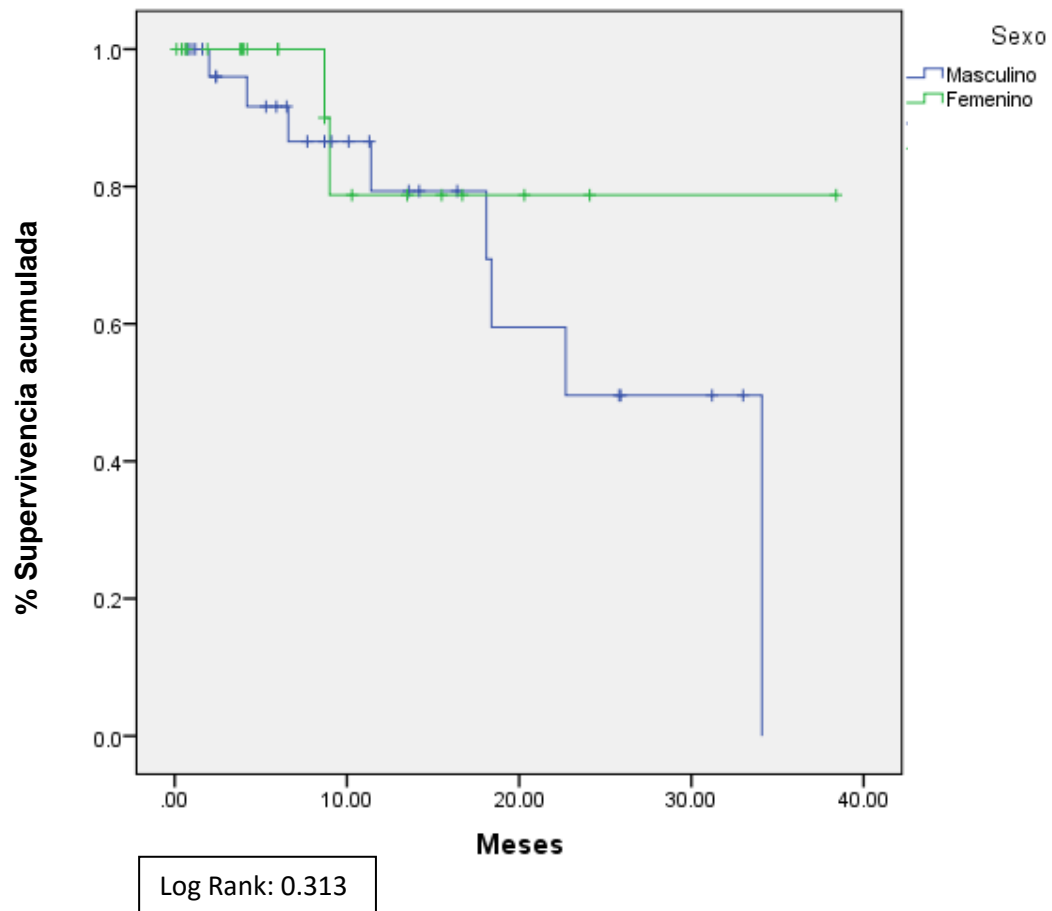
**Gráfico N°7. Curva de supervivencia relacionando el estadio tumoral de los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015.**



