

UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Supervivencia del cáncer gástrico
y
factores que modifican el pronóstico

Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía por
Emilio Casariego Vales

La Coruña, agosto de 2000

UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de la Escuela Universitaria de A Coruña, Area de conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, como Director,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado **“Supervivencia del Cáncer Gástrico y factores que modifican el pronóstico”** realizado por D. Emilio Casariego Vales ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en el Tribunal correspondiente en la Universidad de Santiago de Compostela, lo que firmo para los efectos oportunos en A Coruña, a 30 de agosto de 2000.

Dr. Salvador Pita Fernández

*Para Mari, Paula, Lucía y Carmen
que hacen hermoso lo cotidiano*

Agradecimientos

Una historia es una aventura colectiva. Una historia, como un niño, se desarrolla mejor en un ambiente de sensatez y cariño, ayuda y orientación. Siempre he sido consciente de que esta tesis, esta historia, está confeccionada con dosis extraordinarias de todas ellas que muchas personas me han regalado.

Mis amigos me consideran muy despistado ("virtud" que compartimos los del mismo apellido) cuando no un "desastre humano" sin paliativos. Por eso no puedo escribir una sección de Agradecimientos sin riesgo de cometer numerosas incorrecciones por involuntarios olvidos que siempre están ocasionados por la fragilidad de mi memoria y nunca por la escasez de mi gratitud.

El Dr. Salvador Pita, amigo de muchos años y director de esta tesis, me ofreció su trabajo, orientación y consejo. Es fácil de entender mi gratitud y cariño.

Los Dres Maite Rigueiro, Eugenia García-Rodeja y Ramón Rabuñal son trabajadores infatigables y generosos que recogieron datos, revisaron preparaciones histológicas, corrigieron protocolos, aportaron ideas y, sobre todo, me regalaron (derrocharon en este caso) enormes cantidades de calidad humana. Maite, además, durante meses compartió conmigo la tarea de recorrer municipios y consultar registros. Es, sin duda, una mujer excepcional, siempre dispuesta a darlo todo sin esperar nada a cambio.

La Srta Sonia Pértegas aportó sus sólidos conocimientos en estadística y mucha paciencia conmigo. Sigue asombrándome la capacidad que se esconde detrás de esa sonrisa permanente. Su ayuda en el diseño gráfico ha sido fundamental.

El Sr. José Manuel Castiñeira tiene un enorme mérito. Con mi desorden y mi incapacidad para sangrar párrafos o insertar hipervínculos ha logrado confeccionar un libro estupendo. La Srta. Loli G. Mellado atendió innumerables llamadas de socorro cuando mi ordenador se tragaba partes enteras del texto y siempre las resolvió con buen humor y entusiasmo.

Cuando parecía imposible saber cuál había sido la evolución de muchos enfermos, D. Edelmiro Ulloa nos puso en contacto con sus párrocos. Bastó una mínima explicación del motivo del estudio para que dispusiésemos de la ayuda y cooperación de docenas de sacerdotes de los Obispos de Lugo y de Mondoñedo-Ferrol. A todos ellos he de decirles que sin su colaboración este trabajo hubiese sido imposible.

Los Dres. Alicia Muñoz y Eugenio Morandeira son dos entusiastas que todo lo consiguen. A ellos se debe que el seguimiento de los pacientes sea exhaustivo.

No puedo olvidar a todos los que han participado en el diagnóstico, tratamiento y cuidado de los pacientes incluidos en este estudio. Su trabajo ha sido excelente y los resultados están a la vista en estas páginas.

Los Dres. María José López, Juan Corredoira y Pepe Varela son mis compañeros de trabajo y son mis amigos. Desde hace muchos años con ellos comparto y disfruto de mi trabajo y también una parte importante de todo lo demás. Sin duda es un placer y un honor. Dentro de estas páginas espero haber dejado su energía, buen juicio y generosa amistad.

Todas las historias tienen algo fundamental que no se ve; una cocinilla o rebotica que consigue que todo funcione. Dori, Pepiño, Pili, Manel (Intendencia Legionaria) y Pablo lo han conseguido y también se han convertido en serios candidatos a la santidad por su cariño y paciencia.

He tenido la suerte de aprender los rudimentos de mi oficio con mi tío Ramón. El Dr. Ramón Lamas posee un juicio clínico sabio y una soberbia capacidad de enseñanza sin los cuales no sería el médico que soy.

Mis padres son Loli y Emilio. Desde niño siempre me sentí justamente orgulloso de mis padres, ejemplo de cariño a sus hijos y constancia en el trabajo. Han pasado los años, también muchos problemas, y el orgullo sigue creciendo junto con mi respeto, admiración y amor. Mis hermanos son Dolores, Pablo y Pedro, cómplices y amigos desde niño, "siempre están ahí". De esta familia, que crece feliz, es la responsabilidad de que este libro se iniciase.

Mari, mi esposa, y Paula, Lucía y Carmen, mis hijas, han sido las "sufridoras directas" de este inacabable estudio. Reconozco que en la pelea entre vida familiar y este trabajo han perdido casi siempre. Si cariño es paciencia y entrega, ellas lo han ofrecido a raudales. Sin su ternura, comprensión y ayuda, estas páginas y yo hubiésemos naufragado.

Indice

Introducción	13
1. Aspectos epidemiológicos	14
2. Aspectos actuales de presentación clínica	21
3. El tratamiento	28
4. Factores pronóstico	30
5. Nuevas herramientas para establecer el pronóstico	34
Justificación del Estudio	40
Objetivos	43
Pacientes y Métodos	45
1. Diseño general	46
2. Centros participantes en el estudio	47
3. Localización de los casos posibles	47
4. Criterios de selección de los casos	48
5. Criterios de exclusión de los casos	48
6. Protocolo de estudio	49
7. Definición de variables	50
7.1. <i>Datos administrativos</i>	50
7.2. <i>Datos clínicos</i>	51
7.3. <i>Datos terapéuticos</i>	55
7.4. <i>Datos de seguimiento</i>	57
7.5. <i>Datos histológicos</i>	58
8. Sistemas utilizados para establecer el tiempo de supervivencia	60
8.1. <i>Historia clínica</i>	60
8.2. <i>Otros registros</i>	60
8.3. <i>Otros registros: segunda valoración</i>	61
8.4. <i>Registros de la Conselleria de Sanidade</i>	62
8.5. <i>Localización de los últimos pacientes</i>	62
9. Resumen del cronograma del estudio	62
9.1. <i>Período de entrada de pacientes</i>	62
9.2. <i>Fecha de cierre del estudio</i>	63
9.3. <i>Fecha de nacimiento</i>	63
9.4. <i>Fecha de los primeros síntomas</i>	63
9.5. <i>Fecha de diagnóstico</i>	63

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

9.6. <i>Fecha de cirugía</i>	63
9.7. <i>Fecha de fallecimiento</i>	63
9.8. <i>Fecha de cierre del estudio</i>	63
9.9. <i>Fecha de finalización de la búsqueda de datos</i>	63
9.10. <i>Edad</i>	63
9.11. <i>Demora diagnóstica</i>	63
9.12. <i>Retrasos quirúrgico</i>	63
9.13. <i>Supervivencia</i>	64
10. Recogida y procesamiento de datos	64
11. Análisis estadístico	64
11.1. <i>Análisis descriptivo</i>	64
11.2. <i>Análisis univariado de supervivencia</i>	65
11.3. <i>Análisis multivariante de supervivencia</i>	66
11.4. <i>Valoración de las capacidades predictivas del modelo de Weibull en pacientes concretos</i>	70
11.5. <i>Valoración de la relevancia los Percentiles Relativos</i>	70
11.6. <i>Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico</i>	71
11.7. <i>Paquetes estadísticos</i>	74
Resultados	75
1. Características generales de la serie	77
1.1. <i>Características sociodemográficas</i>	77
1.2. <i>Estudio de la demora diagnóstica</i>	79
1.3. <i>Análisis de las características del tumor</i>	81
1.4. <i>Características según la clasificación TNM</i>	83
1.5. <i>Características de los pacientes con metástasis</i>	86
1.6. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	88
2. Análisis de supervivencia para las diferentes variables de interés clínico	92
2.1. <i>Estudio global de supervivencia</i>	92
2.2. <i>Análisis de supervivencia según el año de diagnóstico</i>	95
2.3. <i>Análisis de supervivencia según el sexo y la edad</i>	97
2.4. <i>Análisis de supervivencia según el lugar de residencia</i>	101

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

2.5. <i>Análisis de supervivencia según la demora diagnóstica</i>	102
2.6. <i>Análisis de supervivencia según la localización del tumor dentro del estómago</i>	103
2.7. <i>Análisis de supervivencia según el grado de extensión del tumor primario (apartado T de la clasificación TNM)</i>	105
2.8. <i>Análisis de supervivencia según el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (apartado N de la clasificación TNM)</i>	107
2.9. <i>Análisis según la existencia o no de metástasis a distancia (apartado M de la clasificación TNM)</i>	108
2.10. <i>Supervivencia según la clasificación TNM</i>	111
2.11. <i>Supervivencia según el tamaño del tumor primitivo</i>	112
2.12. <i>Supervivencia en relación con los diferentes tipos histológicos de la clasificación de Laurén</i>	113
2.13. <i>Supervivencia según el tipo de cirugía</i>	116
2.14. <i>Supervivencia según el estado final (infiltrados o no) de los bordes de la pieza quirúrgica</i>	120
2.15. <i>Resumen del análisis univariante</i>	122
2.16. <i>Características generales de los pacientes que han sobrevivido cinco o más años</i>	123
3. Estudio multivariante de supervivencia. Análisis de riesgos proporcionales de Cox	127
3.1. <i>Selección de las variables candidato</i>	127
3.2. <i>Modelo final</i>	127
4. Estudio multivariante de supervivencia. Propuesta para el uso de la función de Weibull	129
4.1. <i>Posibilidades de uso de la función de Weibull</i>	129
4.2. <i>Selección de variables</i>	132
4.3. <i>Modelo final</i>	132
4.4. <i>Comparación entre los análisis de Cox y Weibull</i>	133
4.5. <i>Gráficos estimativos de la probabilidad de supervivencia para pacientes concretos</i>	134
4.6. <i>Importancia del percentil relativo</i>	142

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

5. Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico	148
5.1. <i>Constitución del set de derivación</i>	148
5.2. <i>Constitución del set de validación</i>	149
5.3. <i>Características de los pacientes de ambos sets</i>	149
5.4. <i>Construcción de un sistema de puntuación en el set de derivación.</i>	151
Discusión	165
1. Con respecto a las características generales de la serie	166
1.a. <i>Aspectos sociodemográficos</i>	166
1.b. <i>Demora diagnóstica</i>	167
1.c. <i>Localización del tumor</i>	169
1.d. <i>Tipo histológico</i>	170
1.e. <i>Clasificación TNM</i>	170
1.f. <i>Localizaciones metastásicas</i>	172
1.g. <i>Actitudes y procedimientos quirúrgicos</i>	173
2. Análisis de supervivencia para diferentes variables de interés clínico	177
2.1. <i>Análisis global de supervivencia</i>	178
2.2. <i>Análisis de supervivencia según el año de diagnóstico</i>	179
2.3. <i>Análisis de supervivencia según la edad</i>	180
2.4. <i>Análisis de supervivencia según el sexo y diferentes variables sociodemográficas</i>	181
2.5. <i>Análisis de supervivencia según la demora diagnóstica</i>	181
2.6. <i>Análisis de supervivencia según la localización del tumor dentro del estómago</i>	182
2.7. <i>Análisis de supervivencia según la clasificación TNM y sus diferentes apartados</i>	183
2.8. <i>Análisis de supervivencia según el tamaño del tumor primitivo</i>	186
2.9. <i>Análisis de supervivencia según el tipo histológico de Laurén</i>	186
2.10. <i>Análisis de supervivencia según el tipo de cirugía</i>	187
2.11. <i>Análisis de supervivencia según el estado microscópico de los bordes</i>	190
2.12. <i>Estudio de los pacientes que han sobrevivido 5 o más años</i>	191
3. Con respecto al análisis de riesgos proporcionales de Cox	192

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

4. Con respecto a la propuesta para el uso de la función de Weibull.....	196
4.1. <i>¿Es necesario un nuevo modelo pronóstico?</i>	196
4.2. <i>¿Puede la función de Weibull servir para la construcción de ese sistema predictivo?</i>	197
4.3. <i>Comparación con el método de riesgos proporcionales de Cox</i>	198
4.4. <i>Cómo utilizar la función de Weibull para estimar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico</i>	199
5. Limitaciones del estudio	205
Conclusiones	210
Bibliografía	212

Introducción

En los últimos años el cáncer gástrico ha sido objeto de múltiples estudios, realizados desde perspectivas muy dispares, que abarcan todo el espectro de la investigación oncológica. Los resultados han sido notables y, por primera vez, es posible ofrecer visiones reales de la génesis del tumor. Estos avances coexisten con una larga lista de interrogantes. Los llamativos cambios de incidencia, la importancia de la dieta, el papel de un germen en el desarrollo del tumor y sus diferentes presentaciones, el papel de los oncogenes y de los genes supresores del tumor, las estrategias terapéuticas innovadoras o los intentos de establecer pronósticos individualizados y realistas son algunos de los aspectos más relevantes que convierten a esta enfermedad en un punto de especial atención tanto para investigadores básicos como clínicos.

1. Aspectos epidemiológicos

En líneas generales se da por aceptado que el cáncer gástrico ha reducido su incidencia¹⁻⁶. Si en 1930 era la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos de América⁷, tres décadas más tarde ocupaba el sexto lugar⁸. Sin duda, este ha sido el cambio más llamativo en la epidemiología del cáncer en este país⁹. En el mismo período, a escala mundial, el cáncer gástrico seguía liderando las muertes relacionadas con neoplasias¹⁰. Solamente en los últimos años el cáncer de pulmón se ha convertido en el líder de esta clasificación^{11,12}. En la actualidad se puede decir que el cáncer de estómago sigue siendo un problema común en los países menos desarrollados, fundamentalmente entre sus segmentos de población más desfavorecidos y, a la vez, un problema cada vez menos frecuente en las naciones más industrializadas¹³⁻¹⁵. Si bien algunos estudios han apuntado que esta reducción podría ser un efecto de la mayor capacidad diagnóstica y de la mejor clasificación de las neoplasias abdominales¹⁶, se acepta que la disminución de la incidencia del cáncer gástrico es real y no un artefacto de medición.

En la España actual el cáncer es la segunda causa de mortalidad, sólo superada por enfermedades del aparato circulatorio¹⁷. Hasta 1974 el cáncer gástrico fue en nuestro país la primera causa de muerte¹⁸. Desde entonces

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

se ha producido una modificación importante (Figuras 1 y 2). En la actualidad los tumores asociados con el consumo de cigarrillos y alcohol en varones y el cáncer de mama en las mujeres son los de mayor incidencia¹⁷.

FIGURA 1 Evolución temporal de la mortalidad por diferentes localizaciones tumorales en hombres. Tasas ajustadas con la población estándar europea. España 1951 - 1989

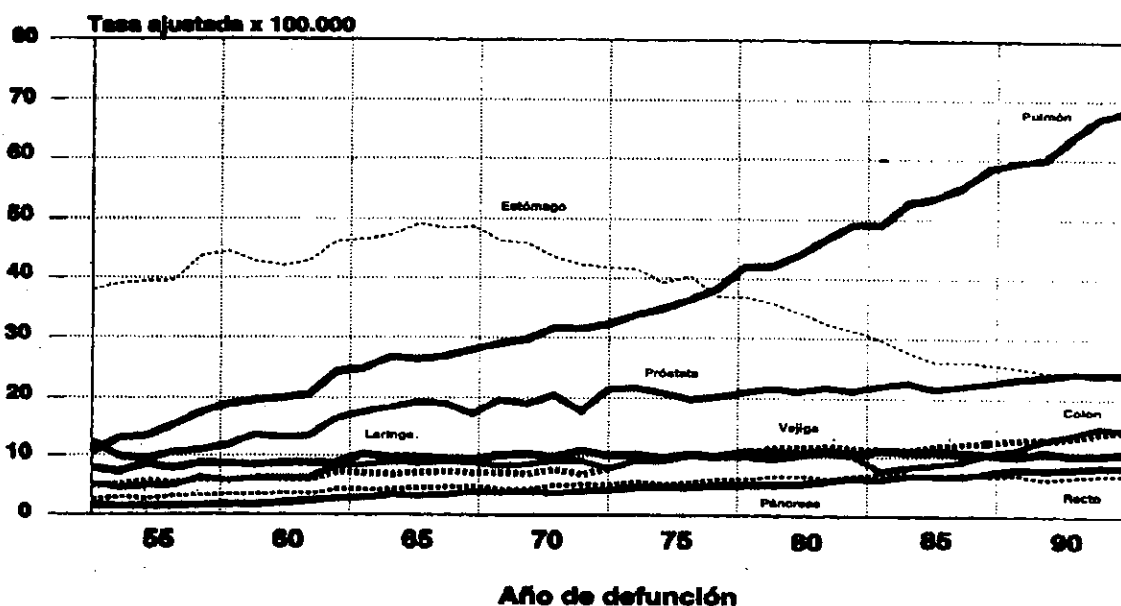
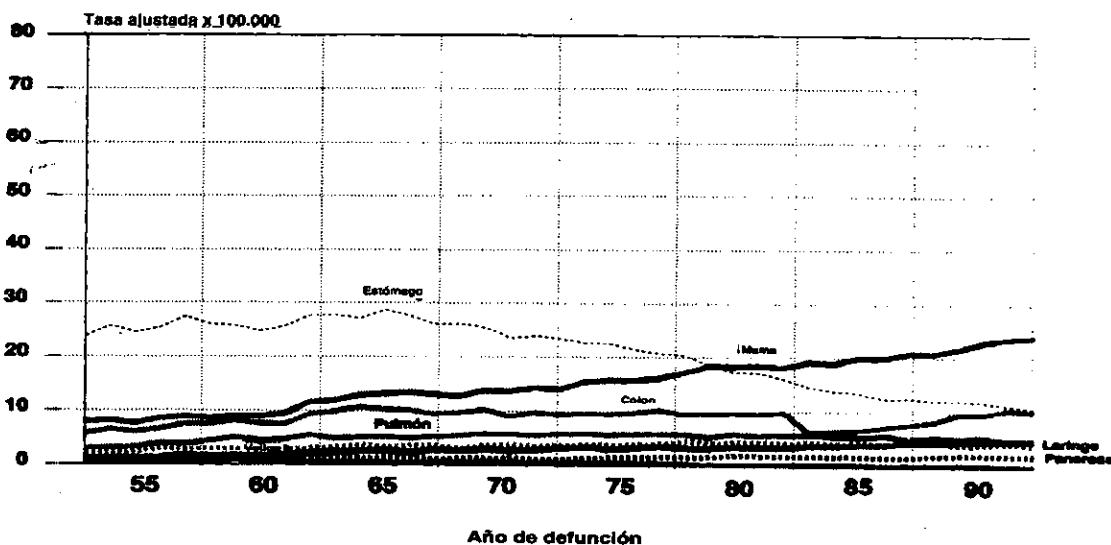


FIGURA 1 Evolución temporal de la mortalidad por diferentes localizaciones tumorales en mujeres. Tasas ajustadas con la población estándar europea. España 1951 - 1989



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Por otra parte, la distribución del cáncer gástrico no es homogénea dentro de cada país. En USA su tasa de incidencia varía hasta 4 o 5 veces dependiendo del área geográfica o del grupo étnico estudiado¹⁹. En España se reproducen estas variaciones. Así es llamativa la mortalidad en la Comunidad Autónoma de Castilla - León donde, para ambos sexos, las tasas se encuentran entre las más altas de Europa²⁰.

En Galicia desde 1980, la tasa de mortalidad por cáncer gástrico se reduce de forma lenta y constante^{21,22}. Según la última información disponible, en 1997, era la 9ª causa de muerte con una tasa de 22.5/100.000 y la segunda comunidad más afectada después de Castilla - León (tasa 30.2/100.000). Ambas cifras son todavía muy lejanas a la tasa nacional (16.4/100.000), donde es la 10ª causa de muerte²³.

Curiosamente, tanto en USA como en países de la Europa occidental, la reducción global de incidencia del cáncer de estómago convive con un rápido incremento de los tumores localizados en el cardias²⁴⁻³¹. De forma paralela, la incidencia del cáncer gástrico en localizaciones diferentes al cardias continúa disminuyendo, si bien de forma muy lenta. La coincidencia de ambos hechos también se ha apreciado en Galicia^{32,33}. Las razones de este rápido incremento de los tumores de cardias siguen siendo desconocidas. Sin embargo es de interés señalar dos hallazgos coincidentes. En primer lugar, se ha observado un incremento similar y paralelo de los adenocarcinomas del esófago distal y de la unión gastroesofágica³⁴⁻³⁶. En segundo lugar los incrementos más elevados se registran en varones de raza blanca pertenecientes a clases de nivel socioeconómico elevado³⁴. Desde el punto de vista clínico todo ello sugiere que ambas localizaciones representan, de hecho, dos entidades clínicas distintas^{37,38}.

También a nivel microscópico se registran cambios profundos. Laurén dividió los cánceres gástricos en dos tipos histológicos principales: intestinal y difuso³⁹. Ambos tipos difieren en su morfología, en sus características epidemiológicas y también en su histogénesis. Los carcinomas de tipo difuso a menudo provienen de una mucosa de aspecto

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

normal, en contraste con los carcinomas intestinales, que son el estado final de un proceso largo y secuencial que comienza como gastritis crónica y metaplasia intestinal⁴⁰⁻⁴³. Existen múltiples observaciones que sugieren que factores genéticos juegan un papel importante, aunque no únicos, en el desarrollo del tipo difuso⁴⁴⁻⁴⁷. Por el contrario, el tipo intestinal se asocia fuertemente a factores ambientales y su naturaleza parece epidémica^{41-43,48-50}. Las células de cáncer gástrico de tipo intestinal y de tipo difuso expresan diferentes receptores de apoptosis SC-1, Fas y la proteína p53⁵¹. Todos ellos son marcadores de diferenciación fenotípica. Estos datos, junto a otros sobre oncogenes o sobre genes supresores tumorales^{52,53}, sugieren que ambos tipos histológicos no sólo difieren en morfología, patrón de crecimiento⁵⁴ o factores de riesgo, sino que también tienen diferentes caminos moleculares.

Estudios realizados en diferentes países señalan que la caída de la incidencia del cáncer gástrico es atribuible a la disminución del número de casos del tipo intestinal^{50,55,56}, aunque este hecho no siempre ha sido confirmado⁵⁷. Puesto que existe una disminución de la incidencia a expensas, fundamentalmente, de una localización y de un determinado tipo histológico, es lógico pensar que ambos hechos podrían estar relacionados. Aunque sobre este hecho existen pocas referencias, los datos disponibles sugieren que las causas subyacentes son independientes, aunque pudiesen existir múltiples variables que se modifican de forma simultánea^{58,59}. Por lo tanto los datos actuales sugieren que el cáncer gástrico es un proceso complejo y heterogéneo que engloba, al menos, a dos formas biológicas diferentes^{60,61}.

Ante un problema tan fragmentado, es lógico pensar que los factores etiológicos que los desencadenan han de ser numerosos. Su frecuencia relativa y las asociaciones o cambios no deben de ser ajenos a las profundas modificaciones ya comentadas y que han hecho del cáncer gástrico un problema en permanente transición⁶².

La importancia de la dieta se ha analizado en múltiples estudios y, a pesar de las limitaciones y dificultades de valoración⁶³, se han obtenido

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

resultados razonablemente consistentes para diferentes factores. Así, los resultados globales de distintos estudios caso - control sugieren que los compuestos N-nitroso incrementan el riesgo de cáncer de estómago⁶⁴⁻⁷⁰. Sin embargo, retirar los nitritos de la dieta puede no ser conveniente, dadas las evidencias que existen sobre el papel defensivo que tienen estos compuestos ante patógenos gastrointestinales⁷¹.

Uno de los hallazgos más consistentes entre dieta y cáncer gástrico es su relación inversa con el consumo de frutas y/o vegetales⁷²⁻⁷⁷. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible identificar los nutrientes específicos que poseen efecto protector^{78,79}. También múltiples estudios han asociado cáncer gástrico e ingesta excesiva de sal^{67,80-82}. Incluso se ha sugerido que gran parte de la reciente reducción de tasas puede atribuirse a la reducción en el consumo de sal⁶³. Sin embargo, y a pesar de existir estudios en ratas que apoyan esta posibilidad⁸³, su relevancia sigue siendo controvertida^{68,84}.

El consumo de alcohol y tabaco han demostrado ser factores de riesgo para el cáncer de cardias^{85,86} y también, de forma muy especial, para tumores distales⁸⁷⁻⁸⁹. El número de estudios sobre los productos capaces de modificar el desarrollo de un cáncer de estómago es amplísimo, incluyendo los productos más heterogéneos e insospechados (por ejemplo ajo⁹⁰ o té verde⁸⁹), sin que sus resultados aporten más información.

Otros factores también pueden tener influencia en el desarrollo de cáncer gástrico; así entre los efectos del estilo de vida, se ha relacionado obesidad y cáncer de cardias⁸⁶. Por el contrario, los estudios buscando asociaciones con diferentes profesiones (mineros⁹¹, pescadores⁹², empleados de fundiciones⁹³ o de profesiones expuestas a polvo⁹⁴) o exposiciones (asbesto⁹⁵, virus de Epstein-Barr⁹⁶, o antihistamínicos⁹⁷) no han aportado resultados convincentes o concluyentes. La historia familiar está asociada con un incremento del riesgo de cáncer gástrico. Esta agregación puede reflejar tanto una base genética común como compartir factores de riesgo ambientales⁹⁸. Aunque se han sugerido otros factores de

riesgo como radioterapia⁹⁹, anemia perniciosa¹⁰⁰ o pólipos adenomatosos del estómago¹⁰¹, es improbable que, de existir la asociación, suponga algo más que un incremento muy pequeño del riesgo.

Cada vez existen más pruebas que relacionan la infección persistente por *Helicobacter pylori* con el desarrollo de cáncer gástrico. *Helicobacter pylori* está presente en el 50% de la población mundial y los sujetos infectados tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer en los tercios medio o distal del estómago¹⁰²⁻¹⁰⁵. El riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico proviene de los cambios histológicos y funcionales que la infección provoca^{106,107}. La infección por *Helicobacter pylori* induce la infiltración de la mucosa gástrica por macrófagos y polimorfonucleares pero, paradójicamente, no siempre una respuesta intensa logra “clarear” la infección y la consecuencia es la inflamación crónica con sus efectos secundarios sobre el paciente. En la mayoría de los casos la inflamación está confinada a la mucosa antral y se acompaña de una atrofia mínima. Estos sujetos tienen un riesgo incrementado de desarrollar úlcera duodenal, pero el de desarrollar cáncer gástrico es mínimo¹⁰⁸. En otros sujetos, la inflamación afecta la región corporal del estómago en un grado similar o mayor que el apreciado en la región antral. Esta pangastritis se acompaña generalmente de diferentes grados de atrofia, alteración de la función ácido-secretora, y de un riesgo elevado de desarrollar cáncer de estómago^{109,110}. La infección por *Helicobacter pylori* se ha relacionado con los dos tipos histológicos de Laurén¹⁰²⁻¹⁰⁴. En el caso del tipo intestinal, la inflamación está implicada en la histogénesis de metaplasia intestinal y en la acumulación de radicales libres tóxicos^{108,111}. Estos mediadores provocan un intenso stress oxidativo en las células de vecindad que, normalmente, se neutraliza con antioxidantes naturales como la vitamina C. Sin embargo, los niveles de antioxidantes están disminuidos en los jugos gástricos durante la infección por los motivos ya señalados. El elevado nivel de oxidantes puede cambiar muchos procesos del epitelio gástrico y tener efectos dañinos sobre el DNA. Se cree que las mutaciones puntuales sobre el DNA que distorsionan la expresión y la función de los genes que inhiben el crecimiento celular (por ejemplo p53), contribuyen al

desarrollo del cáncer gástrico¹¹²⁻¹¹⁴. Ante la diversidad de respuestas ante la infección, se ha analizado el papel de las diferentes cepas del germen. Si bien se ha sugerido que las cepas CagA del *Helicobacter pylori* se asocian a un mayor riesgo de cáncer de tipo intestinal y localización distal¹¹⁵, este tema sigue siendo controvertido¹¹⁶.

Mientras la patogénesis del carcinoma de tipo difuso sigue siendo un problema poco comprendido, el proceso que lleva a un carcinoma de tipo intestinal se reconoce como una secuencia de cambios histopatológicos determinada por múltiples factores. Si duda, las diferentes posibilidades tras la infección por *Helicobacter pylori* derivan de una intrincada relación entre el paciente y los factores bacterianos, modificados por la susceptibilidad genética del huésped y la exposición ambiental a muchos otros posibles carcinógenos, como determinados componentes de la dieta¹¹². A pesar del papel importante que juega la infección, la hipótesis más extendida es que por si sola es insuficiente para iniciar el desarrollo del tumor¹¹⁷. Sin embargo, los estudios de familiares de pacientes con cáncer gástrico han puesto de manifiesto una tasa elevada tanto de infección por *Helicobacter pylori*^{109,118}, como de lesiones gástricas precancerosas¹¹⁹. Por ello, para algunos autores no existe componente genético, más bien la infección por *Helicobacter pylori* es suficiente para explicar aspectos llamados "hereditarios"¹²⁰.

En resumen, el cáncer gástrico, como lo entendemos hoy en día, no es una entidad única sino un conjunto de procesos diferentes. De entre estos, las formas epidémicas, presentes en el último siglo, están disminuyendo rápidamente en Europa, al tiempo que aumentan los casos de otros subgrupos de características menos conocidas. En la actualidad se ha identificado uno de los pilares de la enfermedad, el *Helicobacter pylori*, infección curable y potencialmente prevenible. En los próximos años será posible aclarar las distintas vías moleculares que intervienen en el desarrollo de los distintos procesos. Los nuevos conocimientos deben permitir desenmarañar el enorme puzzle que forma la etiopatogenia de esta enfermedad y, sin duda, se convertirá en el modelo de estudio de otras enfermedades crónicas.

2. Aspectos actuales de presentación clínica

Aunque el cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea y en permanente evolución, la percepción de los médicos en Europa y U.S.A. es que sus características de presentación clínica han permanecido relativamente constantes a lo largo de las últimas décadas^{31,121-126}. Los aspectos que, hoy en día, tienen mayor interés práctico, son: el retraso diagnóstico, las características de presentación y el estadiaje de la enfermedad.

En España, en los últimos 25 años, han coincidido dos circunstancias de interés. En primer lugar, los avances técnicos en los métodos diagnósticos y terapéuticos han sido importantes. Por otra parte, en nuestro país, una asistencia sanitaria universal y de calidad ha permitido acercar a toda la población los medios más sofisticados. Estos hechos la convierten en una zona de estudio de notable interés, no sólo para determinar las características de la enfermedad, sino también para conocer el impacto de las nuevas tecnologías en el manejo clínico de la enfermedad.

Existe un acuerdo unánime en que los pacientes con cáncer gástrico se benefician de un diagnóstico precoz, puesto que la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico se correlaciona estrechamente con el pronóstico¹²⁷. Es importante tener en cuenta que el concepto *diagnóstico precoz* puede incluir dos situaciones muy diferentes: a) Una extensión limitada del tumor en el momento del diagnóstico; b) un corto intervalo de tiempo entre el inicio de la clínica de la enfermedad y el diagnóstico. El clínico habitualmente utiliza este último por ser el tiempo que puede medir con facilidad, denominándolo demora o retraso diagnóstico¹²⁸. Por este motivo se han realizado una gran cantidad de estudios valorando la importancia clínica de este período de tiempo. La mayoría de estudios se han realizado de forma retrospectiva, en distintos países de cultura occidental^{31,122,123,129-137}, en España^{128,138} y en Galicia¹³⁹⁻¹⁴². Todos ellos coinciden en señalar una elevada demora diagnóstica, con medias de retraso entre 4 y 6 meses y medianas en el entorno de 3. Sin

embargo la información de la historia médicas puede ser imprecisa. Un estudio realizado en nuestro país¹⁴³ reveló la existencia de discrepancias entre la información contenida en las historias médicas y las respuestas de los pacientes a una encuesta estructurada. Sorprendentemente, el tiempo recogido en los registros podría infraestimar en 2.2 meses el intervalo real entre el primer síntoma y el diagnóstico. Otros estudios prospectivos, realizados con encuestas en el momento del diagnóstico, recogieron tiempos similares a los apreciados en estudios retrospectivos^{126,144,145}. Cuando se analizaron los componentes del retraso, dos estudios realizados en Gran Bretaña pusieron de manifiesto que sólo el 25-30% de este tiempo era atribuible al paciente y que el resto debía de atribuirse al sistema sanitario^{144,145}. Sin embargo, a pesar de lo alarmante que pueda resultar, mayor demora diagnóstica no siempre significa mayor extensión de la enfermedad y peor pronóstico¹⁴⁶. Martin et al.¹⁴⁵ no encontraron relación entre demora y estadio del tumor al diagnóstico e, incluso, algún estudio apreció una supervivencia ligeramente superior en los pacientes con mayor tiempo de síntomas^{137,146-148}. En realidad, el tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico no “mide” la extensión de la enfermedad. Las características biológicas del tumor, la resistencia del huésped y la interacción entre huésped y tumor explican mejor su crecimiento y tienen mayor importancia pronóstico que la duración de la enfermedad en su periodo sintomático¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Por lo tanto “detección precoz” es un concepto relacionado con el estadio de la enfermedad y no con la duración de los síntomas¹⁵².

El cáncer gástrico afecta de forma predominante a varones en la sexta o séptima década de su vida, aunque puede afectar a adultos de cualquier edad¹⁵³⁻¹⁵⁵. Este hecho modifica sus características de presentación. Con el incremento de la edad existe un mayor predominio de varones, de tumores del tercio distal, de tamaños más pequeños, de mayor grado de diferenciación y con menor capacidad infiltrativa pero con mayor invasión vascular^{153,155}. Por el contrario los pacientes de edad inferior a 40 años, muestran con mayor frecuencia tumores indiferenciados, de mayor tamaño y de crecimiento de tipo infiltrativo^{155,156}. Estas diferencias pueden ser

importantes a la hora de plantear tratamientos quirúrgicos¹⁵³ o de ajustar un tratamiento quimioterápico¹⁵⁷.

A la hora de valorar la supervivencia de las series de diferentes países, no podemos olvidar que los pacientes de estudios provenientes de Japón son, en promedio, de 5 a 10 años más jóvenes^{158,159}. Si bien existen algunas dudas sobre si los tumores en pacientes japoneses y europeos son la misma entidad biológica¹⁶⁰, la explicación más pausable es que las diferencias pudieran ser el efecto de los programas intensivos de detección primaria^{153,161,162}.

Desde el punto de vista clínico, en la mayoría de los pacientes los síntomas son vagos e imprecisos^{72,122,137}, remedan a los de otras muchas patologías¹⁶³, no se correlacionan con la localización del tumor dentro del estómago^{131,164,165} y no permiten diferenciar entre estadios avanzados y precoces¹⁶⁶. Además, la historia previa de úlcera péptica es frecuente (hasta un 25.5%)¹⁶⁷, la exploración física es rigurosamente normal en más de la mitad de los pacientes¹³⁹ y, en ocasiones, el primer síntoma es una hemorragia digestiva inesperada¹⁶⁸. Todas estas circunstancias pueden dificultar el diagnóstico de presunción incluso en pacientes que se podrían considerar de alto riesgo¹⁶⁹. Evidentemente, en grupos donde esta patología es rara, como niños¹²⁹, jóvenes¹⁷⁰ o mujeres embarazadas¹⁷¹, o en casos de presentación atípica¹⁷², el diagnóstico es todavía más difícil. Por ello se esperaba que el uso generalizado de la endoscopia digestiva permitiese realizar diagnósticos más precoces. Sin embargo, en Europa, Holdsteck y Buir¹⁷³ no encontraron ninguna evidencia que indicase que la introducción de la gastroscopia supusiera un incremento de los diagnósticos de carcinoma precoz o un mejor pronóstico. En Japón, la elevada incidencia de cáncer gástrico indujo a realizar un programa de detección masivo y, como resultado, los diagnósticos en fase precoz alcanzan incluso hasta el 63% de los casos¹⁶². Todo esto indica que si bien la gastroscopia como método diagnóstico no mejora el pronóstico, si lo consigue cuando se usa como método de cribaje masivo^{174,175}. En países occidentales, donde la incidencia de cáncer se ha reducido en las últimas décadas, es difícil justificar una campaña tan amplia y agresiva como la puesta en marcha en

Japón¹⁶⁷. Por el contrario, podría ser adecuado realizar una vigilancia estrecha y agresiva a los sujetos encuadrados en grupos de riesgo¹⁶⁷. En esta situación se ha intentado encontrar algún método, rápido y sencillo, que permita identificar a estos pacientes, sin embargo hasta la fecha no ha sido posible identificar un marcador molecular o bioquímico, un cuestionario o un sistema combinado capaz de identificar de forma adecuada a los pacientes de alto riesgo¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer gástrico la preocupación del clínico es determinar, con la mayor precisión posible, la extensión de la enfermedad. Esta evaluación es de importancia crucial por dos motivos: para plantear el mejor tratamiento posible y para establecer el pronóstico¹⁸⁰. Una infra - sobrevaloración de la extensión de la enfermedad puede conllevar la realización de un tratamiento inadecuado, reduciendo las posibilidades de curación o aumentando innecesariamente los riesgos¹⁸¹.

En los últimos años la evaluación preoperatoria de la enfermedad incluye un amplio abanico de posibilidades. En la década de los 70 y principios de los 80 el estudio de extensión se basaba en la ecografía abdominal y en los estudios con contraste. Se ha demostrado que estos métodos son insuficientes para determinar con precisión la operabilidad del tumor^{182,183} y por lo tanto, hoy en día, tienen poca influencia en la decisión terapéutica final¹⁸⁴.

La tomografía computerizada se empleó en los años 80 para detectar los tumores no resecables^{185,186}. Si bien es superior a la radiología convencional en la valoración de la extensión en la pared gástrica¹⁸⁷ y permite determinar la existencia de metástasis a distancia con un alto grado de sensibilidad y especificidad¹⁸⁸, no establece correctamente los estadios T y N de la clasificación TNM y, por lo tanto, no ofrece suficiente información para determinar el grado de resecabilidad^{189,190}.

La utilidad clínica de la ecografía endoscópica se basa en la alta resolución que muestra para diferenciar entre las distintas estructuras de la

pared gástrica ya que esta técnica puede penetrar hasta 6-8 cm en el tumor y en los órganos adyacentes¹⁹¹. Por ello es superior a cualquier otra técnica de imagen para determinar el estadio T (aproximadamente un 92% de concordancia con los hallazgos quirúrgicos)^{192,193}. Su rendimiento es muy alto incluso en aquellos casos de tumores de cardias donde la estenosis impide el paso del endoscopio¹⁹¹. Sin embargo es una técnica altamente dependiente de la experiencia y entrenamiento del investigador lo que implica, en ocasiones, limitaciones a la hora de diferenciar entre tejido tumoral, lesión inflamatoria perilesional e incluso cambios fibrosos¹⁹⁴. La precisión a la hora de establecer la extensión ganglionar es más problemática. La primera cuestión es que la técnica evalúa con dificultad las adenopatías situadas a más de 3 cm del tumor¹⁹⁰. Además esta técnica, como otras, permite detectar ganglios aumentados de tamaño pero no puede diferenciar entre benignos y malignos ni evaluar aquellos invadidos pero no agrandados¹⁹⁵. Por ello el mejor método para establecer la extensión linfática sigue siendo la laparoscopia quirúrgica.

A pesar de todo, en el 20-30% de los casos, existe infradiagnóstico en la extensión de la enfermedad¹⁹⁶. Lo más habitual es no detectar metástasis hepáticas o peritoneales existentes^{190,197}. La laparoscopia, tanto convencional¹⁹⁸ como quirúrgica¹⁹⁹ permite ganar precisión en la clasificación preoperatoria del paciente. Esta última, asociada a ecografía laparoscópica, permite precisar el estadio T, biopsiar ganglios sospechosos pero, sobre todo, es capaz de evaluar fielmente el estadio M²⁰⁰. La existencia de células tumorales libres, exfoliadas del tumor, en la cavidad abdominal, se considera responsable de la diseminación peritoneal y la causa más frecuente de fracaso de la cirugía con intención curativa²⁰¹. La citología del lavado peritoneal añade precisión al estadiaje del paciente y, para algunos autores, debiera incluirse en los estudios habituales, al menos en los casos considerados avanzados ya que reduce el número de laparotomías innecesarias²⁰².

El estadiaje es un método reconocido para describir la extensión anatómica de un tumor y tiene implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas²⁰³. Los sistemas para clasificar el cáncer gástrico están

asociados con dos problemas: (1) han de ser suficientemente simples para conseguir amplia difusión y fácil uso pero también específicos y detallados para evaluar las diferentes opciones terapéuticas y para un minucioso análisis de los resultados y (2) han de ser estables para recoger datos a lo largo de períodos de tiempo prolongados y, a la vez, flexibles para incluir las nuevas propuestas derivadas de los avances que se van produciendo.

En la actualidad existen múltiples métodos para la clasificación del cáncer gástrico, incluyendo la clasificación de Borrmann basada en la apariencia macroscópica²⁰⁴, la denominada WHO basada en los diferentes patrones de crecimiento²⁰⁵ o la más clínica perteneciente a la Japanese Society for Gastric Cancer²⁰⁶. En los países occidentales la clasificación TNM es la que goza de mayor difusión y, recientemente, su 5ª edición se ha considerado mejor indicador del pronóstico que su homónima japonesa²⁰⁷. Este sistema ha sido evaluado en un gran número de pacientes y ha demostrado tanto su facilidad de uso como su capacidad para estimar de forma precisa la probabilidad de supervivencia²⁰⁸⁻²¹⁰. En la Tabla I se recoge la edición de 1987²¹², utilizada en este estudio.

TABLA 1
CLASIFICACION TNM (4ª ED.), 1987

T. Tumor primario

T1 El tumor está limitado a la mucosa o mucosa y submucosa

T2 El tumor invade la "muscularis propia" o subserosa

T3 El tumor penetra la serosa

T4 El tumor invade las estructuras vecinas

N Ganglios linfáticos regionales

N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Afectación de los ganglios linfáticos de 3 cm del tumor primario

N2 Afectación de los ganglios linfáticos si están a más de 3 cm del tumor primario, incluyendo los localizados en las arterias gástrica izquierda, hepática común, esplénica y celíaca

Nota: La afectación de otros ganglios linfáticos intraabdominales se considera metástasis a distancia

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

M Metástasis a distancia

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

Estadíos

Estadío I	Ia	T1	N0	M0
	Ib	T1	N1	M0
Estadío II		T2	N0	M0
		T1	N2	M0
		T2	N1	M0
Estadío III	IIIa	T3	N0	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
	IIIb	T4	N0	M0
		T3	N2	M0
		T4	N1	M0
Estadío IV		T4	N2	M0
		Cualquier T	Cualquier N	M1

Desde el punto de vista clínico, esta clasificación sólo recoge la extensión de la enfermedad al diagnóstico, sin embargo otros hechos, como el tratamiento, tienen influencia sobre el pronóstico. Por este motivo se incluyó la clasificación R, donde R0 significa que no queda tumor residual tras la cirugía, R1 que persiste tumor residual tras la cirugía sólo apreciable microscópicamente y R2 que el tumor residual es visible²¹². El uso conjunto de ambas clasificaciones permite refinar el pronóstico en pacientes concretos y ambos son el “gold standard” actual frente al cual se comparan el resto de los marcadores²¹³. En el futuro cabe esperar la inclusión de nuevos marcadores que permitan establecer mejores pronósticos. De hecho algunas determinaciones moleculares presentaron resultados iniciales muy esperanzadores²¹⁴⁻²¹⁶. Nuevos estudios determinarán su valor real, pues cualquier cambio ha de basarse en pruebas que demuestren que la nueva clasificación aporta información de mayor calidad que la previa, constatada ya entre la 4ª (1987) y la 5ª (1997)²¹⁷.

3. El tratamiento

La cirugía es el principal tratamiento en pacientes con cáncer gástrico. Aunque la primera resección con éxito se efectuó hace más de 100 años, todavía persisten aspectos del manejo quirúrgico que siguen sometidos a debate^{218,219}. Del análisis de todas las series quirúrgicas se desprende que la tasa de resecciones completas del tumor (R0) es claramente dependiente del estadio de la enfermedad²²⁰.

Se denomina cáncer gástrico precoz a la lesión cuya profundidad está limitada a la mucosa o a la mucosa y submucosa, independientemente de la existencia de metástasis linfáticas regionales en el examen histológico²²¹. Por tanto, en este concepto se incluyen los tumores de extensión más limitada y mejor evolución. Sin embargo, dado que el factor pronóstico más importante es la presencia o ausencia de afectación ganglionar, no siempre es fácil establecer de forma preoperatoria el alcance de la enfermedad. Por ello, algunos autores²²² consideran este problema como una enfermedad compuesta; mientras las localizaciones mucosas, seleccionadas por criterios estrictos^{223,224}, se pueden beneficiar de intervenciones terapéuticas limitadas (por ejemplo, la resección endoscópica mucosa²²⁵), las localizaciones submucosas debieran ser tratadas como un tumor parietal. La razón es la relación existente entre afectación submucosa y afectación ganglionar, principal marcador del pronóstico²²⁶.

Para los estadios más avanzados las técnicas quirúrgicas a realizar siguen siendo objeto de una fuerte controversia. En el caso de intervenciones con fines curativos (ausencia de enfermedad residual al finalizar la cirugía, con independencia de la presencia de un margen microscópicamente positivo²²⁷), las discrepancias afectan a las dos posibles actuaciones: a) sobre el estómago; b) sobre las estructuras vecinas²¹⁹. Con respecto a la actuación sobre el estómago, la extensión del tumor y el temor a recidivas loco - regionales llevaron a Lortat-Jacob a proponer, en la década de los 70, su "total de principio"²²⁸. Mientras algunos investigadores apoyaron esta propuesta^{136,229-231}, otros la rechazaban por el incremento de morbi - mortalidad

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

postoperatoria²³²⁻²³⁵, la escasa o nula ganancia en términos de supervivencia^{227,236,237} o los resultados funcionales a largo plazo no satisfactorios^{238,239}. Hoy en día²⁴⁰, la recomendación es practicar gastrectomía total en casos de tumores del fundus o el cuerpo. En casos de afectación distal la gastrectomía subtotal puede realizarse con seguridad si se respetan las reglas habituales: 5-6 cm de margen libre de enfermedad en el remanente gástrico y al menos 2 cm de resección del duodeno proximal. Los cánceres de cardias, dependiendo del grado de extensión, pueden requerir aproximaciones más complejas²⁴¹. A pesar de todo, las tasas de recidiva locales son todavía elevadas²³⁵.

Con respecto a la actitud quirúrgica sobre las estructuras cercanas al estómago, la controversia sobre el valor de la disección ganglionar radical es motivo de un importante debate. En tanto que los cirujanos japoneses señalan que sus mejores tasas de supervivencia se deben a la resección radical, muchos cirujanos occidentales creen que ello sólo refleja diferencias en la prevalencia de los factores pronóstico e inconsistencias en las clasificaciones²⁴². Si bien el papel de la linfadenectomía no ha sido bien establecido, las pruebas a favor de una actitud agresiva o incluso muy agresiva son cada vez mayores^{243,244}, siempre que se realice por un cirujano con experiencia²⁴⁵. Por otra parte, a menudo se realiza una pancreatectomía distal con esplenectomía para facilitar la disección de los ganglios linfáticos situados alrededor de la arteria esplénica. Esta técnica ha mostrado resultados contradictorios en términos de supervivencia^{246,247}. La posición actual considera que esta práctica se asocia a complicaciones severas y no mejora la supervivencia²⁴⁸.

La cirugía con intención curativa es el tratamiento adecuado del cáncer gástrico. Sin embargo no siempre es posible. La pregunta lógica es: ¿debemos operar a los no curables con cirugía? La respuesta es difícil de contestar para pacientes concretos en el momento de la cirugía²⁴⁹, pero, en general, se afirma que la probabilidad de supervivencia es superior en los pacientes en los que se realizó la resección posible, incluso en presencia de enfermedad metastásica^{221,250}.

La relevancia clínica de la quimioterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer gástrico sigue siendo discutible²⁵¹. Nuevamente la diferencia se establece entre el valor que le otorgan los estudios japoneses²⁵² y los estudios realizados en países occidentales²⁵³. Las expectativas de los primeros, los malos resultados de los segundos y las limitaciones metodológicas de ambos limitan la aplicabilidad de estas técnicas en el momento actual^{254,255}. En investigación se encuentran nuevos aspectos del tratamiento coadyuvante. De ellos, el uso de nuevos fármacos²⁵⁶, quizá asociados a anticuerpos monoclonales que los dirijan²⁵⁷ o la utilización de nuevas rutas de administración²⁵⁸ son opciones a utilizar en un futuro cercano. Por otra parte, la radioterapia se ha utilizado como tratamiento coadyuvante o con fines paliativos. En el primero de los casos, la radioterapia intraoperatoria ofrece resultados preliminares prometedores pero se sigue investigando sobre su posible uso²⁵⁹. En los últimos años se ha desarrollado la terapia génica como estrategia antitumoral. Sin embargo, en el cáncer gástrico hacen falta conocimientos fundamentales de la genética molecular del tumor y ensayos clínicos que la avalen²⁶⁰.

En resumen, los resultados de tratamiento del cáncer gástrico han mejorado como consecuencia del relativo incremento de los pacientes que llegan a la cirugía en un estadio precoz de la enfermedad. Los cánceres en estadio avanzado son todavía la forma más frecuente de la enfermedad en Europa y USA y todavía existen discrepancias sobre las técnicas quirúrgicas a utilizar en cada caso. Pese a los avances, a menudo existen recurrencias incluso en los casos en que se ha realizado cirugía con intención curativa. Los tratamientos multidisciplinarios pueden llegar a ser una alternativa para mejorar los resultados del tratamiento en estos casos, puesto que la cirugía sólo contribuye a controlar los tumores localizados.

4. Factores pronóstico

La probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico es muy variable según el país de origen del paciente y el año del

diagnóstico. En la Tabla 2 se recogen algunas series amplias de Corea del Sur, Japón, Europa y USA, donde se pueden apreciar estas diferencias.