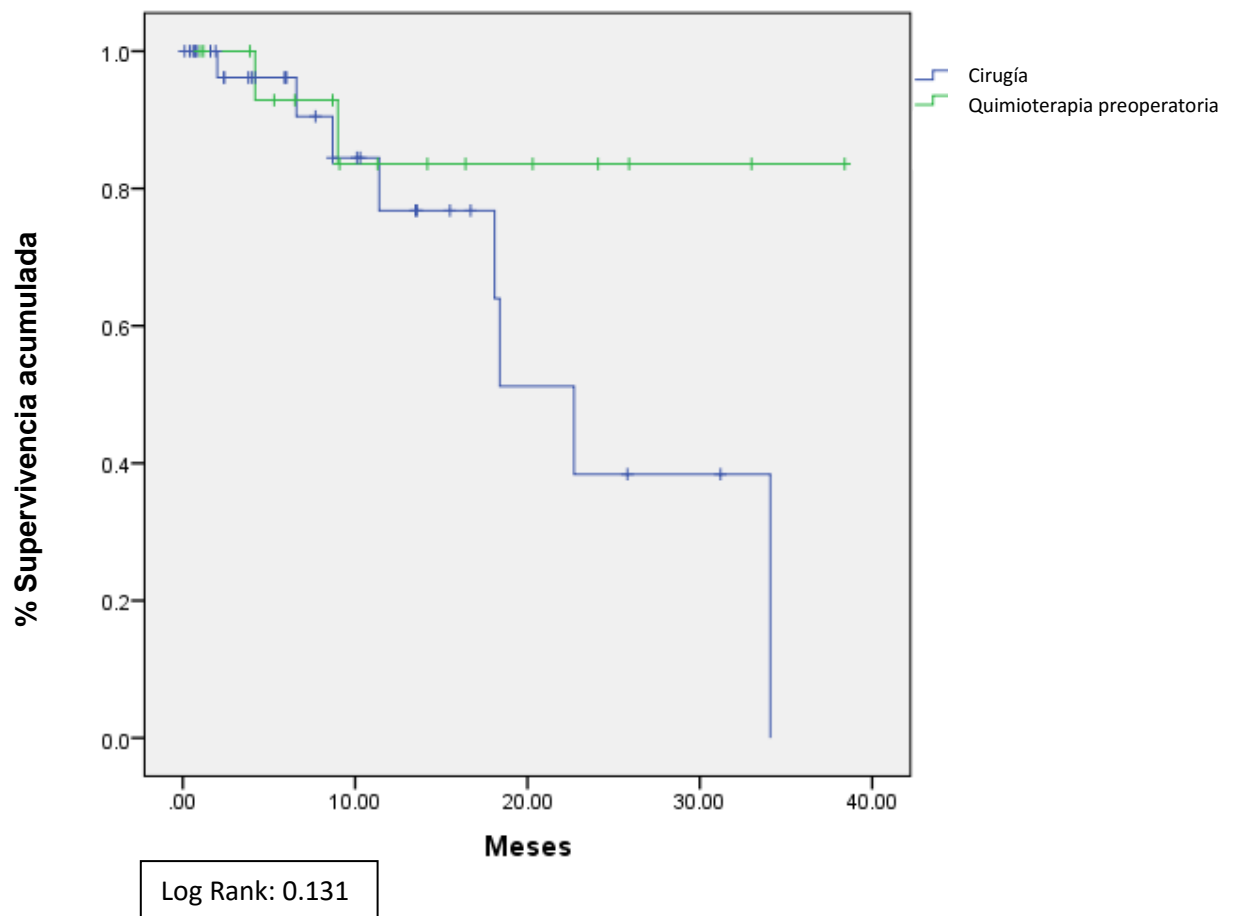
**Gráfico N°8. Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes operados por adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015**