TABLA II
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico
según países y año del diagnóstico

AUTOR	PAIS	AÑOS EN ESTUDIO	Nº PACIENTES	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
KIM ²⁶¹	Corea	1981-96	11.946	55.9 %
NAKAJIMA ²⁶²	Japón	1970-79	2.504	54.8 %
NAKAJIMA ²⁶²	Japón	1980-89	2.885	64.5 %
NAKAJIMA ²⁶²	Japón	1990-97	2.046	78.1 %
MEYERS ³¹	USA	1953-84	268	6 %
NIELSEN ²⁶³	Dinamarca	1960-79	779	12 %
FIELDING ²⁰⁸	Gran Bretaña	1960-69	13.175	5.5 %
ADASHEK ¹²²	USA	1966-75	501	10 %
SOREIDE ²⁶⁴	Noruega	1972-77	274	13 %
CRAANEN ³⁰	Holanda	1973-89	302	17 %
CUNINGHAM ²⁶⁵	Escocia	1974-89	328	11 %
LUNDEGAH ¹⁷⁴	Suecia	1975-78	8.000	13 %
MAGUISE ²⁶⁶	España	1981-91	458	23.2 %
DOGLIETTO ²⁶⁷	Italia	1981-95	639	19.2 %
WANEBO ²⁷	USA	1982	10.891	14 %
TAS ²⁶⁸	Turquía	1984-90	328	18 %

En general se aprecia como los países asiáticos obtienen resultados claramente superiores a los recogidos en series occidentales y además los mejoran de forma constante. Las razones de este hecho no parecen justificarse por motivos raciales²⁶⁹, sino por la mayor proporción de pacientes pertenecientes al estadio de mejor pronóstico²¹⁹. Es más, si usamos clasificaciones de estadiaje similares, el pronóstico para pacientes con cánceres gástricos de Japón y Alemania parece ser el mismo²⁷⁰. Otro punto de notable interés es saber a que se llama cáncer gástrico en Japón y en Europa. En 1997, un equipo conjunto de patólogos japoneses, europeos y americanos²⁷¹ puso de manifiesto como los patólogos japoneses a

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

menudo diagnostican como cáncer gástrico lesiones donde los occidentales usarían términos como adenoma o displasia. Con estos datos y usando los criterios occidentales la incidencia de cáncer gástrico en Japón se reduciría entre un 12 y un 20%. Sin duda, estos hallazgos limitan la interpretación de las estadísticas de supervivencia²⁷². Pero, sin olvidar estas cifras, la conclusión es la misma. Las campañas masivas de prevención y la actitud terapéutica más agresiva son las causas principales del mejor pronóstico de los pacientes japoneses^{161,162,243,244}.

Las cifras señaladas, correspondientes a la probabilidad global de supervivencia, no son más que promedios, con poco valor clínico. La realidad es mucho más diversa. Los pacientes japoneses diagnosticados en los estadios más precoces tienen, prácticamente, un 100% de probabilidad de supervivencia a los 5 años²⁶², mientras en los europeos con estadios avanzados la probabilidad se sitúa entre el 0% y el 10%^{208,266,273}.

Con posibilidades tan diversas se han buscado los factores responsables. El conocimiento de los factores pronóstico es de enorme interés en la práctica clínica: en el paciente individual permite mejorar la evaluación del riesgo-beneficio y en la investigación clínica permite seleccionar grupos de pacientes de pronóstico homogéneo para evaluar las diferentes estrategias terapéuticas. En las décadas de los años 70 y 80 se evaluó la significación pronóstica de múltiples variables de manera individual^{227,235,263,274,275}. Sin embargo, en presencia de muchos factores, especialmente cuando están inter - relacionados, este sistema no es capaz de determinar la contribución individual de cada una de ellas al pronóstico. Por lo tanto la información tiene un valor limitado.

El análisis multifactorial, que permite la evaluación conjunta de múltiples variables, es más adecuado. De esta forma se han identificado un número muy importante de determinantes del pronóstico que tienen relevancia clínica²⁷⁶. En conjunto se pueden agrupar en 3 grupos: las referidas al paciente, al tumor o al tratamiento. De todas ellas, la extensión del tumor al diagnóstico es la más determinante²⁷⁷ y probablemente la

responsable de que no mejore la tasa de supervivencia, puesto que la mayoría de los pacientes todavía acuden con estadios avanzados de la enfermedad. Para evaluar la extensión se propusieron clasificaciones macroscópicas (Borrmann, por ejemplo) o histopatológicas (Laurén, por ejemplo), que no demostraron tener, por sí solas, valor pronóstico^{233.278}. El sistema TNM, que valora la extensión de forma simple y objetiva, ha demostrado ser el factor pronóstico más determinante²⁷⁹. Además, las sucesivas clasificaciones, más precisas al valorar la extensión, mejoran la capacidad pronóstica de las previas^{207,217,280}. Dentro de las variables relacionadas con el tumor, la localización del tumor dentro de la cámara gástrica también tiene importancia pronóstica, si bien con menor peso que el grado de extensión^{281,282}. En general los tumores del tercio inferior tienen mejor pronóstico que los situados en el tercio superior^{30,31,278,282}. Por último, el tamaño del tumor aporta resultados muy diversos. Mientras algunos estudios señalan que los tumores de pequeño tamaño tienen el mejor pronóstico^{276,281}, otros lo relacionan con el mayor tamaño^{148,233} e, incluso, otros no lo consideran un factor pronóstico independiente²⁷⁸.

Entre las muchas variables relacionadas con el paciente que modifican el pronóstico, la edad forma parte de casi todos los análisis²⁸¹⁻²⁸³. Por el contrario, hoy en día se acepta que no hay relación entre el retraso diagnóstico y la supervivencia^{142,148,284}. Sin embargo, otras variables como el sexo, el estado inmune o factores socioeconómicos presentan resultados inconsistentes o son hechos todavía no bien estudiados^{266,285,286,287}. Por otra parte, es evidente que el estado clínico previo del paciente es un factor pronóstico importante. Sin embargo su valoración se ha realizado de muy diferentes formas en los muchos estudios que lo incluyen entre sus variables (índice Karnofsky, grado de adelgazamiento, etc) lo que hace difícil evaluar su relevancia^{31,281,285}.

Los estudios sobre el significado pronóstico de variables relacionadas con el tratamiento también obtienen resultados contradictorios. Si bien existe acuerdo en que las cirugías con intención curativa se asocian a un mejor pronóstico que las paliativas^{227,231,245,267,289,290}, persisten las

discrepancias en las indicaciones de las distintas técnicas^{232,248,291,292}, en valorar si los recientes avances quirúrgicos se han traducido en una mayor supervivencia^{136,174,219,293,294,295} o sobre el valor clínico de los tratamientos coadyuvantes²⁵¹. En todo caso es bien conocida la influencia de la destreza y experiencia del cirujano en la supervivencia²⁹⁶.

En los últimos años asistimos a un desarrollo impresionante de nuevas técnicas que pudiesen tener utilidad clínica par evaluar el pronóstico. De entre ellas, algunas determinaciones tanto a nivel tisular (índice DNA²¹⁴, p53²⁹⁷, ciclina E²⁹⁸ fracción en fase S²¹⁴, células NK intratumorales²⁹⁹, CD44²¹⁶ y la amplificación de c-met y c-erb B-2²¹⁵) como séricas (p53³⁰⁰) han demostrado tener valor pronóstico en los primeros estudios que incluían análisis multivariantes. Es pronto sin embargo para conocer su alcance en la clínica diaria. Nuevos y más amplios estudios podrán evaluar su capacidad pronóstica

En resumen, en la actualidad conocemos un número reducido de variables que han demostrado su influencia sobre el pronóstico en múltiples estudios de diferentes países (clasificación TNM, edad, intención y experiencia quirúrgica y localización del tumor). El valor de otras (sexo, tamaño del tumor, las mejoras técnicas con el paso de los años, el valor de la quimioterapia, etc) es desconocido, pues todavía existen inconsistencias entre los distintos análisis, realizados en diferentes países y se desconoce su relevancia. De la combinación de todas ellas, y quizá de otras muchas todavía no conocidas, resultan las diferentes probabilidades de supervivencia que muestran los pacientes.

5. Nuevas herramientas para establecer el pronóstico

En el medio de esta avalancha de información, de los cambios en la presentación clínica y de las múltiples incertidumbres que acompañan a las posibilidades terapéuticas disponibles, médicos y pacientes precisan de un sistema capaz de indicar de forma fiable el pronóstico. Ambos están

interesados en que éste sea lo más individualizado posible por lo cual, el sistema que lo estime, debiera adaptarse a las características del paciente.

En el caso del cáncer gástrico disponemos de un nivel de información muy elevado, en ocasiones contradictorio, pero que es difícil de aplicar en la clínica. El problema es que conocemos muchos de los factores, pero sabemos poco de como actúan conjuntamente. La evaluación simultánea no tiene porque ser similar a la suma de los factores individuales y con esa información es difícil establecer el pronóstico en pacientes concretos³⁰¹. Es como un puzzle de datos a los que hay que dar sentido para una circunstancia concreta.

Los modelos pronóstico son una herramienta más compleja, útil cuando es preciso combinar dos o más variables de un paciente para predecir su futuro³⁰². La clasificación de Dukes³⁰³, la escala de coma de Glasgow³⁰⁴ o el sistema APACHE III³⁰⁵, son ejemplos del uso en la clínica diaria de estas clasificaciones. En el cáncer gástrico el sistema TNM aporta información muy valiosa sobre la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y tiene valor pronóstico²⁷⁹ aunque, lógicamente, no resuelve todos los problemas³⁰⁶. Por otra parte, no tiene en cuenta otros datos de influencia constatada, como edad del paciente, actitud quirúrgica o experiencia del cirujano, por lo que es imprecisa en casos concretos.'

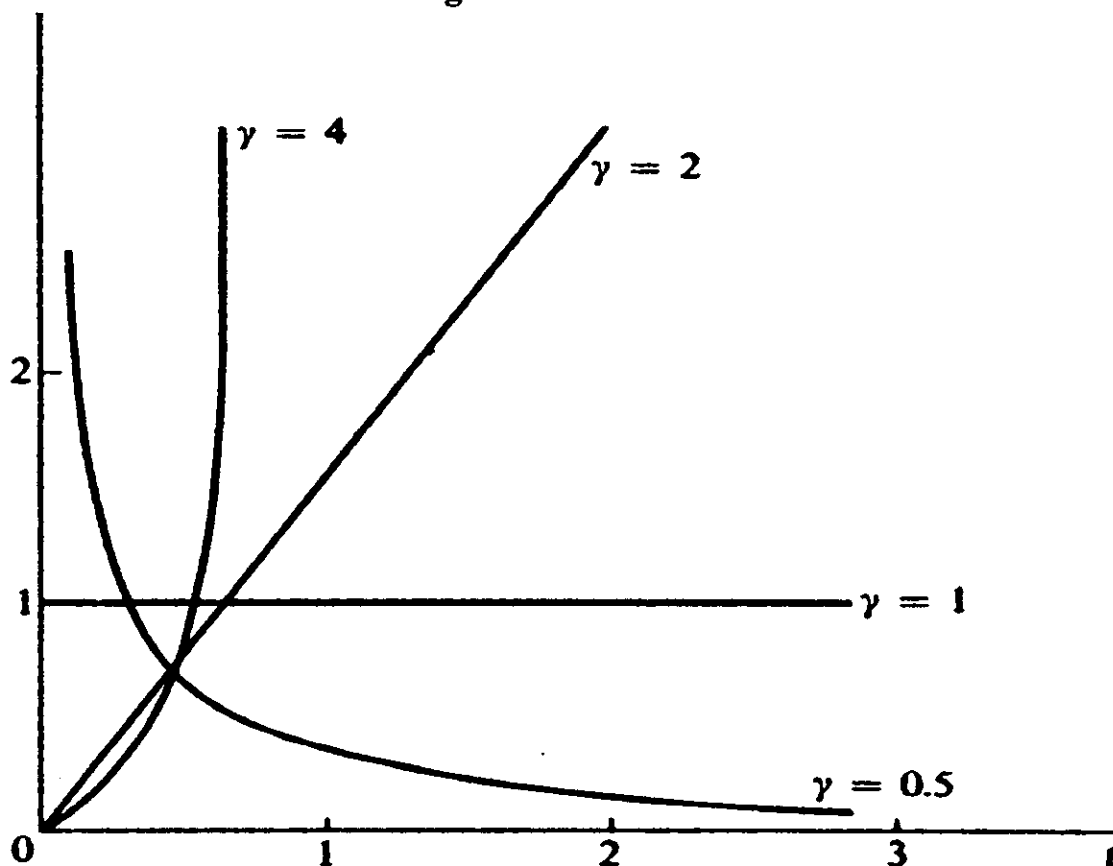
Por todo ello, parece lógico utilizar nuevas herramientas para construir modelos que permitan utilizar de forma simultánea todas las variables y se puedan aplicar a pacientes individuales. Los distintos tipos de análisis paramétricos del período de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico ya se han utilizado en otras ocasiones. Uno de ellos, el exponencial, demostró ser demasiado rígido, no siendo capaz de reproducir la probabilidad de supervivencia para todos los grupos según diferentes pronósticos³⁰⁷. En un segundo estudio, el modelo log-normal se utilizó para comparar el pronóstico establecido para diferentes clasificaciones²⁰⁶. El modelo de Weibull se ha usado, con éxito, para construir un sistema pronóstico en pacientes sometidos a una intervención con intención

curativa³⁰¹. De todos ellos el modelo de Weibull es el que mejor se adapta a los datos del cáncer gástrico.

La distribución de Weibull es un método de análisis paramétrico que asume que el riesgo se modifica con el tiempo. Se caracteriza por dos parámetros, λ y γ . El valor de γ determina la forma de la curva de distribución y el valor de λ determina su escala. Cuando $\gamma = 1$, el riesgo permanece constante a medida que el tiempo se incrementa. La tasa de riesgo se incrementa cuando $\gamma > 1$ y disminuye cuando $\gamma < 1$ a medida que el tiempo aumenta. Así la distribución de Weibull puede modelizar la distribución de supervivencia de una población con riesgo decreciente, creciente o constante³⁰⁸.

FIGURA 3

Funciones de riesgo de la distribución de Weibull



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Ejemplo de riesgo que se incrementa en el tiempo es la supervivencia tras cáncer de pulmón y ejemplo de riesgo que disminuye es la evolución tras una cirugía mayor. La función de supervivencia es

$$S(t) = \exp [- (\lambda t)^\gamma]$$

Y la función de riesgo

$$h(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1}$$

Es importante comprobar que la función de Weibull modeliza correctamente la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico. De ser así, desde el punto de vista clínico, este método tendría múltiples aplicaciones prácticas. Entre ellas, en primer lugar, determinar el modelo o patrón de comportamiento de la mortalidad tras el diagnóstico de cáncer gástrico permite ganar en eficiencia para conocer las variaciones del tiempo de supervivencia de acuerdo con las características de los individuos o de los grupos con diferente pronóstico. Además para conocer el efecto de características individuales, como la edad, en un estudio de cohortes es posible evaluar los cambios del tiempo de supervivencia para diferentes épocas donde, por ejemplo se disponía de menos medios técnicos o los métodos quirúrgicos eran diferentes.

Una segunda aplicación sería conocer la evolución del riesgo de muerte a diferentes momentos del seguimiento y relacionarlo con los hechos que lo modifican. Esta información es útil tanto a nivel clínico como en la planificación de estudios.

Una tercera aplicación sería determinar la proporción de individuos que llegarán a sobrevivir por un largo período de tiempo (en el caso del cáncer gástrico 5 o más años) y establecer sus características. La caracterización de estos pacientes ayudaría a su localización y posterior análisis, lo que, a su vez, ayudará a conocer las claves patogénicas de la

enfermedad. Esto es esencial en un proceso en el que los tratamientos disponibles son de eficacia limitada.

Por último, los sistemas más habituales para conocer el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico son los no paramétricos que incluyen la estimación de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y el cálculo de los riesgos relativos asociados a condiciones específicas (modelo de riesgos proporcionales de Cox). ¿No podrían estos métodos, ya bien conocidos, ofrecer el mismo nivel de información que la alternativa paramétrica? El amplio uso de los modelos semiparamétricos se debe a que las asunciones previas sobre los datos son escasas. Sin embargo, esta facilidad de uso tiene limitaciones.

Los modelos paramétricos imponen condiciones previas de uso más exigentes, pero, si se cumplen, permiten un análisis más preciso y la posibilidad de modelar la evolución de la predicción basada en los múltiples factores de riesgo que pueden coexistir en un paciente dado³⁰⁹.

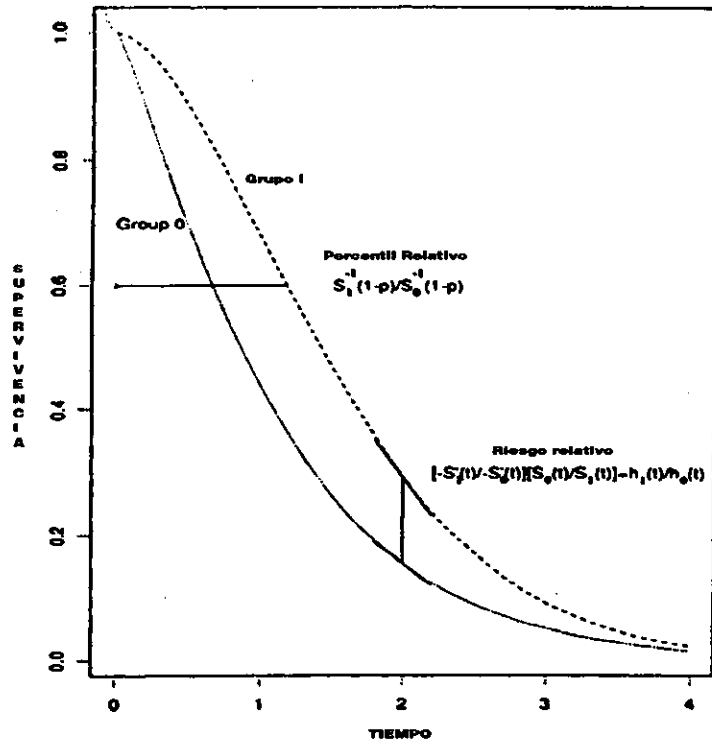
Con respecto al sistema de Kaplan-Meier, el modelo de Weibull permite analizar gráficamente varias variables simultáneamente y tiene mayor poder estadístico³¹⁰.

Cuando se cumplen las condiciones previas, el modelo de Weibull es más eficaz que el modelo de Cox. Este último, al permitir que el riesgo subyacente sea arbitrario, no aporta una estimación eficiente de las funciones de riesgo. La ventaja del modelo de Weibull, que explícitamente especifica la función de riesgo subyacente, es que las inferencias del modelo son más eficientes.

Por otra parte, los modelos semiparamétricos están diseñados para estimar los riesgos relativos asociados a diferentes condiciones y tienen una capacidad muy limitada para realizar inferencias sobre los percentiles relativos (ver Figura 4)

FIGURA 4

Riesgo relativos y percentiles relativos



Riesgo Relativo (comparación vertical en la Figura) es el incremento de riesgo de fallecer asociado a una condición con respecto a la de referencia. Percentil Relativo (comparación horizontal en la gráfica), por otra parte, indica hasta donde una determinada variable incrementa o disminuye el tiempo al cual un determinado porcentaje de enfermos fallecen. Esto hace del Percentil Relativo una herramienta eficiente para comparar grupos. Por tanto, con respecto al modelo de Cox, el modelo de Weibull no sólo ofrece resultados similares en el cálculo del Riesgo Relativo sino que, además, permite un cálculo simple y directo del Percentil Relativo y, sobre todo, el modelo final ofrece mayor capacidad predictiva³¹¹. El modelo completo se puede representar gráficamente y su interpretación es igual a las gráficas del método de Kaplan-Meier.

Justificación del estudio

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

El pronóstico del cáncer gástrico depende de un número muy importante de factores. A pesar de una extensa investigación, sigue sin conocerse como estimar el pronóstico de un paciente concreto de una forma simple y fiable. Las razones son múltiples. En primer lugar existe una enorme cantidad de información no exenta de confusión y contradicciones que dificulta establecer las bases sobre las que realizar un pronóstico. En segundo lugar la información proveniente de diferentes países con diferentes sistemas de clasificar la enfermedad, diferentes sistemas sanitarios o diferentes actitudes terapéuticas no siempre es aplicable a nuestros enfermos. Un tercer problema es que aún no disponemos de un sistema que permita personalizar en un paciente toda la información disponible.

Estas dificultades se acentúan en nuestra Comunidad donde la información disponible sobre las características particulares de presentación de la enfermedad es muy escasa. Es necesario conocer exhaustivamente los datos de la clínica o las peculiaridades del tratamiento para luego fundamentar el análisis de las variables que condicionan el pronóstico. Por lo tanto, es preciso disponer de series amplias y bien documentadas que permitan resolver estos problemas.

Desde las ciudades de La Coruña y Lugo y desde 1973 y 1974 respectivamente, sus hospitales cubren la asistencia de dos Areas Sanitarias donde viven, aproximadamente, 750.000 personas. Desde su apertura, ambos centros se han convertido en el punto de referencia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de estómago en sus respectivas áreas de influencia. Como consecuencia, entre 1975 y 1993, sus médicos han estudiado a 2.334 pacientes, acumulando una experiencia muy amplia en el manejo clínico de este proceso. El análisis de una serie de esta importancia permite valorar la situación de esta enfermedad en nuestra Comunidad superando las limitaciones previas y las dificultades de interpretación que tiene la investigación desarrollada en otros países.

Con estos antecedentes, entre las diferentes ópticas posibles, creemos que los aspectos de mayor interés clínico incluyen conocer las características

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

concretas de nuestros pacientes, individualizar las variables que modifican el pronóstico y establecer un sistema simple y clínicamente útil para predecir el pronóstico

Conocer las características generales de los pacientes es de utilidad para determinar las condiciones en que se desarrolla la enfermedad, las claves de su presentación y la respuesta sanitaria en estos casi 20 años. Estos datos son útiles para contestar preguntas como: ¿ha habido errores subsanables que repercutan en una mejor atención?, ¿se pueden identificar grupos de riesgo? o ¿es útil y/o rentable establecer medidas de prevención primaria?

Individualizar los factores que determinan la supervivencia y sus interrelaciones permite identificar a aquellas variables que somos capaces de modificar con nuestra intervención y también evaluar los resultados de técnicas terapéuticas concretas. Estos conocimientos son imprescindibles para construir protocolos de actuación médica más eficaces.

Determinar un método sencillo y capaz de establecer el pronóstico, para que sea clínicamente útil y válido en nuestra Comunidad, es una necesidad para el trabajo diario con estos pacientes. Además es posible que herramientas estadísticas no habituales permitan obtener predicciones más precisas y adaptadas a las características concretas de un paciente. Disponer de una predicción pronóstica individualizada, segura y realista permite ajustar el tratamiento, ofrecer información a pacientes y familias y, sobre todo, planificar la mejor respuesta terapéutica posible ante la enfermedad.

Objetivos

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Los objetivos que planteamos al inicio de esta investigación fueron:

- ① Describir las principales características de presentación del adenocarcinoma gástrico en los últimos años en las áreas sanitarias de Lugo y La Coruña.
- ② Analizar la probabilidad de supervivencia asociada a las principales características de los pacientes, del propio tumor y a los diferentes tratamientos quirúrgicos empleados.
- ③ Establecer si la función de Weibull modeliza correctamente la probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y, de ser así, utilizarla para conocer los factores independientes que modifican el pronóstico de esta enfermedad.
- ④ Construir y validar un sistema pronóstico simple capaz de determinar la probabilidad de supervivencia en pacientes concretos a los 5 años del diagnóstico.

Pacientes
y
Métodos

1. Diseño general

Presentamos un estudio de cohortes diseñado para evaluar la probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico. Para ello identificamos a todos los pacientes diagnosticados de este proceso en los Complejos Hospitalarios Xeral-Calde de Lugo y Juan Canalejo-Marítimo de Oza entre 1975 y 1993. En todos los casos se confirmó el diagnóstico histológico, se revisaron las historias clínicas, las notas quirúrgicas, el material radiológico y los estudios videoendoscópicos cuando estaban disponibles. Mediante estas fuentes se identificaron los principales datos administrativos, clínicos y terapéuticos. En los casos donde la historia clínica no ofrecía datos exhaustivos sobre la evolución o, en su caso, fallecimiento del paciente se realizó un seguimiento activo mediante el contacto telefónico, la visita al domicilio del paciente o de sus familiares o la revisión de los diferentes registros de mortalidad. Ello permitió establecer el período de seguimiento y, cuando el paciente hubiere fallecido, los motivos del mismo. Con los datos recogidos realizamos un análisis que incluye la evolución a largo plazo, tanto en la situación general como en las diversas situaciones y presentaciones clínicas. Nuestro estudio incluye la determinación, por el *método de Cox*, de los factores pronósticos independientes que modifican el tiempo de supervivencia. Sin embargo, este método tiene múltiples limitaciones que impiden obtener toda la información que el clínico precisa. Por ello utilizamos una nueva herramienta estadística, la *función de Weibull*, con el doble propósito de establecer el pronóstico en pacientes concretos y de realizar comparaciones en tiempos de supervivencia entre grupos de pacientes similares. Por último, construimos y validamos un sistema de pronóstico simple capaz de determinar la probabilidad de supervivencia a los 5 años del diagnóstico. A lo largo de los apartados siguientes se ofrece una descripción detallada de dicho procedimiento.

2. Centros participantes en el estudio

En este estudio han participado los pacientes diagnosticados en dos centros de la Comunidad Autónoma de Galicia: Complejo Hospitalario Xeral-Calde (Lugo) y Complejo Hospitalario Juan Canalejo-Marítimo de Oza (La Coruña).

El Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo disponía, en el año de inicio del estudio, de 540 camas y en la actualidad de 800, con las que se cubre la asistencia de un Área Sanitaria de 256.000 personas. El número de ingresos por año se ha incrementado de 7.400 a 22.700 a lo largo del período en estudio. Consideramos de este centro una pequeña cantidad de enfermos (90) diagnosticados en el Hospital Provincial de Lugo antes de su fusión con el Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Este estudio se refiere a todos ellos como provenientes del Complejo Xeral-Calde o de hospitales de Lugo, cuando las limitaciones de espacio lo requieren.

El Complejo Hospitalario Juan Canalejo-Marítimo de Oza disponía de 862 camas en el año de inicio del estudio y en la actualidad de 1.265 con las que se cubre la asistencia de un área sanitaria de 505.000 personas. El número de ingresos año se ha incrementado de 16.300 a 41.000 a lo largo del período en estudio.

3. Localización de los casos posibles

Para la localización de los casos posible, en ambos centros, revisamos:

- a) El archivo general
- b) El archivo de los Servicios Médicos y Quirúrgicos
- c) El archivo de la Unidad de Endoscopia Digestiva

- d) Los archivos de Anatomía Patológica correspondientes tanto a biopsias como a citologías

Una vez completada la revisión de todas las fuentes de información se cotejaron los casos posibles hallados, identificando aquellos recogidos en más de una fuente. Posteriormente se ordenaron por fechas para diferenciar caso inicial de recidiva.

4. Criterios de selección de los casos

Para ser incluido en el estudio, se realizó una selección entre los casos posibles exigiéndose el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- a) Casos nuevos de adenocarcinoma gástrico diagnosticados histológicamente en los hospitales de referencia.
- b) El diagnóstico se establece entre el 1 de enero de 1975 y el 31 de diciembre de 1993.
- c) Los pacientes residen en cualquiera de los municipios de las Areas Sanitarias.

5. Criterios de exclusión de los casos

Cualquiera de los casos seleccionados inicialmente como posibles fue excluido si ocurría alguna de las siguientes situaciones:

- a) El diagnóstico se estableció en otro centro y no fue confirmado con un nuevo estudio histológico en alguno de los hospitales incluidos en este estudio.

- b) El caso no es nuevo; bien por realizarse el diagnóstico antes del período de estudio o bien por establecerse dentro del mismo pero en otro centro.
- c) La revisión de la preparación histológica demostró un proceso diferente de adenocarcinoma gástrico.

6. Protocolo de estudio

Para cada uno de los casos identificados se cumplimentó un protocolo previamente establecido y común para ambos Centros. En resumen, este protocolo de recogida de datos contiene los siguientes apartados:

- a) **Datos administrativos:** Referidos al paciente y a sus familiares directos, tal y como se recoge de forma rutinaria en toda historia clínica hospitalaria. Incluyen dirección completa y teléfono tanto del paciente como de un familiar.
- b) **Datos clínicos:** Los principales hallazgos clínicos al ingreso del paciente según se recogen de las diferentes partes de la historia clínica del mismo. Se presta especial atención a las fechas de inicio de síntomas, diagnóstico y fecha de cirugía, en su caso.
- c) **Datos terapéuticos:** Incluyen la técnica quirúrgica y la intención de la misma determinadas a través de las diferentes notas quirúrgicas.
- d) **Datos de seguimiento:** Establecidos en los diferentes registros de mortalidad. Los motivos del mismo se establecieron tras la revisión de la historia clínica o bien en la entrevista con su familia o su médico de cabecera.
- e) **Datos histológicos:** Recogidos tras una nueva revisión de la totalidad de las preparaciones histológicas de pacientes con

adenocarcinoma gástrico conservadas en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo. Esta revisión se realizó por un único patólogo, con amplia experiencia en este tema y se complementó con la revisión de los informes anatómo - patológicos.

7. Definición de variables

7.1. Datos administrativos

7.1.1. ***Nombre completo:*** Tal y como consta en la historia clínica del paciente.

7.1.2. ***Dirección completa:*** Se recogieron tanto las direcciones iniciales como los cambios realizados durante el período de seguimiento.

7.1.3. ***Teléfono:*** Cuando existía, se detalló tanto el inicial como los cambios sucesivos.

7.1.4. ***Nombre completo de un familiar.***

7.1.5. ***Dirección completa de un familiar.***

7.1.6. ***Teléfono de un familiar.***

7.1.7. ***Nombre y dirección de trabajo de su Médico de cabecera.***

7.1.8. ***Municipio de residencia de costa/interior:*** Se consideró que el paciente vivía en un municipio costero si algún punto del mismo tiene contacto con el mar. En caso contrario se consideró que el municipio de residencia es interior.

7.1.9. **Municipio de residencia rural/urbano:** Se denominó municipio rural a aquel que tenía menos de 30.000 habitantes según los datos recogidos en el padrón municipal de fecha 1 de enero de 1995 ³¹². Por el contrario se consideró que el municipio de residencia era urbano cuando la población municipal era de 30.000 o más habitantes según los datos del mismo padrón.

7.1.10. **Municipio de residencia de montaña o no:** Este hecho sólo se consideró entre los municipios de la provincia de Lugo. A efectos del estudio se consideró que un municipio era de montaña si estaba incluido como tal en la relación confeccionada por la Excma. Diputación Provincial de Lugo para la solicitud de ayudas a la agricultura de montaña y publicada en el Boletín Oficial Provincial de 10 octubre de 1987 ³¹³.

7.1.11. **Fecha de nacimiento.**

7.1.12. **Número de historia clínico.**

7.2. Datos clínicos

7.2.1. **Sexo**

7.2.2. **Fecha de diagnóstico:** A efectos del estudio se consideró que la fecha de diagnóstico es aquella que consta en el informe anátomo - patológico en el que se establece, por primera vez, la existencia del adenocarcinoma gástrico.

7.2.3. **Edad al diagnóstico.**

7.2.4. **Fecha de los primeros síntomas:** Es la señalada por el paciente como aquella en la que considera que se iniciaron los síntomas de esta enfermedad. Se recogió como el día señalado cuando fue posible. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, el paciente

cifraba esta fecha como un retraso en semanas o meses con respecto al día del ingreso. En estos casos asignamos un día dentro de la semana señalada (siempre el día correspondiente al jueves de esa semana) o del mes (siempre el día 15). Al ser el día central de la semana o del mes señalado, las verdaderas fechas se distribuirán alrededor de este día, minimizándose así, en lo posible, el error en la medición del dato. De esta forma este dato se recogió siempre en el formato día-mes-año.

7.2.5. Retraso diagnóstico: Es el resultado de restar la fecha del diagnóstico y la fecha de los primeros síntomas y se recoge en días. En una pequeña proporción de casos las fechas del primer síntoma y del diagnóstico coinciden. Por ejemplo, cuando el debut clínico es una hemorragia digestiva severa que obliga a una intervención urgente con biopsia intraoperatoria. En este caso el retraso se contabiliza como cero días. Por otra parte, cuando se estratificó en períodos de tiempo utilizamos las referidas habitualmente ^{129 - 142}.

7.2.6. Períodos de años: En un estudio en el que entran los pacientes a lo largo de tantos años, como es este, es posible que las características de la enfermedad o los resultados del tratamiento cambien de forma sustancial con el tiempo. Por ese motivo se estratificó a los pacientes en períodos de 5 años: 1975 – 79; 1980 – 84; 1985 – 89 y 1990 – 93. Esto permite evaluar los cambios de la enfermedad o la supervivencia con el paso del tiempo.

7.2.7. Localización del tumor dentro del estómago: Para establecer la localización del tumor se realizó una nueva valoración de la información recogida de los estudios endoscópicos, de los protocolos quirúrgicos y de los informes histológicos. Además, se evaluaron los estudios de imagen (videoendoscópicos y radiológicos). Se definió localización proximal si el tumor ocupaba el tercio superior del estómago, distal si afectaba al tercio

inferior y medio si lo hacia sobre el tercio medio. La ocupación de dos tercios o más de la cámara gástrica se consideró afectación generalizada. Por otra parte, si más del 50% del tumor afecta al esófago, el carcinoma se clasificó como esofágico y si ocupara menos, gástrico. Si el tumor estaba igualmente por encima y por debajo de la unión esófago - gástrica, aquellos de células escamosas, de células pequeñas e indiferenciados se clasificaron como esofágicos y los adenocarcinomas y los que presentaban células en anillo de sello como gástricos. Los casos considerados esofágicos se excluyeron del estudio.

7.2.8. Localización del tumor por caras del estómago: Se estableció qué cara gástrica estaba afectada: anterior, posterior o ambas. Cuando no fue posible establecerlo con absoluta claridad se consideró desconocido.

7.2.9. Localización del tumor por curvas de la cámara gástrica: Se estableció qué curva gástrica estaba afectada: mayor, menor o ambas. Cuando no fue posible establecerlo con absoluta claridad se consideró desconocido.

7.2.10. Apariencia macroscópica del tumor: A través de la revisión de los informes endoscópicos, de las notas quirúrgicas y de la descripción macroscópica del anatómo - patólogo, de los estudios de imagen y de las grabaciones en vídeo fue posible establecer la apariencia macroscópica de la lesión utilizando la clasificación de Borrmann²⁰⁴. En los pocos casos en que no fue posible, se consideró de aspecto no clasificado.

7.2.11. Determinación de la extensión del tumor primario: Se corresponde con la extensión del apartado T de la clasificación TNM. Cuando en la historia clínica del paciente constaba esta clasificación, realizada por el médico responsable con los datos disponibles tras el estudio, la incluimos como propia, siempre y

cuando se utilizase la cuarta clasificación publicada en 1987²¹². Cuando no constaba, la realizamos nosotros. Para ello utilizamos la misma clasificación TNM. Para mantener la homogeneidad, dado que todos nuestros pacientes son anteriores a 1994, decidimos mantener dicha estructura no considerando las modificaciones sugeridas en el suplemento de 1993³¹⁴ o posteriores³¹⁵. Para establecer esta clasificación utilizamos la información disponible a través de las notas quirúrgicas, de la descripción macroscópica y microscópica del anatómo - patólogo y, ocasionalmente, de los estudios de imagen. La nueva valoración de las preparaciones permitió añadir información adicional. Como cabría esperar de una valoración realizada a posteriori, no siempre fue posible una clasificación correcta. Estos casos se etiquetaron como “no clasificables”.

7.2.12. Determinación de la extensión en el territorio ganglionar: Se corresponde con la extensión del apartado N de la clasificación TNM. Cuando en la historia clínica del paciente constaba esta clasificación, realizada por el médico responsable con los datos disponibles tras el estudio, la incluimos como propia, siempre y cuando se utilizase la cuarta clasificación publicada en 1987²¹². Cuando no constaba, la realizamos nosotros. Para mantener la homogeneidad, dado que nuestros datos son anteriores a 1994, decidimos mantener dicha estructura no introduciendo las modificaciones sugeridas en la revisión de 1992³¹⁶ o posteriores^{314, 315}. Para establecer esta clasificación utilizamos la información disponible a través de la revisión de las notas quirúrgicas y de la descripción microscópica del anatómo - patólogo. Como cabría esperar de una valoración realizada a posteriori, no siempre fue posible una clasificación correcta. Estos casos se etiquetaron como “no clasificables”.

7.2.13. Presencia y localización de las metástasis: Se corresponde con la extensión del apartado M de la clasificación TNM. Se

consideró la existencia de metástasis en las siguientes circunstancias:

7.2.13.1. Cuando se demostró la existencia de adenocarcinoma en la biopsia de una lesión en un órgano diferente al estómago.

7.2.13.2. Cuando se demostró la existencia de células de adenocarcinoma en el estudio citológico de líquidos presentes en cavidades serosas o en un lavado peritoneal.

7.2.13.3. Cuando se informa de su existencia en los protocolos del acto quirúrgico aunque no se biopsien por realizar este estudio en otros órganos.

7.2.13.4. Cuando se informan en estudios de imagen altamente específicos aunque no se biopsiasen.

De existir alguna de ellos, se clasificó al paciente como M1. De manera adicional se identificaron individualmente los órganos donde se localizaban las metástasis tanto cuando eran únicas como cuando eran múltiples.

7.2.14. **Clasificación por el sistema TNM:** Cuando en la historia clínica del paciente constaba esta clasificación realizada por su médico con los datos disponibles tras el estadiaje, la incluimos como propia, siempre y cuando se utilizase la cuarta clasificación, publicada en 1987²¹². Cuando no constaba, la realizamos nosotros con los datos disponibles al terminar el ingreso hospitalario en que se estableció el diagnóstico. Para ello utilizamos la misma clasificación TNM, con los criterios señalados previamente. Con estos datos se estableció la clasificación definitiva en estadios. Como cabría esperar de una valoración realizada a posteriori, no siempre fue posible una clasificación correcta. Estos casos se etiquetaron como “no clasificables”.

7.3. Datos terapéuticos

7.3.1. **Realización de algún tipo de cirugía:** Se consideró que se había practicado algún tipo de cirugía cuando los protocolos quirúrgicos señalaban que se había realizado cualquier tipo de intervención,

diferente a la inspección o la toma de biopsias, capaz de modificar de alguna forma el curso de la enfermedad. En caso contrario, e independientemente de la intención terapéutica previa a la cirugía, se denominó ausencia de cirugía o cirugía mínimamente invasiva.

7.3.2. Fecha de cirugía.

7.3.3. Tipo de cirugía realizada: Toda las cirugías practicadas se clasificaron, según las definiciones realizadas por Cady et al.²²⁷. En resumen, se definió gastrectomía distal como cualquier operación que preservase una porción proximal del estómago y no incluyese una anastomosis proximal al esófago. Gastrectomía total se definió como aquella operación que obtuviera un espécimen quirúrgico que incluía distalmente el estómago y, en la zona proximal, el esófago. Se definió esofagogastrectomía como la presencia de esófago en el margen proximal y estómago en el distal de la pieza quirúrgica, respectivamente. Cualquier otro tipo de cirugía se clasificó como "Otras". En concreto, la cirugía derivativa, sin resección, se incluyó en el capítulo "Otras", Estas categorías operativas permitieron una clasificación retrospectiva adecuada en todos los casos sin perder la información clínica de interés.

7.3.4. Intención quirúrgica: Las resecciones se definieron como curativas cuando no existía enfermedad residual apreciable al término de la cirugía según constaba en el informe quirúrgico. Por el contrario, resección paliativa significaba la existencia de enfermedad residual al término de la cirugía. La presencia de un margen microscópicamente positivo en el informe histológico final no modificó la designación de resección con intención curativa. Todas estas definiciones operativas permitieron una clasificación adecuada, con los informes quirúrgicos disponibles, en todos los casos.

7.4. Datos de seguimiento

7.4.1. *Fecha de último contacto:* Es la fecha, señalada como día-mes-año, en que fallece el paciente. Puesto que esta fecha se obtuvo en un registro de mortalidad o en las entrevistas con la familia o su médico de cabecera, siempre se pudo establecer con exactitud. Por otra parte, a los supervivientes a día 1 de agosto de 1995, se les censó en este día como vivos. Se estableció este día como cierre del estudio porque el tiempo que media entre el último día de inclusión de pacientes (31 / 12 / 93) hasta esta fecha es aproximadamente el doble del promedio de la mediana de supervivencia determinada en los estudios de nuestro entorno ^{263-265. 287. 317}. De esta forma el tiempo mínimo de seguimiento para los casos diagnosticados durante el último mes de inclusión es de 19 meses.

7.4.2. *Estado en la fecha de último contacto:* Así denominamos a la situación de vivo – muerto en la que se encuentra el paciente en la fecha de último contacto.

7.4.3. *Tiempo de supervivencia:* Es la diferencia, expresada en días, entre la fecha del último contacto y la fecha de diagnóstico. Posteriormente esta cifra se reconvirtió en meses o años para que pudiese ser evaluada con exactitud y rapidez por un observador.

7.4.4. *Causa del fallecimiento:* Clasificada como relacionada o no relacionada con el carcinoma gástrico. Este dato pudo obtenerse con facilidad y exactitud cuando los pacientes fallecieron en el hospital, cuando la información provenía de su médico de cabecera e incluso cuando se obtuvo a través de su familia o de los registros parroquiales. Cuando no se consiguió una información considerada fiable, se clasificó como “Desconocida”. Sin embargo, en este estudio, dada su naturaleza y las necesidades clínicas, hemos analizado tiempos de supervivencia para fallecimientos por todas las causas.

7.5. Datos histológicos

Tras la fecha de cierre del estudio, un patólogo con experiencia revisó nuevamente, de forma ciega, la totalidad de las preparaciones de los pacientes con adenocarcinoma gástrico diagnosticados durante el período en estudio y disponibles en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo. Se pudo acceder al 100% de los casos. Posteriormente tuvo acceso a los informes, emitidos en su día, que formaban parte tanto de la historia clínica como de los Archivos de dicho Servicio. Con esta nueva evaluación fue posible obtener los siguientes datos:

7.5.1. Tipo de muestra: Clasificada como biopsia endoscópica, pieza quirúrgica o ambas. Los pocos casos con muestras diferentes (autopsias, etc.) se clasificaron como "Otras".

7.5.2. Tipo de pieza quirúrgica: En aquellos casos en que se realizó cirugía, y, coincidente con lo detallado en el apartado de tipos de cirugía. No se apreciaron discrepancias entre lo reseñado por el cirujano y los informes macroscópicos de Anatomía Patológica.

7.5.3. Tamaño: Determinado en centímetros sobre el diámetro mayor del tumor.

7.5.4. Clasificación de Laurén: La nueva valoración permitió establecer el tipo histológico de Laurén en los 3 grupos conocidos: enteroide, difuso y mixto o no clasificado. Para ello se siguieron estrictamente los procedimientos y criterios establecidos por Laurén en 1965³⁹. En el estudio se incluyeron todos los especímenes quirúrgicos y las muestras provenientes de biopsia endoscópica únicamente se utilizaron en los casos no tratados quirúrgicamente.

7.5.5. **Grado de diferenciación:** La nueva valoración permitió establecer el grado de diferenciación del tumor siguiendo los criterios de Nakamura ³¹⁸.

7.5.6. **Clasificación de Esaki:** La dificultad para encuadrar la totalidad de casos en las clasificaciones más habituales nos indujo a incluir la clasificación de Esaki, probablemente de uso práctico más simple ³¹⁹. En ésta se denomina *Tipo Glandular* a un grupo que incluye a todos aquellos clasificados como de tipo intestinal en la clasificación de Laurén ³⁹, diferenciados en la de Nakamura ³¹⁸ y expansivos en la de Ming ³²⁰. Este estudio se realizó meses después de la valoración de la clasificación de Laurén. Esto ha permitido un estudio sobre la correlación entre las diferentes clasificaciones.

7.5.7. **Penetración del tumor:** Es una nueva valoración de estadio T de la TNM con los datos disponibles exclusivamente en el análisis de la pieza quirúrgica.

7.5.8. **Permeación vascular:** Ante las dificultades para valorar este dato a través de los informes clínicos, se evaluó nuevamente de la forma más simple: se aprecia permeación, no se aprecia o se desconoce.

7.5.9. **Afectación ganglionar:** Recogiendo los datos correspondientes al número de ganglios afectados, con respecto a los extirpados y la distancia a la que se encontraban del tumor, cuando fue posible.

7.5.10. **Afectación de los bordes quirúrgicos:** La nueva valoración de las piezas quirúrgicas permitió completar la información sobre la afectación de bordes. La clasificación utilizada incluía los siguientes apartados: libres, superior infiltrado, inferior infiltrado, ambos infiltrados y no es posible precisarlo.

8. Sistemas utilizados para establecer el tiempo de supervivencia

Tras el diagnóstico y el eventual tratamiento quirúrgico, la mayoría de los pacientes regresan a su domicilio y, habitualmente, hasta fechas muy cercanas, el seguimiento no era exhaustivo, sobre todo en los casos de peor pronóstico. Además, en nuestra Comunidad carecemos de un Registro, que desde 1975, permita establecer los tiempos de supervivencia de manera personalizada. Por este motivo diseñamos un sistema de recopilación de fechas y causas de fallecimiento con los sistemas a nuestro alcance.

8.1. Historia clínica: El sistema más fácil y cercano. Permite no sólo saber si el paciente falleció en el hospital sino, también, seguir su evolución a través de las consultas que genera esta enfermedad y también por las visitas realizadas a otros servicios por motivos completamente diferentes. El sistema, similar para los dos centros, incluyó la revisión de todas las Historias. Posteriormente se hizo un seguimiento personalizado a través de los sistemas informatizados de registro de hospitalización y cita previa. Cuando se localizaba un caso por este sistema se reclamaba su historia clínica determinando si el paciente acudía a la consulta, la razón de la misma y el estado de su enfermedad. Desgraciadamente esta combinación de métodos sólo aportó datos definitivos en el 17.1% de los pacientes, cuando se valoraba mortalidad, y en el 3.8% cuando se registraba el seguimiento por las diferentes consultas hasta la fecha de cierre.

8.2. Otros Registros: Tras agotar el sistema previo, el siguiente paso fue comunicarse con los médicos de cabecera de las diferentes poblaciones. Sin embargo, comprobamos que en los municipios más pequeños, sobre todo del interior de la provincia de Lugo, la mayor parte de los médicos ejercientes en esas fechas (1996 – 98) eran interinos, con poco tiempo de residencia en el municipio y que los registros médicos más antiguos eran escasos e incompletos. Por este motivo realizamos una estrategia diferenciada según los diferentes municipios:

8.2.1. **Médicos de cabecera:** En las poblaciones de tamaño intermedio (por ejemplo Viveiro en Lugo o Betanzos en La Coruña) nos pusimos en contacto con médicos con muchos años de ejercicio en la localidad. La colaboración fue excelente en todos los casos y proporcionaron información o facilitaron el contacto con la familia aproximadamente en un 33% de los casos.

8.2.2. **Registros parroquiales:** En los municipios más pequeños los sacerdotes conocen a la práctica totalidad de la población de mayor edad y guardan un registro propio de los fallecidos, lo que les convierte en una buena fuente de información. Nos pusimos en contacto con un sacerdote por cada uno de los 59 municipios de menor tamaño de ambas provincias. La respuesta fue magnífica, comunicándonos la fecha de fallecimiento y/o facilitando el contacto con la familia en el 83.2% de los casos en que solicitamos ayuda. Su contribución fue crucial para conocer la evolución de los pacientes diagnosticados en la década de los 70 y en los primeros años 80.

8.2.3. **Registros civiles:** En ambas capitales de provincia acudimos en primer lugar a los registros civiles ante la dificultad de solicitar información sobre muchas personas a un número importante de médicos o sacerdotes. Esta vía permitió determinar la fecha de fallecimiento en el 78.6% de los casos planteados.

8.2.4. **Archivo Provincial de Lugo:** En la provincia de Lugo se dispuso de un archivo adicional puesto que, hasta 1985, la Delegación Provincial de Sanidad realizaba una copia de los diagnósticos de todos los certificados de defunción. Estos registros se guardan en la actualidad en el Archivo Provincial.

8.3. **Otros registros:** *Segunda valoración:* Tras completar la fase previa, en algunos municipios, se intercambiaron las fuentes de información. Así, en municipios de mediano tamaño en donde los resultados iniciales habían sido malos, nos pusimos en contacto con sacerdotes de la localidad. Si bien, en esta ocasión, sólo se pudieron

localizar datos definitivos en el 43.7% de los sujetos. Por otra parte, en grandes ciudades, solicitamos la colaboración de médicos y sacerdotes seleccionados aunque los resultados fueron escasos.

8.4. Registros de la Consellería de Sanidade: Posteriormente se solicitó la colaboración de la Consellería de Sanidade que posee copia de todos los certificados de defunción desde 1987. Tras esta valoración el porcentaje de pacientes con seguimiento conocido alcanzó al 91.8% del total.

8.5. Localización de los últimos pacientes: Para conocer la evolución de los últimos pacientes realizamos las siguientes acciones:

8.5.1. Vigilancia activa en los registros de hospitalización y de cita previa de ambos Centros, con revisiones mensuales.

8.5.2. Nueva valoración en los Registros Civiles para los casos pendientes y residentes en algunas ciudades de más de 30.000 habitantes.

8.5.3. Contacto con las familias.

Este sistema se mantuvo hasta establecer el seguimiento de la práctica totalidad de los casos inicialmente identificados: 100% en los hospitales de Lugo y en el 92% de los casos correspondientes al hospital de La Coruña.

9. Resumen del cronograma del estudio

Las principales fechas utilizadas en el presente estudio fueron:

9.1. Período de entrada de pacientes: La cohorte en estudio se constituyó con la totalidad de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico en ambos centros entre los días 1 / 1 / 1975 y el 31 / 12 / 1993.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

9.2. Fecha de cierre del estudio: De los pacientes de este estudio conocemos la fecha de fallecimiento o si permanece vivo a día 1 / 8 / 1995.

9.3. Fecha de nacimiento.

9.4. Fecha de los primeros síntomas.

9.5. Fecha de diagnóstico: Es la fecha del informe en el que un patólogo establece por primera vez la existencia de un adenocarcinoma gástrico.