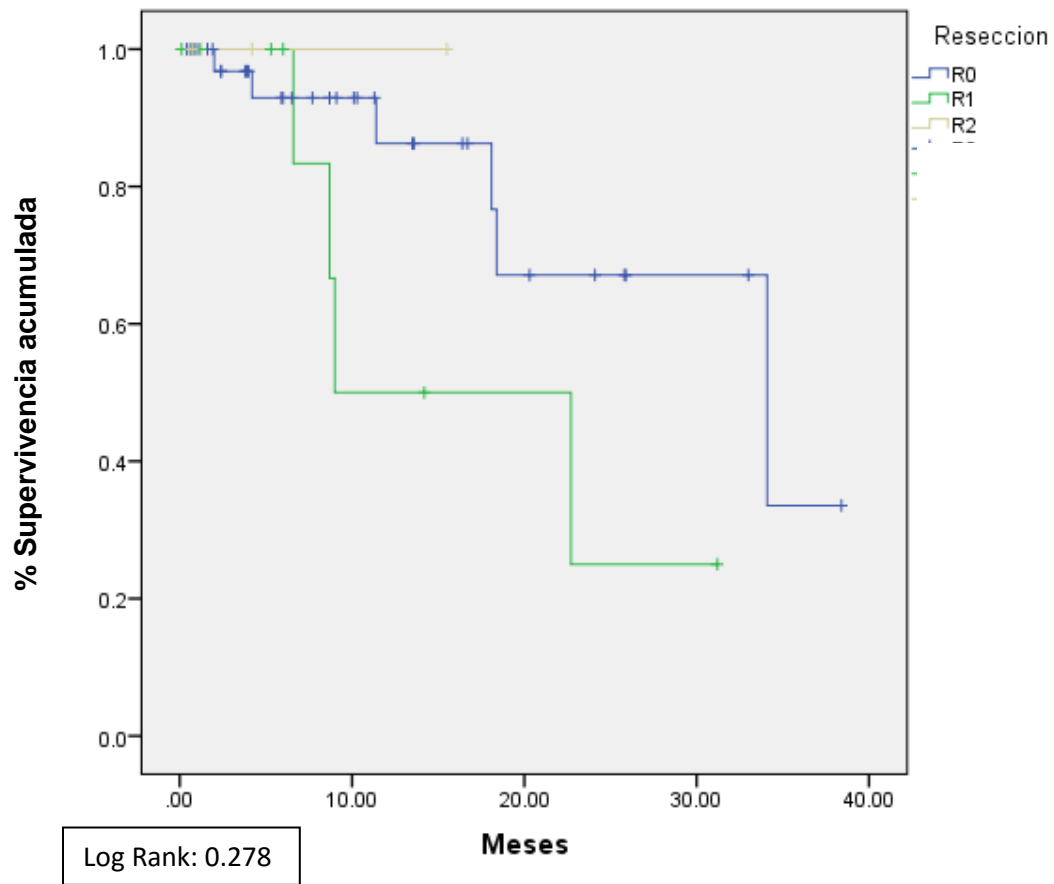
**Gráfico N°9. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el sexo.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015.**



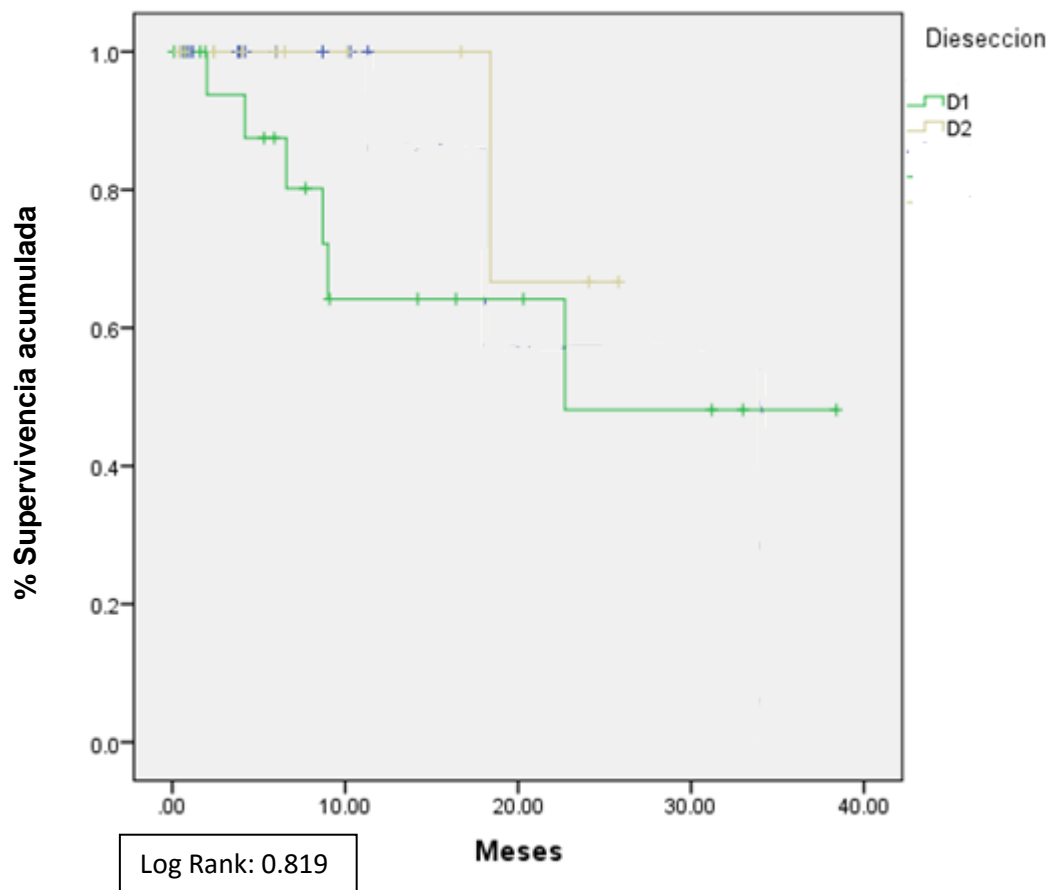
**Gráfico N°10. Curva de supervivencia libre de enfermedad relacionando quimioterapia preoperatoria con cirugía. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