9.6. Fecha de cirugía: Es la fecha de intervención quirúrgica, cuando se realizó.

9.7. Fecha de fallecimiento: Para los casos conocidos, es la fecha del óbito según consta en los diferentes registros. En los recogidos en los registros parroquiales se consideró el día anterior al señalado.

9.8. Fecha de cierre del estudio: A los pacientes supervivientes se les censuró a día 1 / 8 / 1995.

9.9. Fecha de finalización de la búsqueda de datos: Es el momento en que se considera que no es posible recabar más datos y se cierra de forma definitiva la búsqueda. Es el día 1 / 1 / 2000.

Con estos datos se han calculado los siguientes períodos de tiempo:

9.10. Edad.

9.11. Demora diagnóstica.

9.12. Retraso quirúrgico: Diferencia de tiempo entre la fecha de cirugía y la fecha de diagnóstico.

9.13. **Supervivencia:** Para los fallecidos es la diferencia entre la fecha de fallecimiento y la de diagnóstico. Para los supervivientes es la diferencia entre la fecha de cierre del estudio y la fecha de diagnóstico.

10. Recogida y procesamiento de datos

Se diseñó un protocolo capaz de albergar los datos necesarios y las sucesivas fechas de seguimiento. Los datos en estudio se recogieron en primer lugar de las historias clínicas sobre soporte en papel. Se realizó una versión informática del mismo en DBASE III+. Para evitar errores, todos los datos recogidos inicialmente en papel se teclearon dos veces en dos bases iguales y posteriormente se compararon por medios mecánicos (sistema VALIDATE de EPI5) hasta ser idénticas entre sí. Los nuevos datos se recogieron siempre primero en papel y se incorporaron de forma sucesiva al sistema informático, siempre en las dos bases. Con periodicidad mensual se realizaron comparaciones sucesivas, corrigiendo los errores hasta que ambas bases fuesen idénticas entre sí.

Realizamos un control de la calidad de recogida de los datos de las historias clínicas. Para ello, una vez finalizada la fase de recogida de los datos administrativos, clínicos, terapéuticos e histológicos, se reevaluaron 384 historias. Esta cifra es el tamaño de la muestra preciso para detectar errores en un 3% de las historias, con un nivel de confianza del 95% y un error máximo del 2%. Las historias a revisar se eligieron por muestreo aleatorio simple. Se detectaron errores en el 2.6% de las historias, todos ellos en campos de datos administrativos.

11. Análisis estadístico

11.1. Análisis descriptivo

Inicialmente todas las variables fueron analizadas descriptivamente (distribución de frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión).

En la comparación de porcentajes se utilizó el *test ji al cuadrado* y *ji al cuadrado de tendencia*, según las necesidades. Cuando las celdas contenían valores inferiores a 5 se utilizó el *test exacto de Fisher*. Los intervalos de confianza se calcularon de acuerdo al *método de Wolff*. En la comparación de distribuciones se utilizó el *test de Kolmogorov-Smirnov*.

Con respecto a las variables cuantitativas, para calcular diferencias entre 2 medias se utilizó el *test T-Student*. En la comparación múltiple de medias se utilizó el análisis de la varianza. En ambas se realizó una valoración previa de la homocedasticidad, Para ello se utilizó el *test F de Snedecor* en el caso de dos medias y el *test de Barlett* en el caso de múltiples medias. En el análisis de la varianza se utilizó el *método de Duncan* para evaluar la diferencia entre medias por parejas. En los pocos casos de distribución no normal se utilizaron métodos no paramétricos. Para esta situación se utilizó el *test de Wilcoxon* en el caso de la comparación de dos medias y el *método de Kruskal – Wallis* en la comparación múltiple de medias.

11.2. Análisis univariado de supervivencia

La probabilidad de supervivencia se estimó, de manera univariada, tanto de forma global como para cada una de las características en estudio, por el *método de Kaplan – Meier*. Los correspondientes intervalos de confianza se calcularon por métodos estándar. Posteriormente se calculó tanto el riesgo instantáneo como el acumulado en las distintas situaciones clínicas. Para calcular la diferencia entre probabilidades de supervivencia se utilizó el *test de log – rank*.

En las representaciones gráficas se utilizaron los métodos más adecuados a cada situación. Así, se utilizaron histogramas de frecuencia en la representación del peso relativo de variables numéricas o diagramas de cajas cuando se representaron medidas de centralización y dispersión de forma simultánea.

Utilizamos la representación gráfica del *método de Kaplan – Meier* para conocer la probabilidad de supervivencia en el tiempo y usamos la función de riesgo en los casos que se consideró que ofrecía información clínica relevante.

11.3. Análisis multivariante de supervivencia

Se realizaron dos tipos de análisis simultáneos:

11.3.1. *Modelo de riesgos proporcionales de Cox*: En primer lugar se realizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Para la inclusión de las variables se requirió un nivel de significación inferior al 5% en el análisis univariado. Sin embargo se decidió incluir en el modelo máximo las variables de carácter socio – demográfico, no significativas porque podrían modificar el resultado final del análisis.

Previamente al ajuste del modelo se valoró la posible colinealidad entre las variables candidato. Para ello se utilizaron técnicas de valoración de asociación como la *d de Somer* y los test de diagnóstico de colinealidad más habituales ³²⁴. La proporcionalidad de los riesgos se evaluó por métodos gráficos. Las variables incluidas en el modelo máximo fueron:

1. SEXO = Estratificada como “Hombre”, “Mujer”
2. LOCALIZACIÓN DEL MUNICIPIO DE RESIDENCIA = Estratificado como “Costa”, “Interior” y “Montaña”
3. TAMAÑO DEL MUNICIPIO DE RESIDENCIA = Estratificado como “Menos de 30.000 habitantes” y “Más de 30.000 habitantes”.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

4. PERIODO DE DIAGNOSTICO = Estratificado según la fecha del diagnóstico: “Entre 1975 y 1979”, “Entre 1980 y 1984”, “Entre 1985 y 1989” y “Entre 1990 y 1993”.
5. DEMORA DIAGNOSTICA = Incluida como días de demora.
6. GRUPOS DE EDAD = Estratificados como “Inferior o igual a 50 años”, “Entre 51 y 64”, “Entre 65 y 79” y “80 o más”.
7. LOCALIZACION DEL TUMOR = Estratificado como “Tercio inferior”, “ Tercio medio” , “Muñón” , “Tercio superior” y “Afectación generalizada “.
8. ESTADIO TNM = Estratificado como “Ia” , “ Ib” , “ II” , “ IIIa” , “IIIb” y “IV”.
9. TIPO DE INTENCION QUIRURGICA = Estratificada como “Intención curativa”, “Intención paliativa”, “Cirugía mínimamente invasiva o ausencia de cirugía”.
10. TAMAÑO DEL TUMOR = Expresado en centímetros
11. CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LAUREN = Estratificado como “Tipo intestinal”, “Tipo difuso” y “Mixto”.

Este modelo máximo cumple los requisitos que se consideran necesarios para que los resultados finales tengan credibilidad clínica. Las variables seleccionadas tienen en común ser relevantes, fáciles de medir y, las que son categóricas, tienen una estructura ya conocida y probada en estudios previos³⁰². Además, el número final es pequeño, disminuyendo así el riesgo de obtener un modelo final sobreoptimista. Para evitar este problema es valorar el tamaño de la muestra es el número de eventos (muerte en nuestro caso) por variable (EPV). En general se sugiere un EPV

mínimo de 10 y se considera 20 como una medida más segura^{325, 326}. En nuestro caso, el EPV es superior a 150.

Partiendo del modelo máximo, utilizamos una estrategia “hacia atrás” como procedimiento de modelización. Los términos de interacción se analizaron conjuntamente en primer lugar, pero no fueron incluidos en el modelo final al no ser significativos. Para retirar una variable utilizamos los criterios habituales sobre los valores del estadístico de Wald y de la función de máxima verosimilitud.

11.3.2. Modelo de Weibull: Antes de realizar el modelo de regresión con los parámetros de la función de Weibull, evaluamos si cumplía los criterios para su aplicación. Para ello, en primer lugar, se realizó un gráfico confrontando en un eje $\ln \{- \ln [S(t)]\}$ (donde $S(t)$ es la estimación de supervivencia por el método de Kaplan – Meier) frente $\ln (t)$.

Puesto que los gráficos de probabilidad requieren muestras sin censuras, realizamos un segundo test utilizando el *método de Nelson*,³²¹. Este método utiliza representaciones de $\ln [H(t)]$ frente a $\ln (t)$. Si la función de Weibull modeliza de manera adecuada nuestros datos, el resultado será una línea recta.

Por último, puesto que cuando el riesgo es constante, la distribución es exponencial, previa a la utilización del método de Weibull se confirmó que el parámetro que determina la forma de distribución de la curva era diferente de 1³⁰⁸.

Para la construcción del modelo, la selección inicial de variables se realizó por motivos tanto clínicos como estadísticos, de la misma forma que en el modelo previo. Para evaluar la proporcionalidad de los riesgos se utilizaron inspecciones visuales de las curvas de supervivencia del modelo de Weibull. En aquellas variables en las que visualmente no se apreciaron evidencia definitiva de proporcionalidad, se incluyeron en el parámetro de escala del modelo de Weibull, si bien se rechazaron al no ser significativas.

Para ajustar el modelo final se realizó un procedimiento de selección “hacia atrás” para obtener un modelo parsimonioso. Se analizaron los factores de interacción pero no se incluyeron en el modelo final al no ser significativos. Para retirar una variable utilizamos los criterios habituales sobre los valores del estadístico de Wald y de la función de máxima verosimilitud

El Riesgo Relativo se obtuvo calculando $\exp(-\text{coeficiente}/\sigma)$. Puesto que el Riesgo Relativo bajo el modelo paramétrico utiliza ambos parámetros, el cálculo de los intervalos de confianza requiere el uso de un método delta y de la matriz 2 X 2 de covarianzas del modelo³²². Utilizamos fórmulas estándar para obtener los intervalos de confianza al 95%³¹⁰. Específicamente el intervalo de confianza al 95% para el logaritmo del Riesgo relativo es:

$$-\hat{\beta}_1 / \hat{\sigma} \pm 1.96 * ES(-\hat{\beta}_1 / \hat{\sigma}).$$

Donde * ES $(-\hat{\beta}_1 / \hat{\sigma})$ es la raíz cuadrada de

$$\text{Var}(-\hat{\beta}_1 / \hat{\sigma}) = [\text{var}(\hat{\beta}_1) / \hat{\sigma}^2] + [\hat{\beta}_1^2 \text{var}(\hat{\sigma}) / (\hat{\sigma}^4)] - [2 \hat{\beta}_1 \text{cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}) / \hat{\sigma}^3].$$

Adicionalmente, el modelo de Weibull permite determinar los Percentiles Relativos. Mientras que el Riesgo Relativo es la probabilidad relativa de fallecer en cualquier tiempo, comparando el grupo expuesto con el de referencia, el Percentil Relativo indica cuanto más larga o más corta es la supervivencia en el grupo expuesto frente al de referencia. El percentil p – ésimo es la concentración a la cual el riesgo acumulado es igual a

$$[-\log(1 - p)]$$

El modelo de Weibull facilita la estimación e inferencia de los Percentiles Relativos. El logaritmo de la función de Weibull es una simple función lineal de β_1 y σ_1 .

$$\log RP(p) = \hat{\beta}_1 + \hat{\sigma}_1 \{\log [-\log(1-p)]\}$$

El intervalo de confianza al 95% se calcula usando la matriz de covarianzas de $\hat{\beta}_1$ y $\hat{\sigma}_1$ y el 95-ésimo percentil de la distribución ji al cuadrado con dos grados de libertad.

$$\log RP(p) = \hat{\beta}_1 + \hat{\sigma}_1 \{\log [-\log(1-p)]\} \pm (1.96)^{1/2} * ES(\hat{\beta}_1 + \hat{\sigma}_1) \{\log [-\log(1-p)]\}$$

donde $ES(\hat{\beta}_1 + \hat{\sigma}_1) \{\log [-\log(1-p)]\}$ es

$$\sqrt{\text{var}(\hat{\beta}_1) + \{\log [-\log(1-p)]\}^2 \text{var}(\hat{\sigma}_1) + 2 \{\log [-\log(1-p)]\} \text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\sigma}_1)}$$

11.4. Valoración de las capacidades predictivas del modelo de Weibull en pacientes concretos.

El comportamiento del modelo de Weibull aplicado a predicciones en pacientes concretos se evaluó por métodos gráficos, realizando ejemplos que presentan simultáneamente:

1. Predicción mediante la función de Weibull para un paciente concreto, definido por las variables del modelo final.
2. Estimación de la probabilidad de supervivencia estimada por el método de Kaplan – Meier, para un subgrupo de pacientes de sus mismas características, dibujada con intervalos de confianza al 95%.

11.5. Valoración de la relevancia de los Percentiles Relativos

Para evaluar la relevancia de los Percentiles Relativos se realizaron gráficos que presentan diferentes curvas predictivas de supervivencia según el modelo de Weibull. Estas curvas corresponden siempre al mismo grupo de pacientes y cada una de ellas refleja los cambios, modificando

exclusivamente una única característica. Por ejemplo, para conocer las repercusiones, medidas en tiempo de supervivencia, de la cirugía en un caso concreto: en un gráfico correspondiente a un paciente de 70 años con un cáncer de tipo intestinal situado en el tercio inferior del estómago, se representan 3 curvas, correspondientes a las probabilidades de si se opera con intención curativa, si se opera con intención paliativa o si no se opera. El Percentil Relativo permite realizar una valoración adecuada de esta diferencia.

11.6. Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

Para validar un modelo obtenido mediante la función de Weibull se decidió comprobar que las predicciones establecidas en los pacientes de los hospitales de Lugo (set de derivación) eran adecuadas para establecer el pronóstico en los pacientes diagnosticados en el hospital de la Coruña (set de validación).

En primer lugar, en el set de derivación, se realizó un análisis univariante. Para seleccionar las variables candidato a formar parte del modelo final se utilizó el mismo sistema de apartados anteriores reuniendo tanto criterios clínicos como estadísticos. Se siguieron los mismos pasos que los utilizados en la construcción de los modelos previos

No fue posible incluir el tipo histológico dentro de las variables candidato por las múltiples limitaciones de información dentro del set de validación. Salvo por esta excepción, las variables que se consideraron inicialmente en el modelo máximo fueron, con mínimos cambios, las mismas a las utilizadas en la creación de los modelos previos:

1. SEXO = Estratificada como “Hombre”, “Mujer”

2. LOCALIZACIÓN DEL MUNICIPIO DE RESIDENCIA =
Estratificado como “Costa”, “Interior” y “Montaña”

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

3. TAMAÑO DEL MUNICIPIO DE RESIDENCIA = Estratificado como “Menos de 30.000 habitantes” y “Más de 30.000 habitantes”.
4. PERIODO DE DIAGNOSTICO = Estratificado según la fecha del diagnóstico: “Entre 1975 y 1979”, “Entre 1980 y 1984”, “Entre 1985 y 1989” y “Entre 1990 y 1993”.
5. DEMORA DIAGNOSTICA = Incluida como días de demora.
6. GRUPOS DE EDAD = Estratificados como “Inferior o igual a 50 años”, “Entre 51 y 64”, “Entre 65 y 79” y “80 o más”.
7. LOCALIZACION DEL TUMOR = Estratificado como “Tercio inferior”, “Tercio medio”, “Muñón”, “Tercio superior” y “Afectación generalizada”.
8. ESTADIO TNM = Estratificado como “Ia”, “Ib”, “II”, “IIIa”, “IIIb” y “IV”.
9. TIPO DE INTENCION QUIRURGICA = Estratificada como “Intención curativa” y “Otras”.
10. TAMAÑO DEL TUMOR = Expresado en centímetros

En todos los casos para cada variable, se utilizó como categoría de referencia aquella con un mejor pronóstico. Las consideraciones realizadas previamente sobre la selección de las variables, son igualmente válidas en este contexto.

El modelo final alcanzado, apropiado para datos con censuras, nos permite considerar varias variables simultáneamente. Este efecto conjunto sobre la supervivencia puede analizarse mediante una formulación de carácter lineal

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

$$G(x_j) = \beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj}$$

Donde, para el j -ésimo paciente ($j = 1, 2, 3, \dots, n$), x_{ij} ($i = 1, 2, \dots, p$) es el valor asumido por cada una de las p variables y β_i es el pertinente coeficiente de regresión. De esta forma esta cantidad, $G(x_j)$, puede usarse para encontrar un sistema de puntuación de clasificación pronóstica. Desde un punto de vista clínico, parece útil identificar un número limitado, digamos L , de grupos de riesgo constituidos con pacientes de pronóstico similar.

Para este fin, debemos seleccionar $(L - 1)$ puntos de corte en términos de probabilidad de supervivencia (S_1, S_2, \dots, S_{L-1}) a un tiempo dado t . De las expresiones que definen el modelo de Weibull, la probabilidad acumulada de supervivencia para el j -ésimo paciente en el tiempo t es:

$$S(t, x_j) = \exp(-\beta_j t^\sigma)$$

Donde

$$\beta_j = \exp[-\sigma(\beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj})]$$

de donde, borrando la j por razones de simplicidad, se puede derivar

$$x' \beta = \ln(t) - \sigma \ln\{-\ln[S(t, x)]\}$$

dado que $x' \beta$ incluye el parámetro β_0 para todos los pacientes, este valor puede ser abstraído para encontrar los puntos de corte que definen los grupos de riesgo.

Sea c_1 el primer punto de corte

$$C_1 = \ln(t) - \sigma \ln\{-\ln[S(t, x)]\} - \beta_0$$

Insertando t y S_1, S_2, \dots, S_{L-1} en esta última expresión, se obtienen $L - 1$ valores (c_1, c_2, \dots, c_{L-1}) que permiten dividir la distribución $x'\beta$ en L grupos.

Para obtener un sistema de fácil manejo para las puntuaciones de los factores pronóstico retenidas en el modelo, el valor de cada coeficiente de regresión y el de cada uno de los puntos de corte se dividieron por el coeficiente de regresión más pequeño y los resultados se redondearon al más cercano entre el entero y el $+ 0.5$ más próximo³⁰¹.

Por último clasificamos a los pacientes del set de validación según los resultados del set de derivación y para comprobar el grado de acuerdo entre la predicción y lo que realmente ocurrió utilizamos los métodos gráficos habituales.

11.7. Paquetes estadísticos

En la realización del estudio se utilizaron los siguientes paquetes estadísticos:

–**EPIS**³²³ (en el estudio descriptivo).

–**PRESTA**³²⁴ (en el estudio de colinealidad y en determinados análisis de supervivencia).

–**SPSS** (en el estudio descriptivo)³²⁷.

–**EGRET for Windows**³²⁸ (en el análisis de supervivencia y en la realización de los gráficos con el método de Kaplan-Meier).

–**S-PLUS**³²⁹ (en la realización de los gráficos que representan la función de Weibull).

Resultados

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Presentamos estos Resultados distribuidos en los siguientes apartados:

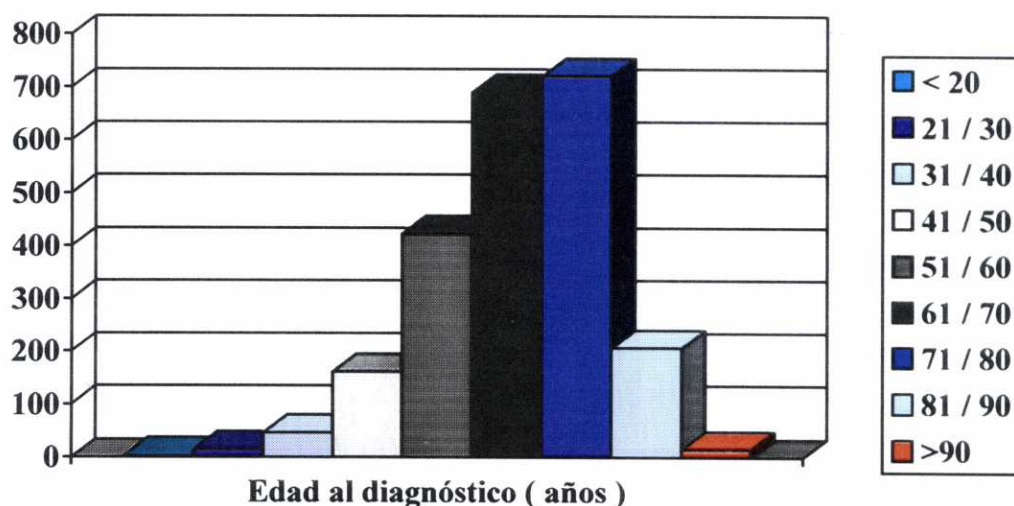
- ① Características generales de la serie
- ② Análisis de supervivencia para las diferentes variables de interés clínico
- ③ Estudio multivariante de supervivencia: Análisis de riesgos proporcionales de Cox
- ④ Estudio multivariante de supervivencia: Propuesta para el uso de la función de Weibull
- ⑤ Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

1. Características generales de la serie

1.1. Características sociodemográficas

En el período señalado se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en 2334 pacientes. De entre ellos, 1475 (63.2%) eran varones. La edad media de la totalidad de los pacientes fue 66.5 años (DS 11.9), con un rango de 18 a 99 años. La distribución por grupos de edad de 10 años se aprecia en la gráfica I.1

**GRÁFICA I.1
HISTOGRAMA DE EDADES**



La edad media de los varones (65.8 –DS 11.7–) fue significativamente inferior a la de las mujeres (67.6 – 12.1–) ($p < 0.001$). Cuando los distribuimos por grupos de edad, sólo el 58.8% de los varones tienen 65 o más años frente al 66.9% de las mujeres ($p < 0.001$).

El número de casos diagnosticados por año osciló entre los 59 (2.5%) de 1975 y los 173 (7.4%) detectados en 1989. Por períodos, el comprendido entre 1975 y 1979 registró el menor número de casos 419 (18%) y el

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

comprendido entre 1985 y 1989 757 (32.4%). Otras características de los pacientes se detallan en la Tabla I.1.

TABLA I.1.
Características socio-demográficas de los pacientes

	N°	%
N° casos por período		
1975-79	419	18
1980-84	544	23.3
1985-89	757	32.4
1990-93	614	26.3
Tamaño del municipio de residencia		
<1000 Hbs	5	0.2
1001-5000	681	29.2
5001-10.000	395	16.9
10001-25000	437	18.8
25001-50000	40	1.7
≥ 50.001	776	33.2
Tipo de municipio de residencia		
Costa	926	39.7
Interior	1156	49.5
Montaña	230	9.9
No clasificables	22	0.9

Para evaluar la influencia del tamaño del municipio en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, establecimos dos grupos: pacientes con residencia en municipios de menos de 30.000 habitantes (1.547 casos, 66.3%) y pacientes con residencia en municipios de más de 30.000 habitantes (787 casos, 33.7%). Si bien los pacientes de los municipios de menor población tienen mayor edad, 67 (DS 11.6) frente a 65.8 (DS 12.1), esta diferencia no fue significativa ($p = 0.2$). Tampoco se apreciaron diferencias en la distribución por sexos ($p = 0.2$) ni en la evolución del número de casos diagnosticados en los 4 períodos de tiempo sucesivos establecidos ($p = 0.18$). Cuando valoramos las características de los pacientes según el tipo de municipio apreciamos que los residentes en municipios de montaña son, con respecto a los de la costa, con mayor

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

frecuencia varones (63.9% frente a 56.5%; 0.03) y de mayor edad (67.3 – DS 11.5– frente a 65.7 –DS 11.9–; p=0.01).

1.2. Estudio de la demora diagnóstica

Un problema de especial relevancia es la demora en establecerse el diagnóstico, considerando ésta como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. En esta serie se determinó en 1979 (84.8%) pacientes. Para el conjunto de los 19 años, la media ha sido de 4.91 meses (DS 5.2 meses), la mediana 3.19 y los tiempos extremos 0 días y 36 meses. Las modificaciones apreciadas en relación a diferentes variables demográficas se detalla en la Tabla I.2.

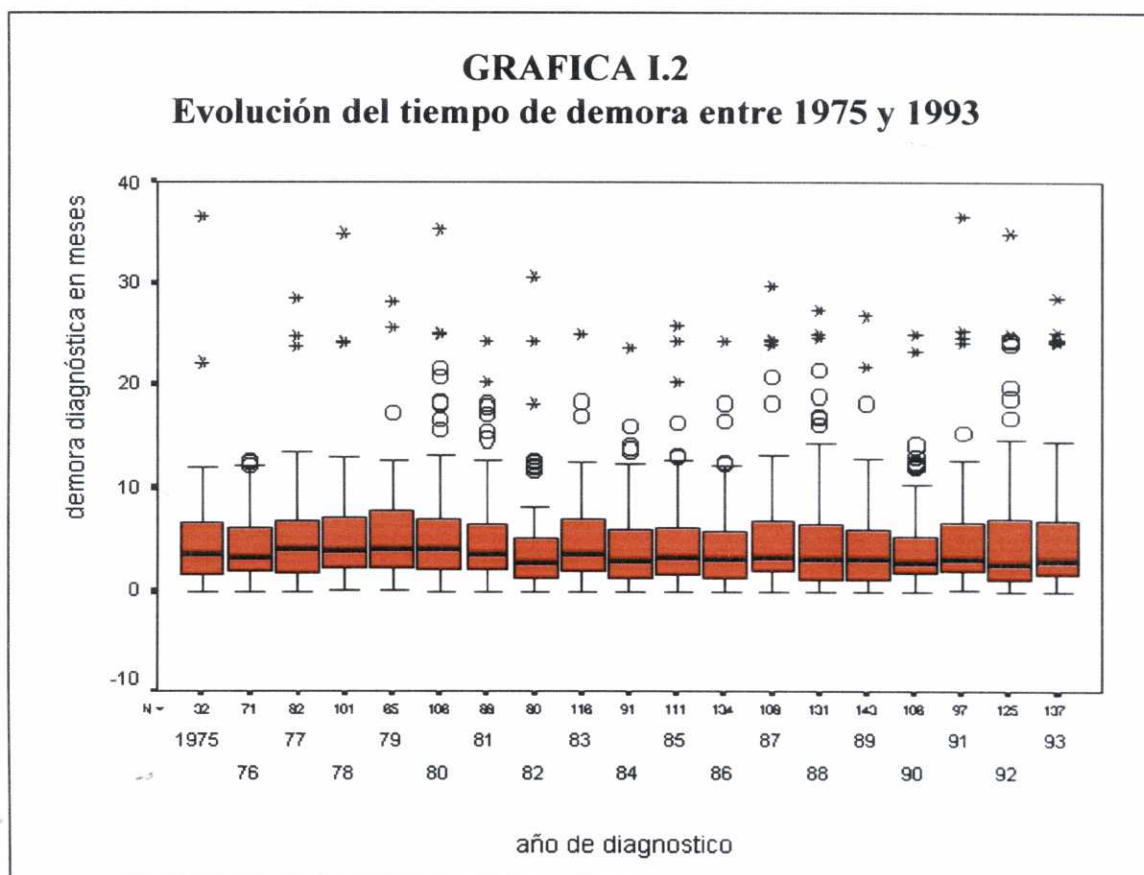
TABLA I.2.
Tiempo de demora en relación a diferentes variables demográficas

	\bar{X}	(DS)	P	MEDIANA
Sexo				
- Varón	4.91	(DS 5.1)	NS	3.1
- Mujer	5.03	(DS 5.3)		3.3
Edad				
- ≤ 50	4.94	(DS 5.4)	0.07	3.1
- 51-64	5.71	(DS 5.7)		3.8
- ≥ 65	4.85	(DS 5.1)		3.1
Localización				
- Costa	4.5	(DS 4.91)	0.01	3.1
- Interior	5.2	(DS 5.41)		3.4
- Montaña	5.1	(DS 5.44)		3.4
Ciudad				
- < 30.000	4.83	(DS 4.99)	NS	3.1
- > 30.000	5.04	(DS 5.65)		3.3
Periodo diagnóstico				
- 1975-79	5.52	(DS 5.39)	NS	3.9
- 1980-84	5.03	(DS 5.06)		3.4
- 1985-89	4.55	(DS 4.94)		3.1
- 1990-93	4.98	(DS 5.25)		2.9

(*) demora expresada en meses

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Aunque la demora diagnóstica es significativamente menor en los pacientes residentes en municipios costeros, esta diferencia es de sólo dos semanas en un período de 4 a 5 meses, lo que se debe de tener en cuenta a la hora de valorar su relevancia clínica. Por el contrario, el tiempo de demora diagnóstica no se redujo a lo largo de los 19 años de duración del estudio. A la hora de valorar este resultado se debe de considerar que en este período de tiempo se implantaron las técnicas diagnósticas actuales. Para evaluar con mayor profundidad este resultado analizamos el tiempo de demora por años (Gráfica I.2).



En esta gráfica, para cada categoría, se muestra la mediana, los cuartiles así como los valores extremos. Si bien existe una discreta reducción del tiempo de demora en los últimos años, hecho ya apreciado en el análisis por períodos, ésta no ha sido significativa ($p=0.08$).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

1.3. Análisis de las características del tumor

Con respecto a la localización del tumor, el tercio inferior fue el lugar afectado con mayor frecuencia (1.081 casos, 46.3%). Los tercios superior y medio así como la afectación generalizada fueron el asentamiento del tumor en proporciones similares aunque, en conjunto, supusieron menos casos que los localizados en el tercio inferior (974 casos, 41.7%). No se pudo establecer la localización en 212 pacientes (9.1%) y el muñón gástrico representó un porcentaje pequeño de pacientes (2.9%) (Tabla I.3.)

TABLA I.3.
Principales características por localizaciones del tumor dentro del estómago

	Tercio Superior N=334	Tercio Medio N=289	Tercio Inferior N=1081	Afectación Generalizada N=351	Muñón N=67	DESCONOCIDA N=212	P
Sexo varón (%)	72.7	64.4	59.8	59.5	89.5	60.7	0.0001
Edad (\bar{x} (DS))	67.4 (11.3)	66.7 (12.4)	66.6 (11.5)	66.3 (12)	65.4 (11.1)	64.4 (13.8)	NS
Ciudad							
- < 30.000 (%)	65.2	63.1	67.6	71.2	56.2	63.1	NS
- > 30.000 (%)	34.8	36.9	32.3	28.8	43.8	36.9	
Localización							
- Costa	36.3	39.8	39.5	43.4	60.9	35.1	0.02
- Interior	53.8	50.5	49.8	45.7	34.4	54.6	
- Montaña	9.9	9.7	10.7	10.9	4.7	10.3	
Demora (\bar{x} (DS))	4.9 (4.3)	4.7 (5.5)	4.9 (5.3)	5.1 (5.1)	4.6 (5.3)	5.9 (6)	NS
Demora (mediana, meses)	3.7	3.0	3.2	3.3	2.9	4.6	
Demora (periodos) (%)							
- 0-30	13.9	21.2	17.4	15.2	10.7	18.6	0.002
- 31-90	28.2	30.1	30.4	31.3	44.6	19.4	
- 91-180	26	22.4	24.8	23.5	19.6	20.9	
- > 180	31.9	26.3	27.3	30.0	25	41.1	
Periodo diagnóstico (%)							
- 1975-79	15.6	13.5	20.9	18.2	22.4	15.6	0.02
- 1980-84	25.1	20.4	27	18.5	20.9	20.8	
- 1985-89	30.8	35.6	31.6	37.6	32.8	33.6	
- 1990-93	28.4	30.4	25.3	25.6	23.9	29.8	

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Desde un punto de vista clínico, se ha sugerido que la historia natural y la evolución de los adenocarcinomas gástricos asentados en los tercios proximal y distal de la cámara gástrica pueden ser diferentes y que, de hecho, representan dos entidades clínicas distintas. Por este motivo tiene interés conocer sus características y evaluar si su supervivencia es distinta.

En la Tabla I.3 se recogen algunas de las características distribuidas por tercios de la cámara gástrica. Si bien existe una mayor proporción de varones entre los pacientes con afectación del tercio superior, no se demostraron diferencias en la edad, el lugar de residencia o la demora diagnóstica. Las diferencias apreciadas según la localización del municipio se relacionan con la inversión de porcentajes que se aprecia para casos de cáncer de muñón.

Es llamativo que sólo el 14% de los pacientes con cáncer del tercio superior del estómago, supuestamente los más sintomáticos, se diagnostiquen dentro del primer mes de clínica y que prácticamente la tercera parte de los tumores de cualquier localización se diagnostiquen tras 6 o más meses de síntomas. Por último destacar que los tumores de localización no precisada muestran cifras intermedias para todas las categorías en estudio lo que hace suponer que son una mezcla de localizaciones y no el resultado de una mala clasificación.

En 1.267 (54.3%) pacientes fue posible establecer que curvatura del estómago estaba afectada por el tumor y en 1.047 (44.9%) la cara. La afectación de la curvatura menor (645 casos, 27.6%) y de ambas caras (526, 22.5%) fueron los hallazgos más habituales.

El tamaño del tumor sólo se pudo conocer en los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Xeral de Lugo. Disponemos de esta medida en 871 (37.3%) pacientes. El tamaño medio, medido en centímetros, fue 3.26 (DS 3.80), la mediana 2 y los valores extremos inferior a 1 y 25 cm.

También en este Centro se realizó una nueva valoración de la totalidad de los estudios biópsicos. De esta forma se realizó una nueva valoración de las clasificaciones de Laurén y Esaki (Tabla I.4.). Los tipos intestinal y glandular fueron los más frecuentes, respectivamente.

TABLA I.4
Clasificaciones histológicas de Laurén y Esaki.
Análisis de concordancia entre ambas

		Clasificación de Esaki				Total
		Glandular	No glandular	Mixto	Otros/no clasificable	
Clasificación de Laurén	Intestinal	502	13	5	116	636
	Difuso	8	314	1	42	365
	Mixto	2	-	27	10	39
	Otros/no clasificable	-	-	-	-	186
	TOTAL	512	327	33	354	

Kappa 0,83

En este estudio se valoraron las preparaciones histológicas en dos ocasiones por el mismo patólogo. Las valoraciones se realizaron con meses de separación y sin posibilidad de identificar al paciente. Esto permitió clasificar según los criterios de Laurén en la primera valoración y según los criterios de Esaki en la segunda de forma independiente. Con estos presupuestos es posible determinar el grado de concordancia entre ambas clasificaciones. En este estudio el índice de kappa múltiple fue 0.83.

1.4. Características según la clasificación TNM

Puesto que la recogida de los datos clínicos de nuestro estudio se realizó de forma retrospectiva, existen lagunas de información. Pero

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

además, en el caso del estadiaje TNM, existe la dificultad adicional de que nuestro estudio se inició en 1975 mientras que este tipo de estadiaje para el cáncer gástrico tuvo su mayor difusión en la década de los ochenta. A pesar de estos problemas fue posible establecer esta clasificación en el 75% de los casos. En la Tabla I.5 se recoge esta clasificación para nuestros pacientes.

TABLA I.5
Estadíos de la clasificación TNM

	N	%
I A	86	3.7
I B	198	8.5
II	280	12.0
III A	305	13.1
III B	182	7.8
IV	705	30.2
No clasificados	578	24.8
	2334	

Mientras el 38% de los pacientes se encontraban en un estadio IIIb o IV en el momento del diagnóstico, sólo 12.2% se encontraban en estadio Ia o Ib. Sin embargo en la Tabla I.6., se comprueba que la distribución por estadíos TNM se ha modificado con el tiempo ($p=0.0001$).

Un análisis más detallado aprecia que las modificaciones se centran en el incremento de los casos en los estadíos más precoces (I – IIIA) ($p=0.0001$) y, en menor medida, en la reducción paralela de los casos no clasificados ($p=0.08$) (datos no recogidos en la tabla).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TABLA I.6
Principales características de los pacientes con cáncer gástrico según los diferentes estadios de la clasificación TNM

	Ia	Ib	II	IIIa	IIIb	IV	P
Sexo (% varón)	72.1	65.2	65.7	60.3	58.2	63.5	NS
Edad (media años, DS)	64.8,11.7	64.9,10.9	65.3,10.9	66.6,11.6	64.2,11.3	65.8,11.2	NS
Periodo diagnóstico (%)							
1975-79	2.4	11.9	14.1	10.5	5.7	29.3	
1980-84	4.2	9	11.8	11.2	9.2	29.2	0.001
1985-89	4.3	8.2	12.4	11.1	7.3	31.4	
1990-93	3.3	6	10.3	18.9	8.6	30.1	
Municipio Residencia (%)							
Costa	3.9	7.3	14.2	18.1	13.1	43.3	
Interior	5.73	12.1	17.9	17.8	8.2	38.2	0.0001
Montaña	4.2	20.4	16.7	16.7	8.6	33.3	
Demora (*)	3.15	3.15	3.14	3.13	3.16	3.14	NS
Localización tumor (%)							
T. superior	2.8	9.5	12.2	15.4	11.5	48.6	
T. medio	6.9	11.9	14.7	14.7	8.3	43.6	
T. inferior	5.8	14.1	19.1	20.7	11.0	29.2	0.00001
Afectac. generalizada	1.0	5.9	10.5	14.7	9.8	58	
Muñón	7.8	3.9	25.5	7.8	9.8	45.1	
Tamaño (Media cms, DS)	2.4,2.5	5.4,3.7	4.8,3.7	4.7,3.7	4.6,4.2	3.6,4.1	0.001
Tipo de Lauren (%)							
Intestinal	5.7	18.2	19.9	15.6	5.9	34.8	
Difuso	4.8	16.9	17.9	20.7	5.9	33.8	NS
Mixto	9.1	9.1	15.2	30.4	9.1	27.1	

(*) Demora diagnóstica expresada como media geométrica ajustada por edad y sexo

No se apreció relación entre el estadio de la enfermedad y el sexo ($p=0.48$), la edad al diagnóstico ($p=0.39$), el tamaño del municipio de residencia ($p=0.67$) y el tipo histológico de Laurén ($p=0.23$). En este análisis llama la atención la mayor presencia de los estadios más avanzados entre los pacientes residentes en municipios costeros y de los estadios más precoces en pacientes de los municipios de montaña ($p=0.0001$).

Se demostraron notables diferencias en la distribución de la clasificación TNM al diagnóstico por localizaciones ($p=0.00001$). Esas

diferencias se mantienen, y aún se incrementan, cuando excluimos del análisis el cáncer de muñón ($p=0.00000$). Los casos asentados en el tercio inferior del estómago mostraron estadíos más favorables en el momento del diagnóstico. Así, su porcentaje de casos en estadio IV (29.2%) es claramente inferior al de cualquier otra localización. Simultáneamente, el porcentaje de estadíos más favorables al diagnóstico (I y II) es muy superior en los casos de localización en el tercio inferior (39.1 % frente a 25.2%; $p= 0.000001$).

La relación entre el tamaño del tumor primitivo y el estadio de la clasificación TNM incluye únicamente 618 (26.5%) pacientes. Con estos datos, es evidente que el tamaño del tumor es muy variable y difiere según el estadio de la clasificación TNM. Sin embargo esta relación no es: a mayor tamaño, mayor extensión. Si exceptuamos el estadio IA, la relación es inversa; los estadios más avanzados se corresponden con los tamaños más pequeños del tumor primitivo ($p=0.0001$).

Por último señalar que no se pudo demostrar ningún tipo de relación entre la extensión de la enfermedad al diagnóstico y el tiempo de demora desde el inicio de los síntomas. Es más cuando ajustamos por edad y sexo, prácticamente no existen diferencias.

1.5. Características de los pacientes con metástasis

En el momento del diagnóstico se detectaron metástasis de cualquier localización en 585 (25.06%) pacientes. Hígado (346 pacientes, 14.8%), peritoneo (161, 6.9%) y páncreas (87, 3.7%) fueron las localizaciones más frecuentes. En 219 (9.4%) casos se demostraron otras localizaciones. La presencia concomitante de metástasis en más de una localización en el momento del diagnóstico no fue frecuente. De entre ellas, la más frecuente (60 casos, 2.6%) afectó simultáneamente a hígado y peritoneo. En la Tabla I.7. se recogen las principales variables con relevancia clínica, determinadas en el momento del diagnóstico, de los pacientes con metástasis hepáticas peritoneales y pancreáticas.

TABLA I.7
Características generales de los pacientes según las principales localizaciones metastásicas

	METASTASIS HEPATICAS (N=346)	METASTASIS PERITONEALES (N=161)	METASTAIS PANCREATICAS (N=87)	P
Sexo (% varón)	63	63.4	65.5	NS
Edad (Media años; DS)	64.9;13.1	66.1;11.3	63.6;10.5	0.001
Periodo diagnóstico (%)				
1975-79	19	11.8	25.7	
1980-84	20.2	26.1	24.1	NS
1985-89	34.2	38.5	35.6	
1990-93	26.6	23.6	14.9	
Demora diagnóstica				
≤ a 30 días	12.3	13.0	9.2	
31-90	32.5	34.2	31	NS
91-180	22.2	20.5	28.7	
< 180	25.7	24.2	26.4	
Demora media (meses; DS)	4.6;4.7	4.6;2.9	4.8;4.5	NS
Localización (%)				
T. superior	17.6	15.2	11.5	
Medio	14.4	14.3	8	0.003
Inferior	43.1	17.4	46	
Afectación general	19.9	26.7	27.6	
Muñón	4.9	3.1	4.6	
Tamaño tumor (cms;DS)	2.8;3.5	4;2.9	3.3;1.5	0.001
Clasificación Laurén				
Intestinal	26.3	31.1	12.6	
Difuso	6.7	24.2	3.4	0.0001
Mixto	5.1	7.5	3.4	

Los datos corresponden a la totalidad de los pacientes excepto el tamaño del tumor. En este caso se incluyen sólo aquellos en los que se realizó algún tipo de cirugía (198, 71 y 28 respectivamente). Los pacientes con metástasis peritoneales tienen características diferentes: mayor edad, sin predominio del tercio inferior en la localización del tumor primitivo, de mayor tamaño y con una frecuencia relativa importante de los tumores del tipo difuso de Laurén.

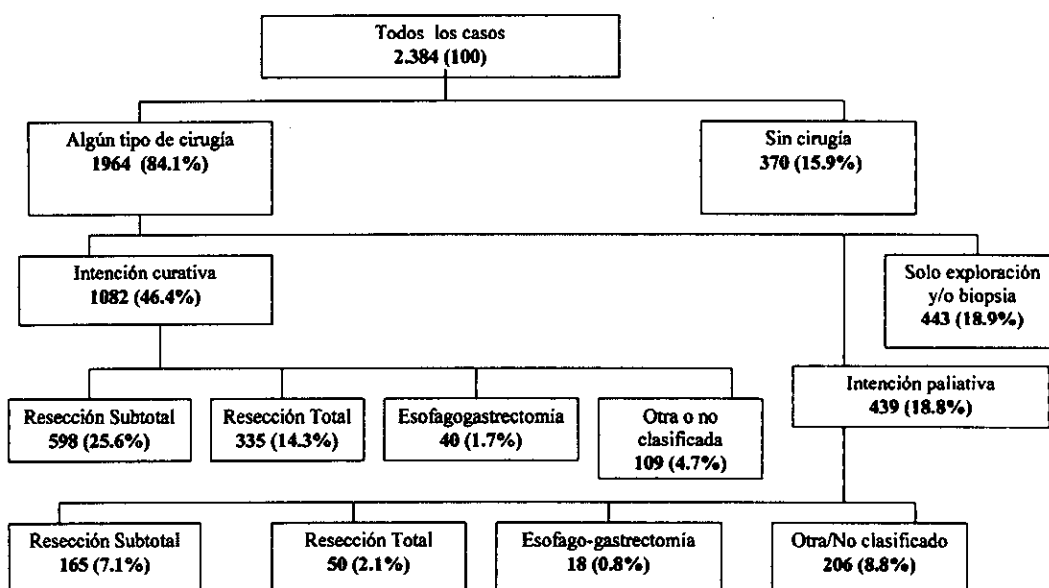
Un hecho que tiene una especial relevancia clínica es determinar si existen datos sencillos que diferencien a los pacientes con metástasis de diferentes localizaciones. Dados los hallazgos previos y para valorar si los pacientes con extensión peritoneal tienen características diferenciadas, comparamos diferentes aspectos entre los pacientes que presentaban al diagnóstico exclusivamente metástasis hepáticas (n=213) o peritoneales (n=70). Esta selección puso de manifiesto que los pacientes con metástasis peritoneales son de mayor edad (67.1 vs. 65.7; p=0.05), la localización más

frecuente es la afectación generalizada (30%) si bien la distribución por localizaciones no mostró diferencias significativas, y, sobre todo, que el tipo difuso de Laurén es el más frecuente, tanto en números absolutos como relativos (34.3% vs. 4.7%; $p=0.0001$).

1.6. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento que se realizó se recoge en la Tabla I.8. Se puede observar que sólo en el 46.4% de los pacientes se pudo realizar una cirugía con intención curativa. La cirugía paliativa se practicó en el 18.8% y en el 34.8% restante o bien no fueron intervenidos o bien se desistió al comprobar, en el acto quirúrgico, la extensión de la enfermedad. La demora quirúrgica, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento, se pudo establecer en 1.720 pacientes, siendo su media 18.2 días (DS 52.3 días) y su mediana 10 días.

TABLA I.8
Esquema del tratamiento quirúrgico



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico en el 83.7% de los pacientes sin que este porcentaje se modificara, de forma importante, a lo largo del período en estudio. De la misma forma, cuando analizamos la evolución de la intención quirúrgica (curativa/paliativa) apreciamos que aquellas con intención curativa se realizaron entre el 50.8% y el 57.2% de los casos, según el año, y su promedio fue 55.2%. Este porcentaje no se modificó de forma importante a lo largo del período en estudio ($p=0.18$).

La intención quirúrgica para las diferentes características de los pacientes y del tumor se recogen en la Tabla I.9.

TABLA I.9
Tipo de tratamiento quirúrgico realizado según diferentes características de pacientes con cáncer gástrico

	CIRUGIA CURATIVA (N=1082)	CIRUGIA PALIATIVA (N=439)	OTRAS (N=443)	SIN CIRUGIA (N=370)	P
Sexo (% Varones)	62.6	64.9	62.5	63.2	NS
Edad (Media años, DS)	64.8,11.6	66.5,10.9	70.2,11.3	66.9,13.0	0.0001
Municipio Residencia (%)					
Costa	49.2	16	4.3	30.4	
Interior	44.5	21	26.9	7.5	0.0001
Montaña	48.3	20.9	30.4	0.4	
Demora diagnóstica					
Media (meses, DS)	5.1,5.4	5.4,5.2	5.5,6	4.1,4.2	
Mediana	3.3	3.8	2.3	2.9	0.001
Localización tumor (%)					
T. superior	38.6	22.4	23.3	15.6	
Medio	45.3	13.8	23.5	18.3	
Inferior	56	19	13.3	11.7	0.0001
Afect. Generalizada	33	25.2	19.6	22.2	
Muñón	46.3	11.9	11.9	29.9	
Localización TNM (%)					
Ia	97.7	-	-	2.3	
Ib	98.5	-	1.0	0.5	0.00001
II	97.1	0.3	0.5	2.1	
IIIa	75.1	13.6	11.1	1.3	
IIIb	54.9	26.9	16.5	1.6	
IV	11.3	48.2	26.5	29.4	
Tipo histológico (%)					
Intestinal	45.8	22.7	31.5	--	
Difuso	46.8	22.6	30.6	--	NS
Mixto	53.8	23.1	23.1	--	
Demora quirúrgica					
Media días, DS	17.7,46.4	19.1,41.5	19.4,38.6	--	NS
Mediana	10	7	6		

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Si consideramos la edad, las cirugías con intención curativa se realizaron en pacientes de menor edad ($p=0.0001$). Sin embargo cuando lo analizamos por décadas de la vida apreciamos que, entre los 40 y los 60 años, es cuando se realizan más intervenciones con afán curativo (54.9% y 57.5% para cada una de estas décadas respectivamente). Antes de los 40 años sólo se alcanza el 47% y por encima de los 60 años, el incremento de la edad se acompaña de una paralela disminución de las intervenciones con fines curativos ($p=0.00001$).

Desde el punto de vista clínico es de interés determinar si la demora diagnóstica modifica la actitud terapéutica. Con respecto a la media de demora, llama la atención que este período es claramente más corto en el grupo de pacientes no intervenidos ($p=0.0001$) si bien esta diferencia no es tan llamativa si valoramos este período usando la mediana del tiempo. Por otra parte las demoras quirúrgicas, muy parecidas utilizando la media como medida, parecen ser más cortas en los casos con menos opciones cuando utilizamos la mediana, en todo con diferencias con nula relevancia clínica.

Cuando consideramos que tipo de tratamientos se han realizado según las diferentes localizaciones, se puede apreciar como en los casos asentados en el tercio inferior es posible realizar, con mayor frecuencia, intervenciones con intención curativa, siendo muy infrecuente que no se practicara algún tipo de intervención ($p=0.00001$). Por el contrario, los casos con afectación generalizada tienen la menor proporción de intervenciones con fines curativos.

Un aspecto de notable interés es determinar la relación existente entre la extensión de la enfermedad y el tipo de cirugía que se pudo realizar. Para valorar estos datos en nuestro estudio hemos de recordar que, puesto que se trata de un estudio retrospectivo, no disponemos de la clasificación TNM en un número apreciable de casos (578; 24.8 %). Los hallazgos son los esperados: una paulatina disminución de las intervenciones quirúrgicas con intención curativa a medida que se incrementa el estadio TNM ($p=0.00001$), y la concentración en el grupo IV de la mayoría de casos con cirugías de intención no curativa ($p=0.0001$). Una valoración del grupo de

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

pacientes con estadio “No clasificado” mostró cifras intermedias con respecto al resto de los grupos.

Por el contrario, ni el sexo ($p=0.6$) ni la clasificación de Laurén ($p=0.8$) mostraron relación con la intención quirúrgica. El tamaño del tumor primitivo fue similar en los casos en que se realizó una cirugía curativa o paliativa (3.8 frente a 4.0 cm.; $p=0.9$).

De interés clínico es conocer que actitud terapéutica se adoptó en los casos que, al diagnóstico, presentaban metástasis de cualquier localización. En general, la presencia de metástasis se asoció a una baja proporción de intervenciones quirúrgicas realizadas con intención curativa (5.2% en el caso de localización hepática y 10% en el caso peritoneal). En pacientes con metástasis única, que no afectaba a hígado o peritoneo, se realizaron intervenciones quirúrgicas con intención curativa en el 20.7% de los casos. Este grupo incluye un número de localizaciones múltiple y heterogéneo (pulmón, diafragma, ovario, suprarrenal, diafragma, etc.).

Si volvemos a la Tabla I.8. podremos apreciar la distribución de las diferentes técnicas quirúrgicas asociadas a la intención terapéutica (curativa o no). La técnica quirúrgica utilizada con mayor frecuencia fue, en alguna de sus variantes, la resección subtotal con fines curativos si bien apenas superó la cuarta parte de la totalidad de los casos (25.6 %).