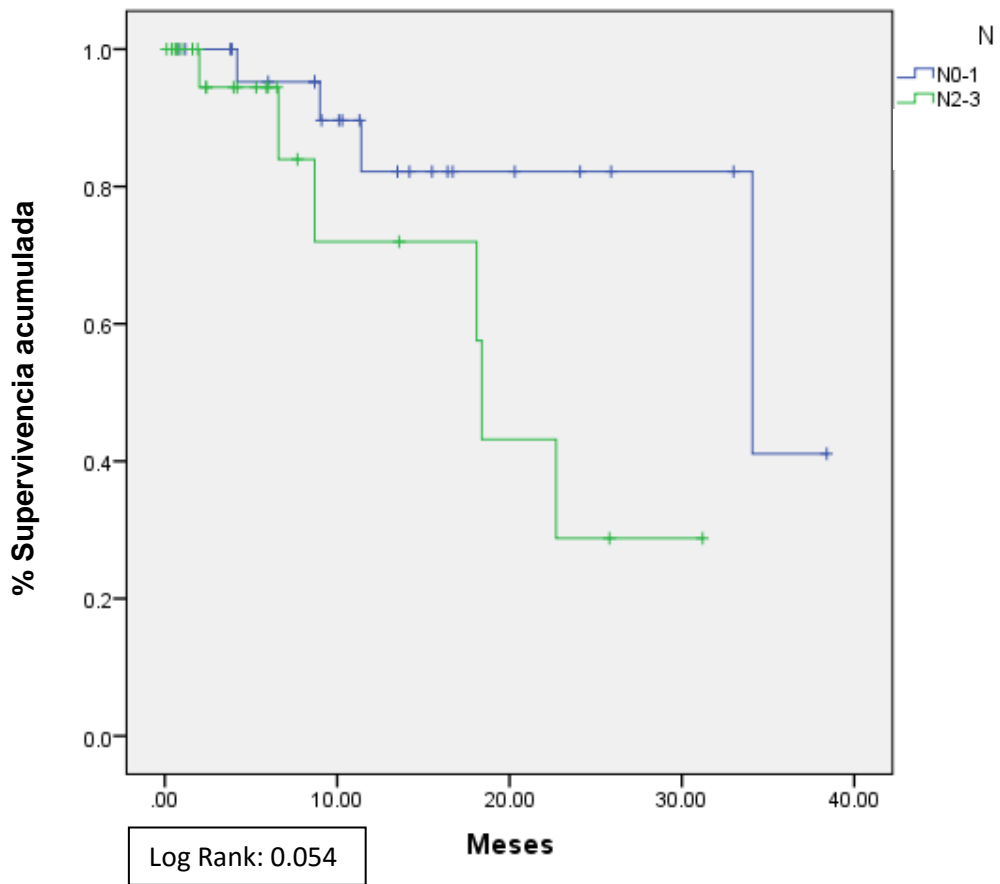
**Gráfico N°11. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el grado de resección tumoral. Adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