La información presentada hasta este punto considera “intervención curativa a aquella en la que el cirujano informa de la ausencia de tumor residual tras la cirugía”. Una forma de comprobar la veracidad de esta información es evaluar los bordes de la pieza quirúrgica. En la serie del Hospital Xeral de Lugo, disponemos de los estudios histológicos y de los informes que, en su día, señalaban si los bordes de la pieza quirúrgica estaban o no infiltrados. El grado de acuerdo entre la información quirúrgica y los estudios histológicos disponibles fue muy elevado (Índice Kappa 0.82). Además, en 30 (2.4%) casos con los bordes libres de enfermedad se apreció permeación vascular.

2. Análisis de supervivencia para las diferentes variables de interés clínico

2.1. Estudio global de supervivencia

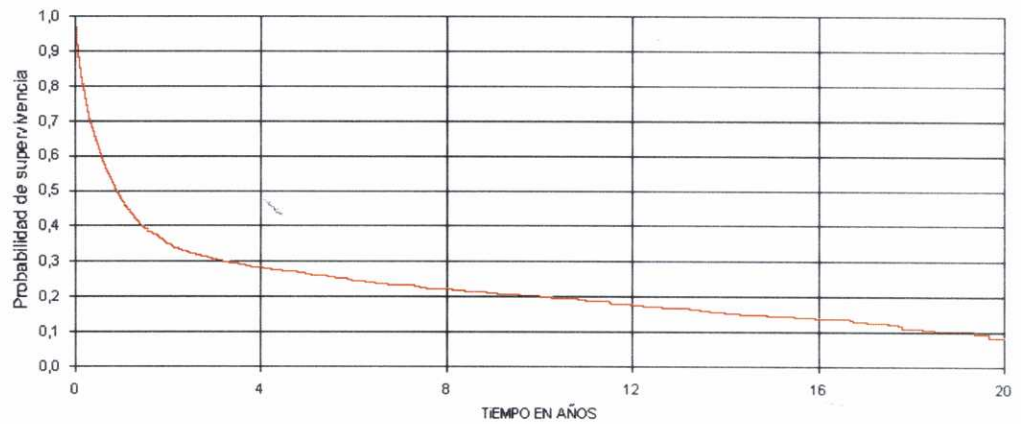
La probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, considerando todas las causas de fallecimiento, fue de 0.75 a los 3 meses, 0.48 al año y 0.26 a los 5 años (Tabla II.1). En la Gráfica II.1 se pueden apreciar estos cambios: la probabilidad de supervivencia se reduce de forma rápida a lo largo del primer año tras el diagnóstico, de forma más lenta entre los años 1 y 4 y tiende a estabilizarse desde ese momento.

TABLA II.1.
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Resumen de las principales fechas postdiagnóstico
(Método de Kaplan – Meier)

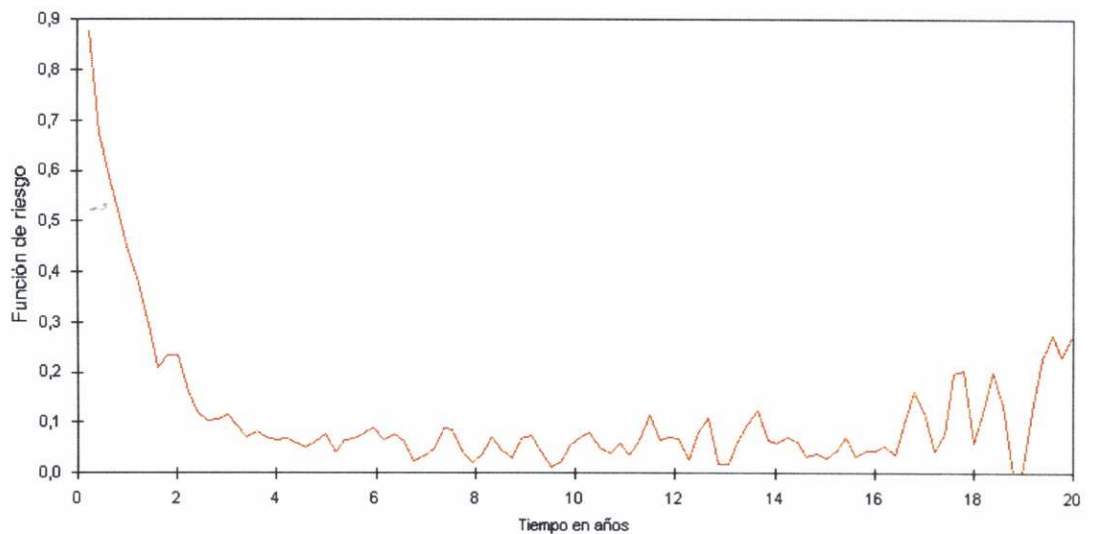
TIEMPO	K-M	INTERVALO CONFIANZA 95%	
		INFERIOR	SUPERIOR
1 mes	0.88	0.86	0.89
2 meses	0.80	0.79	0.82
3 meses	0.75	0.73	0.76
6 meses	0.62	0.60	0.64
9 meses	0.54	0.52	0.56
12 meses	0.48	0.46	0.50
15 meses	0.43	0.41	0.45
18 meses	0.39	0.37	0.41
2 años	0.35	0.33	0.37
3 años	0.31	0.29	0.33
4 años	0.28	0.26	0.30
5 años	0.26	0.24	0.28
6 años	0.25	0.23	0.26
7 años	0.23	0.21	0.25
9 años	0.21	0.19	0.23
10 años	0.20	0.18	0.22
15 años	0.14	0.12	0.16
20 años	0.08	0.05	0.12

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

GRAFICA II.1
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico
de cáncer gástrico



GRAFICA II.2
Riesgo de fallecer tras el diagnóstico de cáncer gástrico



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

El riesgo de fallecer tras este diagnóstico lo apreciamos en la Gráfica II.2. El riesgo, muy acentuado en los primeros meses tras el diagnóstico, se reduce rápidamente y permanece estable a partir del tercer año post – diagnóstico.

Por otra parte, de entre los 1320 pacientes diagnosticados en Centros de la provincia de Lugo, 1059 fallecieron durante el seguimiento. De estos, en 985 (93 %) fue posible establecer si la causa definitiva del fallecimiento tenía o no relación con el cáncer de estómago. Cuando analizamos las causas de fallecimiento según el tiempo que las separa del momento del diagnóstico apreciamos que, a partir del cuarto año, las muertes por motivos no relacionados con esta neoplasia superan a los relacionados (Tabla II.2).

TABLA II.2

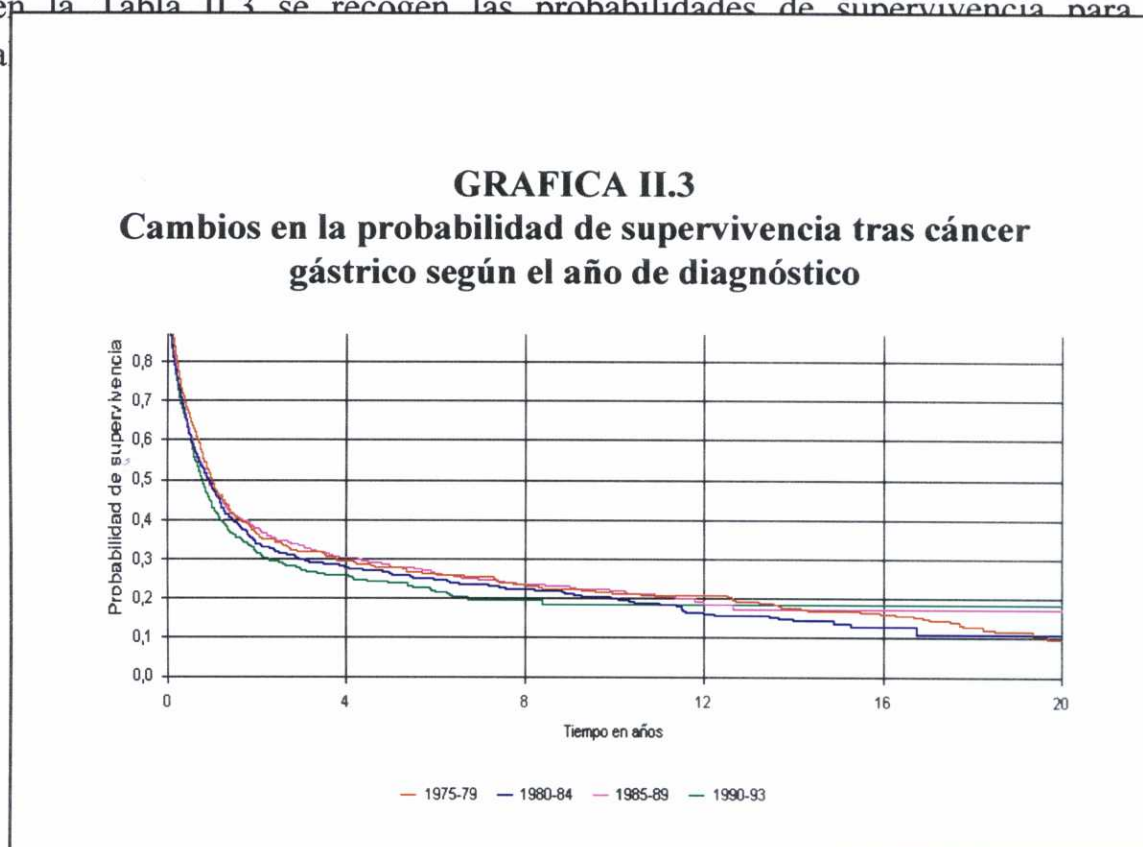
**Causas del fallecimiento en los años posteriores al diagnóstico.
Pacientes diagnosticados en la provincia de Lugo (n= 1320)**

	FALLECIMIENTOS POR MOTIVOS RELACIONADOS	FALLECIMIENTOS POR MOTIVOS NO RELACIONADOS
PRIMER AÑO	612	18
SEGUNDO AÑO	152	9
TERCER AÑO	31	19
CUARTO AÑO	10	20
QUINTO AÑO	4	16
SEXTO AÑO	6	13
SEPTIMO AÑO	4	6
ENTRE 7º Y 13º AÑO	9	25
ENTRE 10º Y 15º AÑO	7	19
TOTAL	838	147

2.2 Análisis de supervivencia según el año de diagnóstico

Dados los avances en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas así como en los medios de soporte vital post - quirúrgicos, es de interés determinar si con el paso del tiempo la probabilidad de supervivencia se ha modificado de forma sustancial.

En la Gráfica II.3 se recoge la evolución de la probabilidad de supervivencia según el diagnóstico se realizase en los periodos 1975-79, 1980-84, 1985-89 y 1990-93. Las líneas de cada uno de cada uno de estos periodos siguen una evolución prácticamente idéntica e incluso se entrecruzan indicando la ausencia de diferencias ($p=0.11$). Como ejemplo en la Tabla II.3 se recogen las probabilidades de supervivencia para



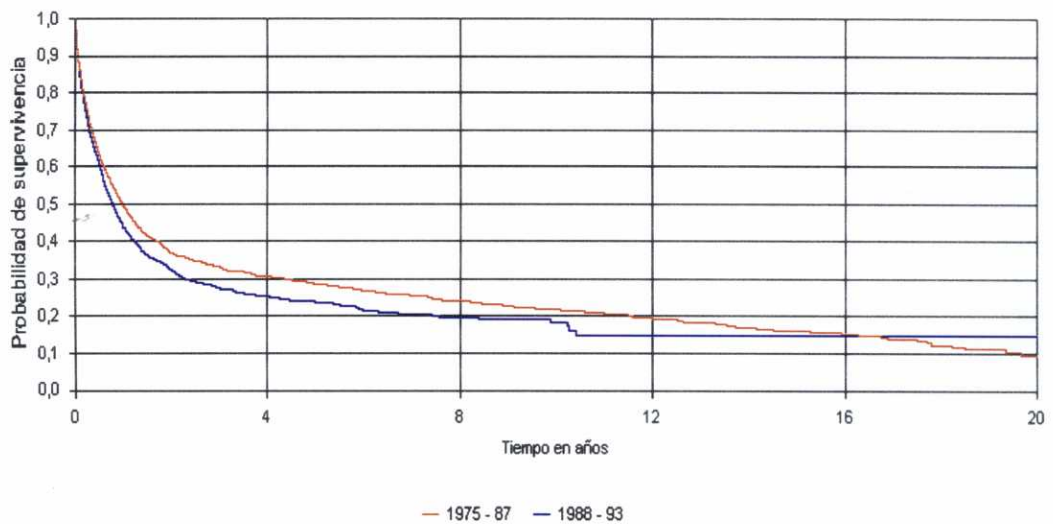
SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TABLA II. 3
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico
según el año de diagnóstico (Método Kaplan – Maier)

	1975-79	80-84	85-89	90-93
1 mes	0.89	0.86	0.89	0.86
6 meses	0.66	0.61	0.62	0.62
1 año	0.50	0.48	0.48	0.44
2 años	0.36	0.34	0.37	0.32
3 años	0.32	0.29	0.33	0.27
5 años	0.27	0.26	0.28	0.24
10 años	0.21	0.20	0.22	-

P = 0.11

GRAFICA II.4
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Evolución en dos períodos diferentes: 1975 – 87 y 1988 – 93



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Si bien no existen diferencias significativas llama la atención que, entre el primer y quinto año, la menor probabilidad de supervivencia se encuentra siempre en el grupo de pacientes diagnosticados y tratados antes de 1990.. En la Gráfica II.4 se muestra la probabilidad de supervivencia de dos grupos de pacientes según el diagnóstico se estableciese antes o después de 1987. Se eligió esta fecha porque a partir de ese año se incrementaron de forma apreciable los recursos sanitarios en las zonas en estudio. En este caso es claro que el pronóstico de los pacientes que han sido valorados en los últimos años en el medio hospitalario ha sido peor y también estadísticamente significativo ($p=0.005$). Una valoración cuidadosa de esta Gráfica permite apreciar que las diferencias en el tiempo de supervivencia se establecen a partir del primer año tras el diagnóstico y se mantienen en los años posteriores.

2.3. Análisis de supervivencia según el sexo y la edad

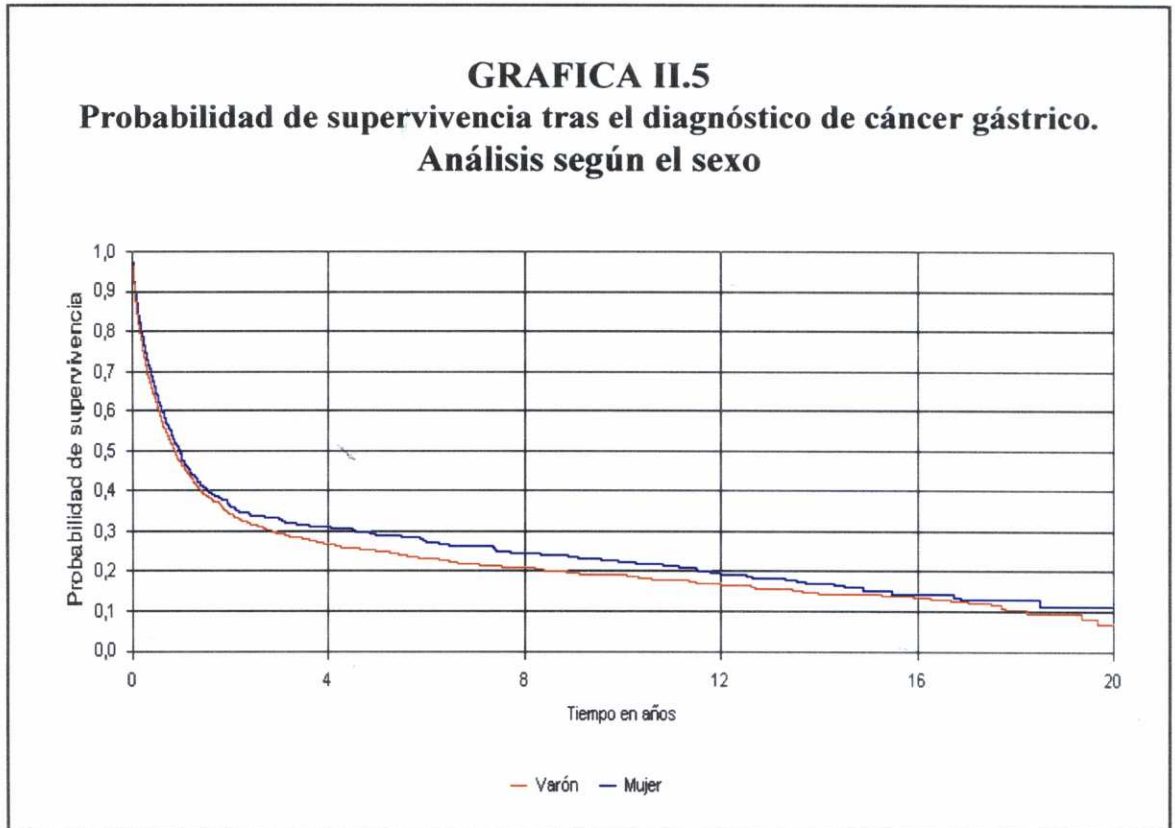
La relevancia que el sexo pudiese tener sobre la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico se aprecia en la Gráfica II.5. El ligero mejor pronóstico que tiene el sexo femenino sólo se pone de manifiesto a partir, aproximadamente, del tercer año tras el diagnóstico y se mantiene de forma estable hasta el duodécimo o decimotercer año tras el diagnóstico ($p=0.68$). Para valorar este aspecto conviene recordar los hallazgos señalados en la Tabla II.2. sobre la mayor frecuencia de fallecimientos por motivos ajenos al cáncer de estómago a partir del cuarto año post – diagnóstico. Una aproximación más exacta se detalla en la Tabla II.4.

TABLA II.4
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Análisis según el sexo (Método Kaplan - Meier)

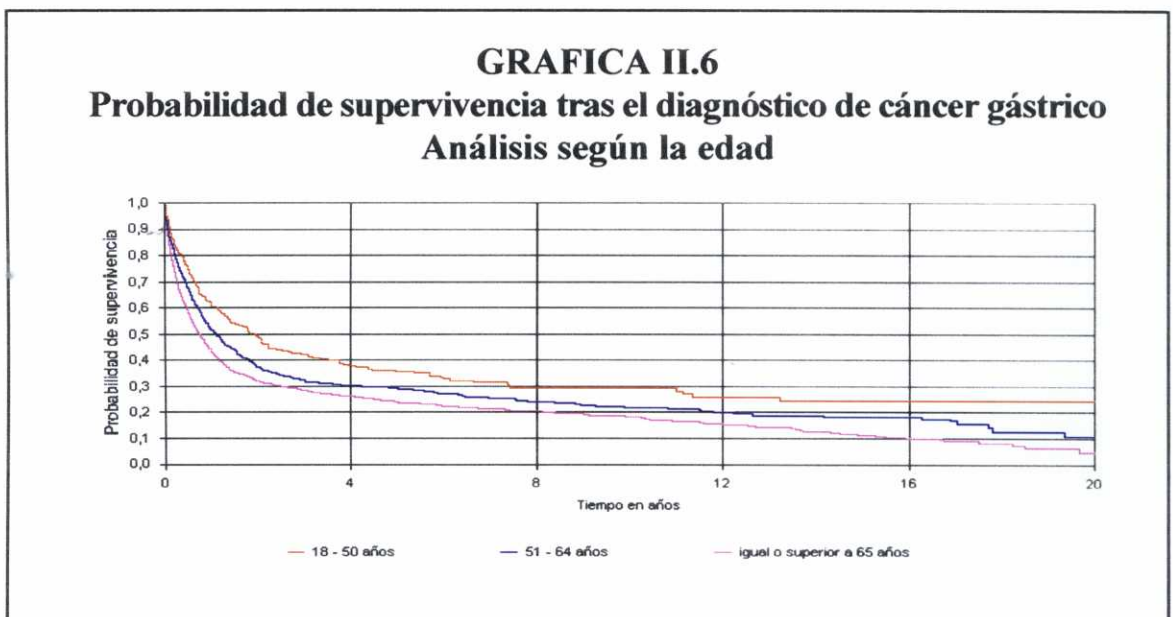
	VARON	MUJER
1 mes	0.87	0.89
6 meses	0.62	0.64
1 año	0.47	0.49
2 años	0.34	0.36
3 años	0.29	0.33
5 años	0.25	0.29

P = 0.68

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO



Para analizar el impacto de la edad sobre la probabilidad de supervivencia, la estratificamos en 3 grupos: Menores de 50, entre 51 y 64 años y con 65 o más años.



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

En la Gráfica II.6 se aprecia un evidente peor pronóstico a medida que la edad al diagnóstico aumenta. La probabilidad de tener una mala evolución se aprecia ya en los primeros meses tras el diagnóstico y se mantiene, desde entonces, de forma más o menos estable ($p < 0.001$) (Tabla II.5).

TABLA II.5
Probabilidad de supervivencia según la edad al diagnóstico
(Método Kaplan – Meier)

	≤ 50 AÑOS	(IC 95%)	51-64	(IC 95%)	≥ 65	(IC 95%)
1 mes	0.93	(0.88-0.95)	0.89	(0.87-0.92)	0.87	(0.85-0.89)
6 meses	0.75	(0.69-0.80)	0.67	(0.64-0.71)	0.58	(0.55-0.60)
1 año	0.61	(0.54-0.67)	0.51	(0.47-0.55)	0.44	(0.41-0.46)
2 años	0.48	(0.41-0.55)	0.37	(0.33-0.41)	0.32	(0.29-0.34)
3 años	0.41	(0.34-0.48)	0.32	(0.29-0.36)	0.28	(0.26-0.31)
5 años	0.35	(0.29-0.42)	0.29	(0.25-0.32)	0.24	(0.21-0.26)

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%
 $p < 0.001$

Puesto que, en algunas ocasiones, se ha señalado que los pacientes más jóvenes tienen un peor pronóstico que aquellos de mayor edad. para analizar esta posibilidad comparamos las probabilidades de supervivencia de los pacientes con menos de 40 años con la de los mayores de 80 años (Gráfica II.7.). En este estudio los pacientes de mayor edad tuvieron un evidente peor pronóstico, incluso en los primeros meses tras el diagnóstico ($p < 0.001$). Sin embargo, si comparamos detenidamente las probabilidades de supervivencia de los menores de 50 años (Tabla II.5.) con la de pacientes menores de 40 (Tabla II.6.) se aprecia como las probabilidades de supervivencia de los más jóvenes son sistemáticamente peores hasta el quinto año, si bien las diferencias no fueron significativas ($p = 0.46$).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

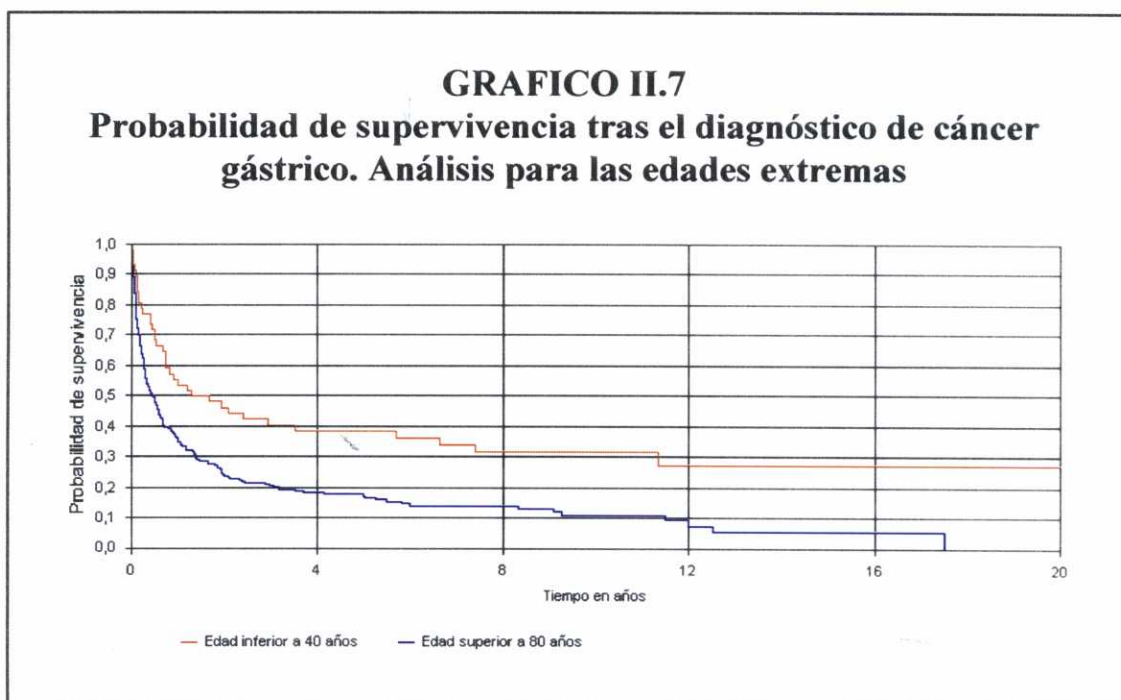


TABLA II. 6
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico
Análisis para las edades extremas (Método de Kaplan – Meier)