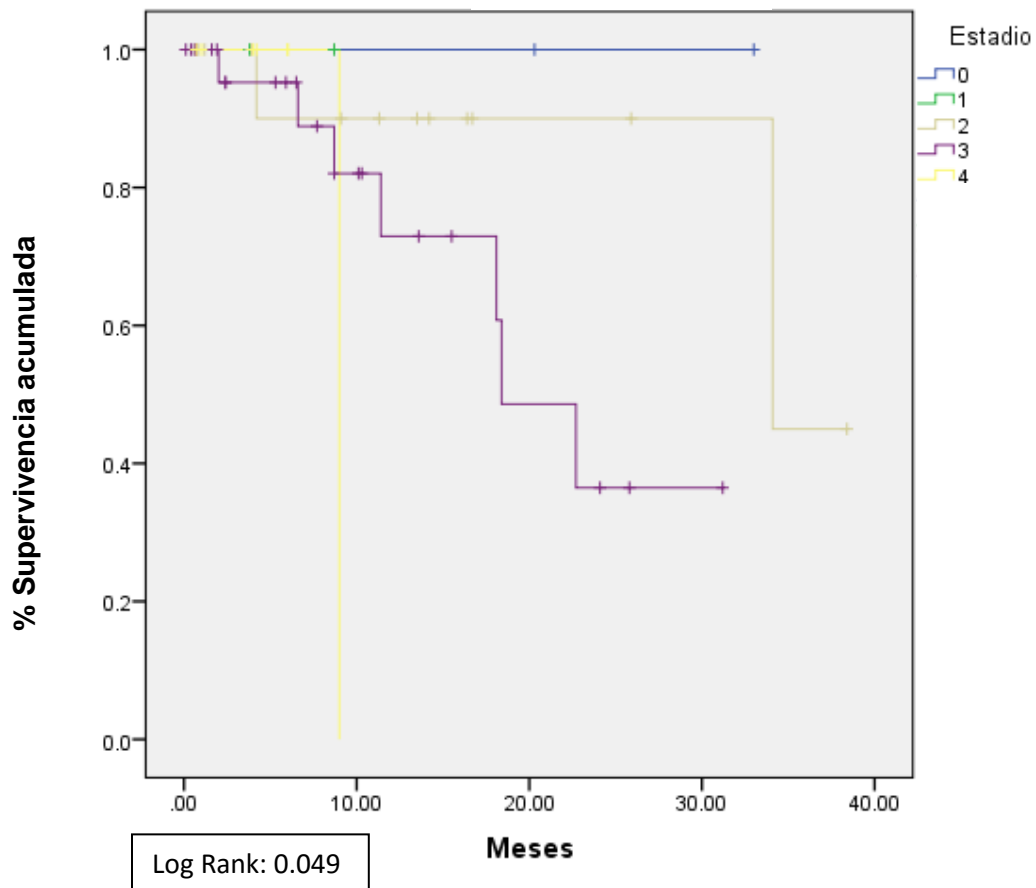
**Gráfico N°12. Curva de supervivencia libre de enfermedad según extensión de la disección ganglionar. Adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



**Gráfico N°13. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el número de adenopatías. Adenocarcinoma gástrico. HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**

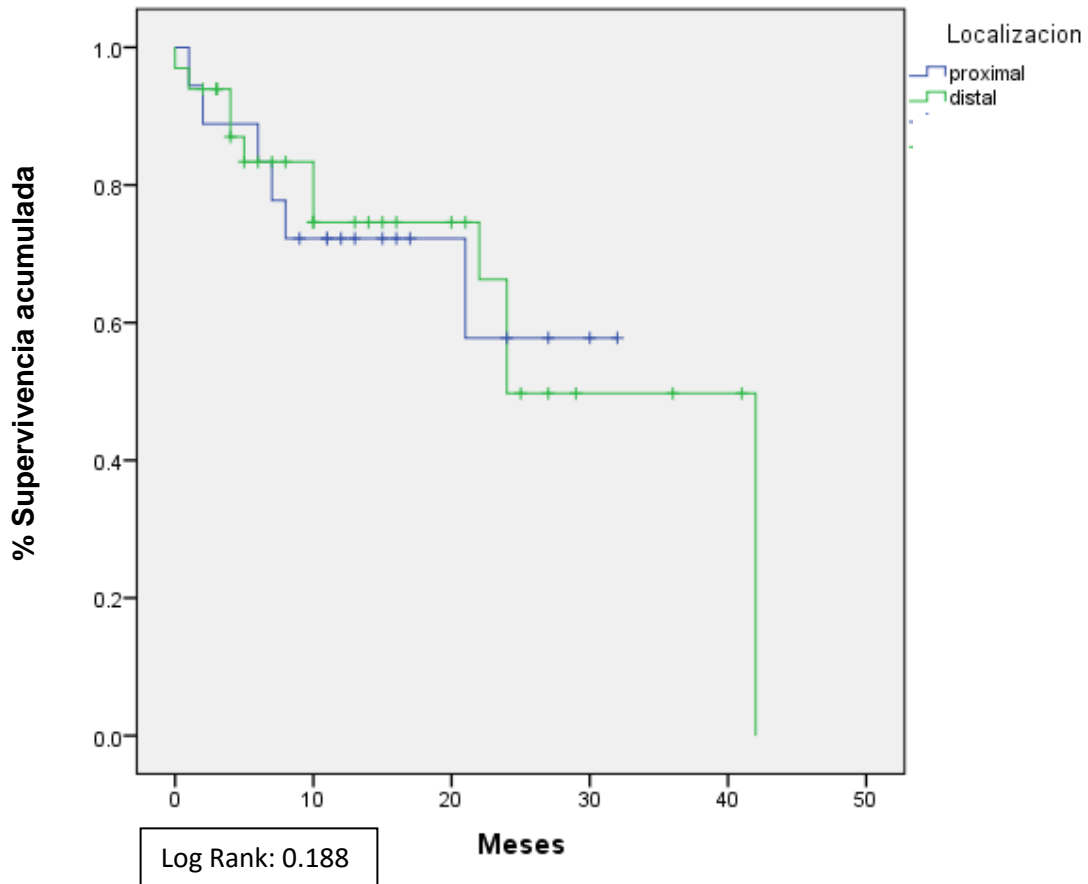


**Gráfico N°14. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el estadio.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015**

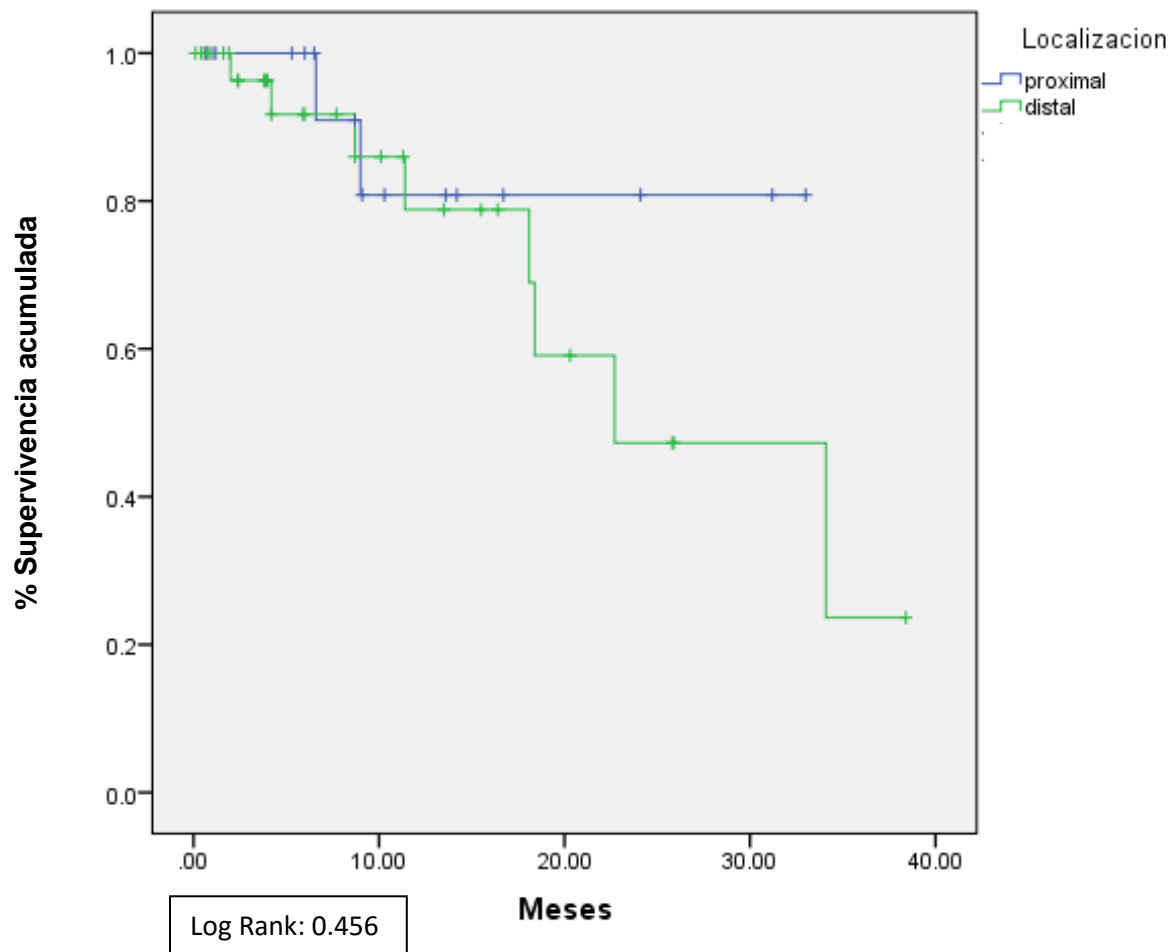




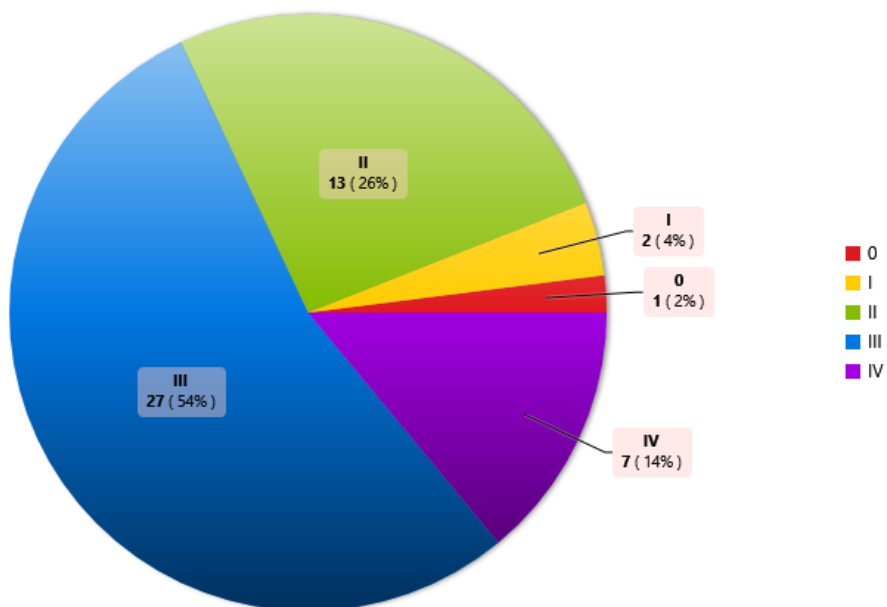
**Gráfico N°15. Curva de supervivencia general según la localización tumoral.  
Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015.**



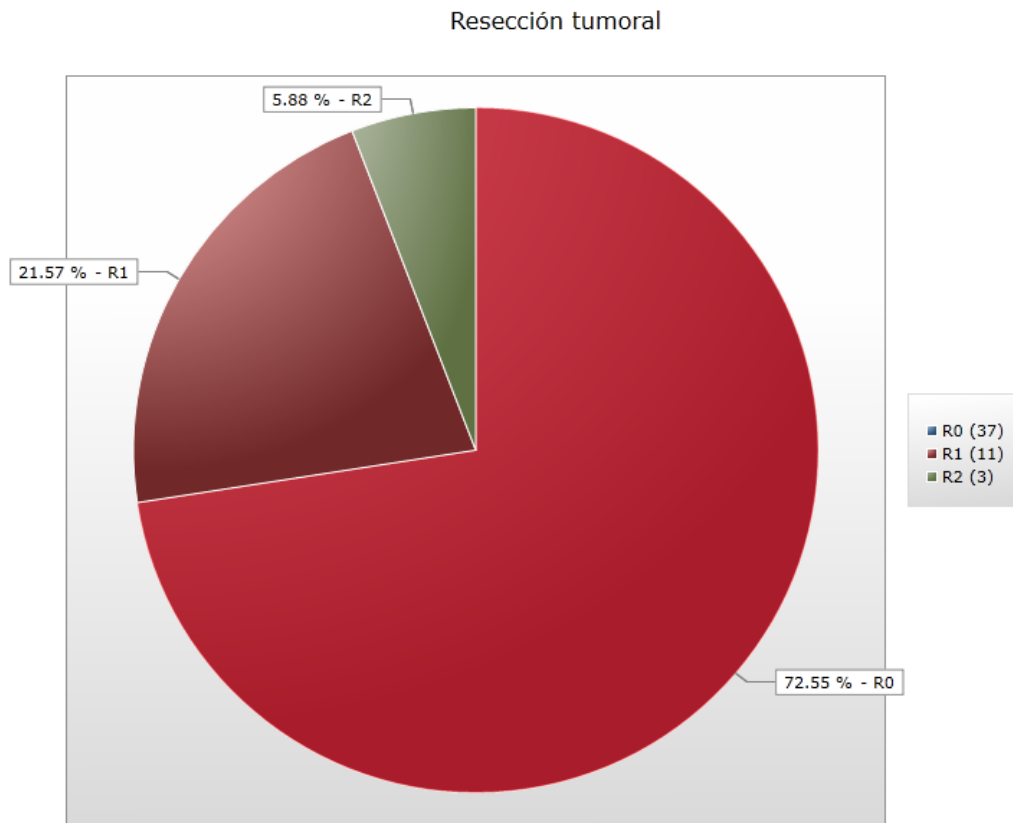
**Gráfico N°16. Curva de supervivencia libre de enfermedad según localización tumoral. Adenocarcinoma gástrico operable. HEDRCG. Enero 2011 diciembre 2015.**



**Gráfico N° 17: Distribución por estadíos. Adenocarcinoma gástrico operable.  
HEDRCG. Enero 2011 a diciembre 2015**



**Gráfico N°16. Distribución nivel de resección tumoral. Adenocarcinoma gástrico. HEDRCG.  
Enero 2011 a diciembre 2015**



**Anexo nº17. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN  
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

Nombre				Nº Exp	
Edad			Sexo	Mujer <input type="checkbox"/>	Hombre <input type="checkbox"/>
Comorbilidades	DM <input type="checkbox"/>	HTA <input type="checkbox"/>	Obesidad <input type="checkbox"/>	ICC <input type="checkbox"/>	CH <input type="checkbox"/>

1ra consulta: _____		<b>Estadaje preoperatorio</b>	ECOG: _____
H. Pylori	Localización:	TAC	Lap Dx
Si	Proximal	Infiltración contigüidad	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
No	Distal	Ascitis	Lavado peritoneal <input type="checkbox"/>
N/E		Ganglios	

Quimioterapia preoperatoria:	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Intervalo preoperatorio
Esquema	Ciplastino+Fluoracilo Leucovorín+Fluoracilo	Inicio: _____ Nº ciclos: _____
Regresión tumoral completa	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	< 4 semanas 4-8 semanas > 8 semanas

Cirugía			Fecha: _____
Procedimiento	Disección ganglionar		Resección
Gastrectomía subtotal	<input type="checkbox"/>	D0	R0
Gastrectomía total	<input type="checkbox"/>	D1	R1
Ascenso gástrico	<input type="checkbox"/>	D2	R2

Estadaje posoperatorio					
Tamaño macroscópico	Infiltración tumoral	Linfáticos afectados	Estadío	Grado de diferenciación	Clasificación de Lauren
0.1-5cm	T0	NX	I II III IV	Bien diferenciado Moderadamente Pobremente	Difuso  Intestinal N/E
5.1-10 cm	Tis	N0			
10.1-15	T1	N1			
>15cm	T2	N2			
N/E	T3	N3			
Irreseccable para curación	T4	Ganglios resecaados:	<15 <input type="checkbox"/>	>15 <input type="checkbox"/>	>25 <input type="checkbox"/>
	si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				

Adyudancia:	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Intervalo preadyudante
Esquema	Ciplastino+Fluoracilo Leucovorín+Fluoracilo	Inicio: _____ Nº ciclos: _____
Radioterapia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	< 4 semanas 4-8 semanas > 8 semanas

Complicaciones					
Hematológicas	<input type="checkbox"/>	Sepsis	<input type="checkbox"/>	Fistulas	<input type="checkbox"/>
Hemorragia	<input type="checkbox"/>	sd posgastrectomía	<input type="checkbox"/>	Fuga	<input type="checkbox"/>

Evolución actual del paciente		
Recurrencia <input type="checkbox"/>	Fallecido <input type="checkbox"/>	Sin enfermedad <input type="checkbox"/>
Fecha: _____	Fecha: _____	Última consulta: _____
Nº: 1 2 3	sitio: Pulmón Hígado Abdomen Otro _____	