	≤ 40 años	(IC 95%)	≥ 80	(IC 95%)
1 mes	0.90	(0.78-0.96)	0.82	(0.76-0.86)
6 meses	0.70	(0.56-0.80)	0.48	(0.42-0.54)
1 año	0.53	(0.39-0.65)	0.35	(0.29-0.40)
2 años	0.44	(0.31-0.56)	0.23	(0.18-0.29)
3 años	0.39	(0.26-0.52)	0.20	(0.15-0.25)
5 años	0.36	(0.23-0.49)	0.17	(0.12-0.22)
10 años	0.30	(0.20-0.44)	0.10	(0.06-0.16)

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

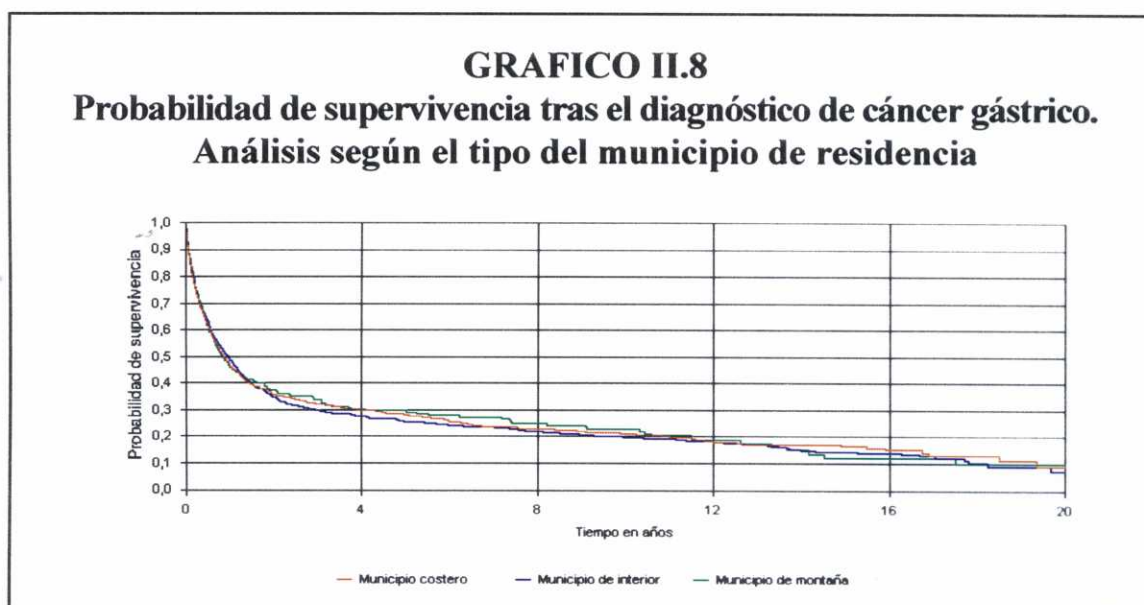
SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

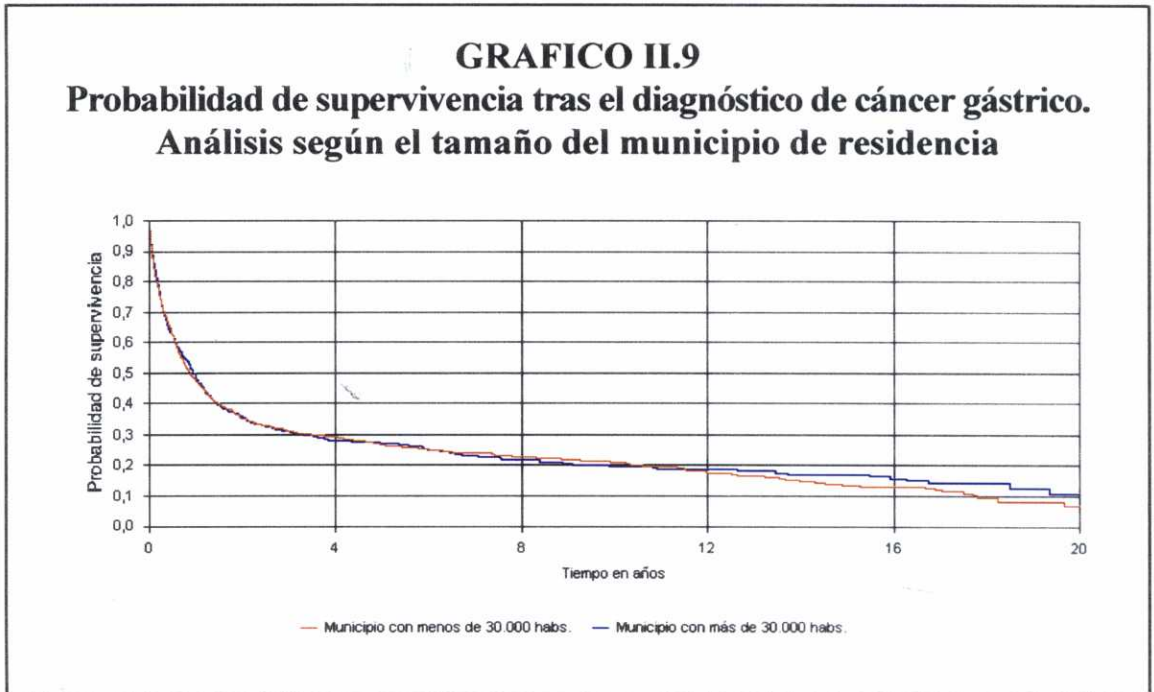
Los hallazgos de este Gráfico y su comparación con el previo sugieren que los pacientes con 65 años o más no constituyen un grupo homogéneo, sino que los mayores de 80 años tienen un pronóstico incluso peor. Al comparar las probabilidades de supervivencia de los pacientes de entre 65 y 79 con aquellos de 80 y más años se apreció que eran diferentes ($p < 0.001$). En los análisis posteriores utilizaremos, por tanto, 4 grupos de edad: Menores de 50 años, de 51 a 64; de 65 a 79 y 80 o más años.

2.4. Análisis de supervivencia según el lugar de residencia

Las costumbres y forma de vida difiere de manera considerable en las zonas de montaña y costera así como en las ciudades en función de su tamaño. Para valorar, aún de forma muy indirecta, estas circunstancias, analizamos la influencia del lugar de residencia en el pronóstico. Para ello seleccionamos los municipios con los criterios señalados en el apartado Pacientes y Métodos.

En el Gráfico II.8 se aprecia que no existe ningún tipo de diferencia en la probabilidad de supervivencia según el tipo de municipio ($p = 0.91$) y en el Gráfico II.9. se comprueba que el tamaño del municipio tampoco es un condicionante de la supervivencia ($p = 0.72$).





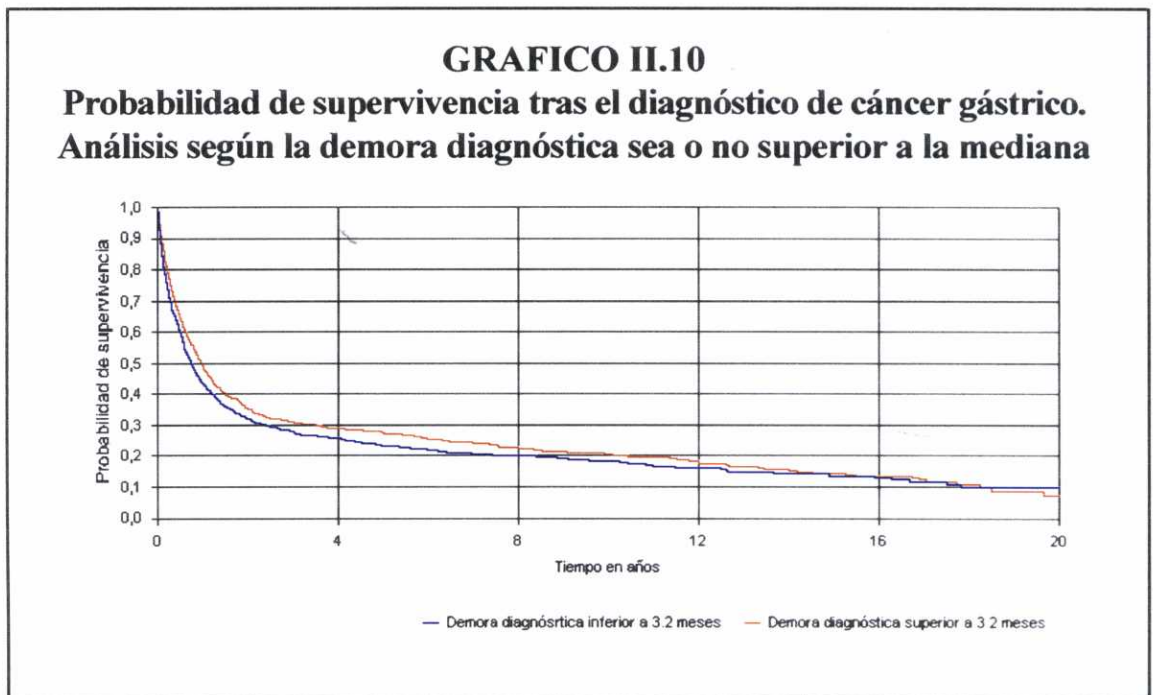
2.5. Análisis de supervivencia según la demora diagnóstica

Es evidente que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (demora diagnóstica) puede ejercer una cierta influencia sobre la supervivencia. Así, un concepto tradicional supone que un mayor retraso diagnóstico se asocia a un peor pronóstico.

Para valorar estas circunstancias, analizamos esta relación en nuestra serie, donde se pudo establecer el tiempo de demora diagnóstica en 1979 (84.8%) pacientes. En el apartado previo se señaló que la demora diagnóstica permaneció más o menos estable a lo largo de los 19 años en estudio (ver Gráfica I.2. y Tabla I.2.). Cuando analizamos la supervivencia según el tiempo de demora diagnóstica, apreciamos que los pacientes con una demora superior a la mediana (superior a 3.19 meses) tuvieron una discreta mejor supervivencia que aquellos diagnosticados antes de este tiempo ($p=0.002$). (Gráfico II.10).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

De la misma forma, los diagnosticados tras una demora de 6 meses tuvieron un ligero mejor pronóstico que los diagnosticados antes de este tiempo ($p=0.002$).



2.6. Análisis de supervivencia según la localización del tumor dentro del estómago

La localización del tumor dentro del estómago se asocia con probabilidades de supervivencia muy diferentes. En la Gráfica II.11 se aprecia como los tumores localizados en el tercio inferior tienen mejor pronóstico que los localizados en el tercio superior o los que afectan difusamente al estómago ($p < 0.001$). En la Tabla II.7. se detallan las probabilidades de supervivencia para diferentes tiempos y localizaciones del tumor. La probabilidad de supervivencia tras sufrir un adenocarcinoma de tercio inferior es superior a cualquier otra localización y en ocasiones la triplica (por ejemplo, frente a afectación difusa a los 5 años tras el diagnóstico, Tabla II.7.).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

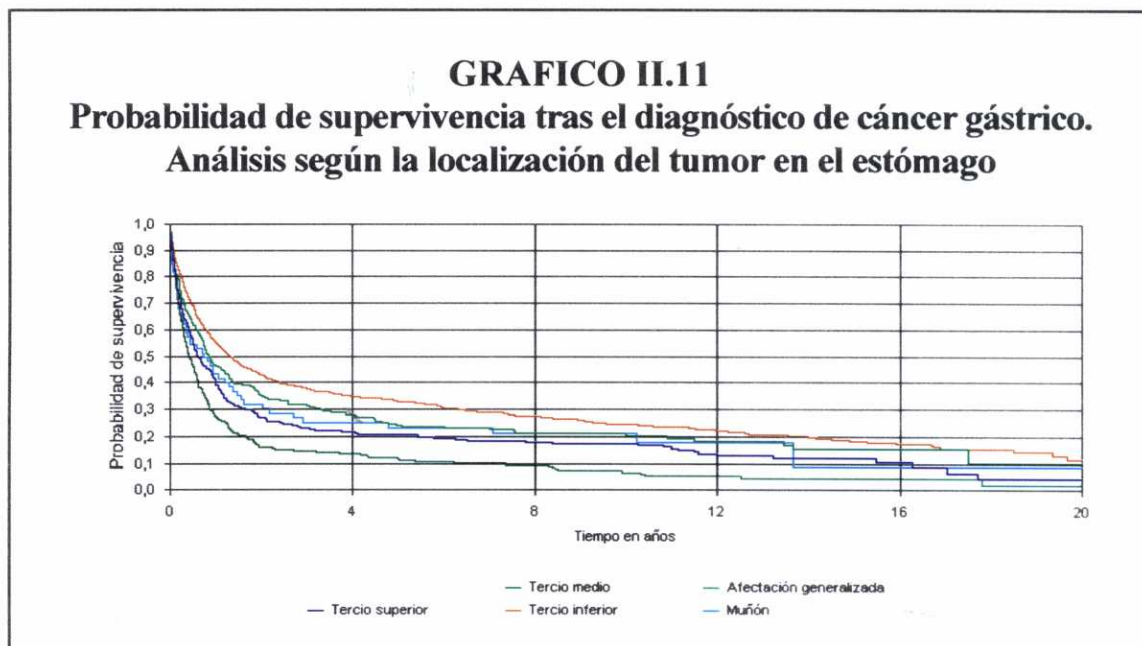


TABLA II. 7
Probabilidad de supervivencia según la localización del tumor dentro del estómago

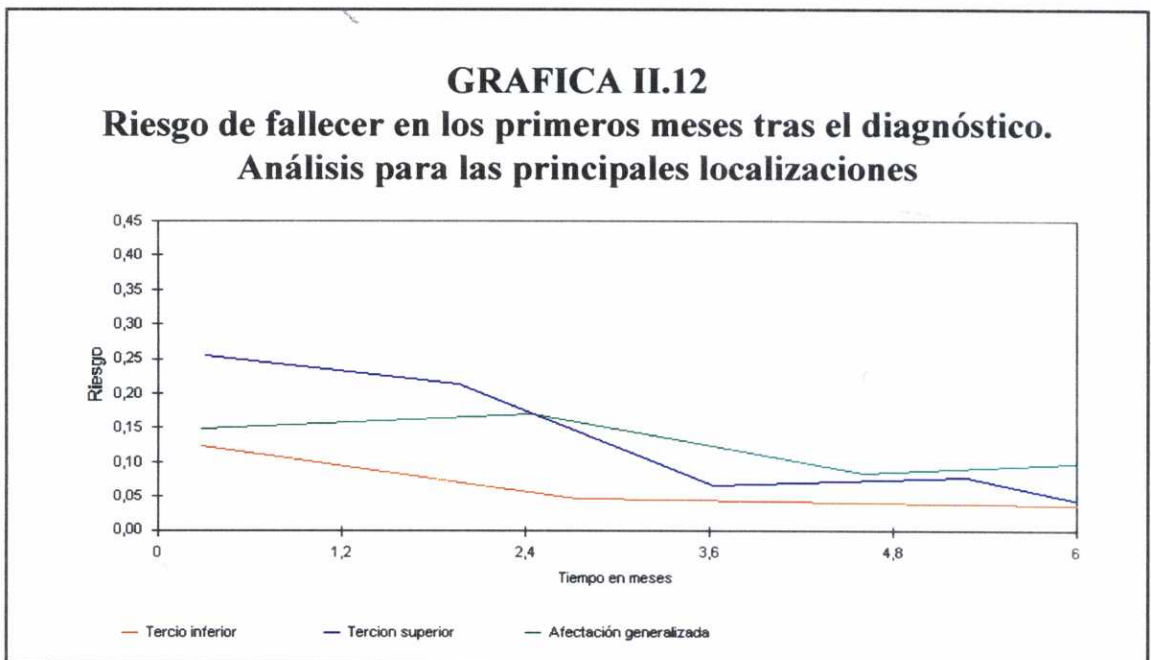
	Tercio superior		Tercio medio		Tercio inferior		Afectación generalizada		Muñón	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.86	0.82-0.89	0.86	0.82-0.90	0.89	0.87-0.91	0.85	0.81-0.88	0.82	0.72-0.90
6 meses	0.56	0.50-0.61	0.62	0.56-0.68	0.69	0.66-0.72	0.46	0.41-0.52	0.54	0.42-0.65
1 año	0.41	0.35-0.46	0.46	0.40-0.52	0.56	0.52-0.59	0.27	0.23-0.35	0.42	0.30-0.53
2 años	0.27	0.22-0.32	0.35	0.29-0.40	0.43	0.40-0.46	0.16	0.12-0.20	0.30	0.20-0.40
3 años	0.23	0.18-0.28	0.31	0.26-0.37	0.38	0.35-0.41	0.14	0.11-0.19	0.25	0.15-0.36
5 años	0.21	0.16-0.25	0.24	0.19-0.29	0.33	0.30-0.36	0.11	0.08-0.15	0.23	0.14-0.35
10 años	0.17	0.13-0.22	0.20	0.15-0.25	0.24	0.21-0.27	0.06	0.03-0.09	0.18	0.09-0.30

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

p < 0.001

El riesgo de fallecer difiere de forma considerable según la localización. Un estudio de riesgo acumulado muestra como la afectación generalizada conlleva el mayor riesgo. Cuando analizamos el riesgo instantáneo de muerte, apreciamos como el riesgo es muy alto, para cualquier localización, los dos primeros años. Sin embargo, cuando analizamos el riesgo en las primeras semanas tras el diagnóstico y tratamiento, podemos observar como en ese momento son los pacientes con tumores del tercio superior los que tienen el mayor riesgo (Gráfica II.12.).



2.7. Análisis según el grado de extensión del tumor primario (apartado T de las clasificaciones TNM)

La extensión local, consecuencia de la penetración y contigüidad del tumor, tiene una enorme importancia a la hora de establecer el pronóstico de un paciente concreto. En nuestro estudio se pudo establecer el grado local de extensión del tumor en 1.786 pacientes (76.5%). La Gráfica II.13 muestra las diferentes probabilidades de supervivencia según los diferentes grados de este parámetro (P<0.001). Una descripción más detallada para los diferentes tiempos se encuentra en la Tabla II.8.

GRAFICA II.13
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Análisis según la extensión del tumor primario
(apartado T de la clasificación TNM)

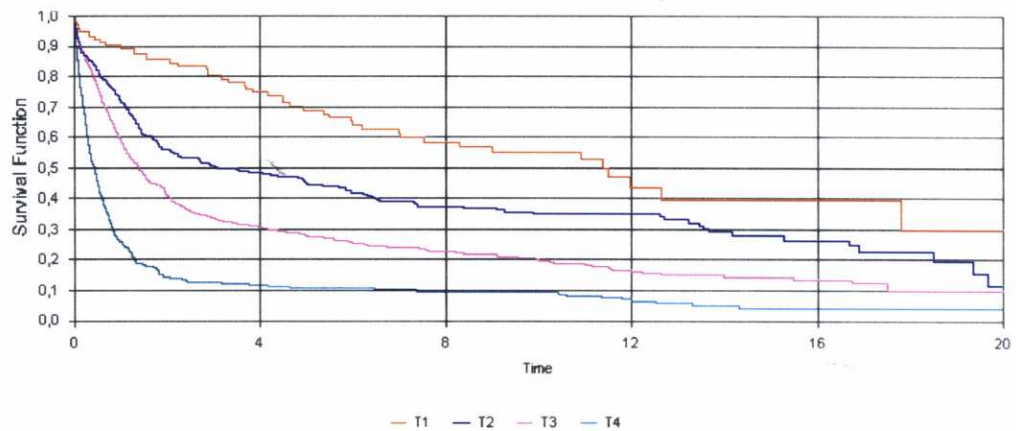


TABLA II. 8
Probabilidad de supervivencia según el grado de extensión del tumor primario (T de la clasificación final)

	T1		T2		T3		T4	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.97	0.91-0.99	0.93	0.89-0.95	0.93	0.91-0.95	0.85	0.82-0.88
6 meses	0.91	0.84-0.95	0.82	0.77-0.86	0.77	0.74-0.80	0.46	0.41-0.50
1 año	0.89	0.81-0.94	0.71	0.66-0.76	0.59	0.56-0.63	0.26	0.22-0.30
2 años	0.84	0.86-0.90	0.56	0.49-0.60	0.41	0.37-0.44	0.14	0.11-0.18
3 años	0.79	0.70-0.86	0.50	0.44-0.56	0.34	0.30-0.38	0.13	0.09-0.16
5 años	0.69	0.59-0.77	0.45	0.39-0.50	0.28	0.25-0.31	0.10	0.08-0.13
10 años	0.52	0.41-0.63	0.35	0.29-0.41	0.19	0.16-0.23	0.09	0.06-0.12

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan – Meier

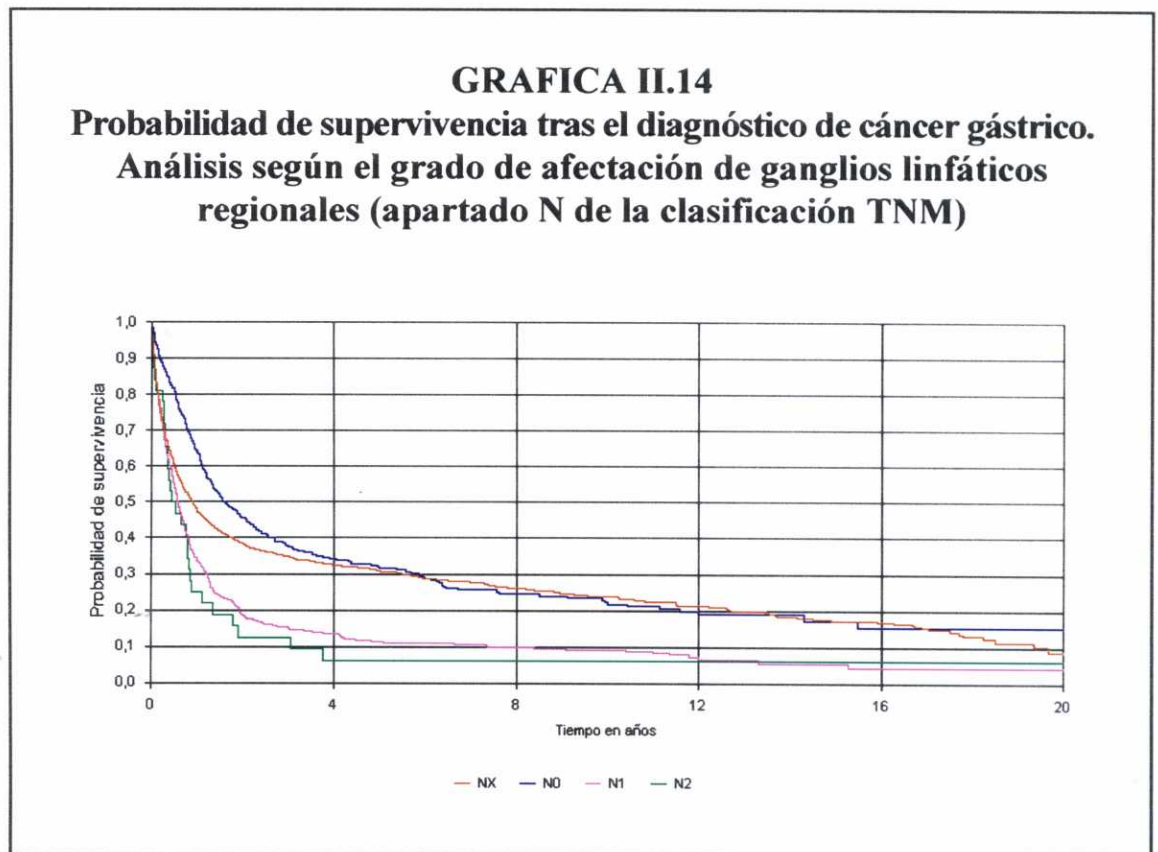
p < 0.001

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Es evidente que el grado T de la clasificación TNM permite una discriminación eficaz, proporcional al estadio y que se mantiene hasta 16 años después del diagnóstico.

2.8. Análisis según el grado de afectación de ganglios linfáticos regionales (apartado N de la clasificación TNM)

En 996 (42.7%) pacientes fue posible establecer el grado de afectación N. En 403 (17.2%) se consideró que el estadio era N0, en 521 (22.3%) que era N1 y en 72 (3.1%) que era N2. En 1338 (57.3%) pacientes no se pudo constatar el grado de afectación ganglionar (NX). La probabilidad de supervivencia resultante de estos datos se muestra en la Gráfica II.14. Una descripción más detallada para los diferentes tiempos se encuentra en la Tabla II.9.



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TABLA II. 9
Probabilidad de supervivencia según el grado de afectación de ganglios linfáticos
Apartado N de la clasificación TNM

	Nx		N0		N1		N2	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.87	0.85-0.89	0.94	0.91-0.96	0.87	0.84-0.90	0.81	0.63-0.91
6 meses	0.60	0.57-0.63	0.81	0.77-0.85	0.55	0.50-0.59	0.47	0.29-0.62
1 año	0.48	0.45-0.51	0.64	0.59-0.69	0.34	0.30-0.38	0.21	0.09-0.37
2 años	0.38	0.35-0.41	0.45	0.40-0.50	0.18	0.15-0.22	0.12	0.04-0.26
3 años	0.35	0.32-0.37	0.38	0.33-0.42	0.15	0.12-0.18	0.09	0.02-0.22
5 años	0.31	0.28-0.33	0.32	0.27-0.36	0.11	0.08-0.14	-	-
10 años	0.24	0.21-0.26	0.21	0.17-0.26	0.08	0.063-0.11	-	-

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

$p < 0.001$

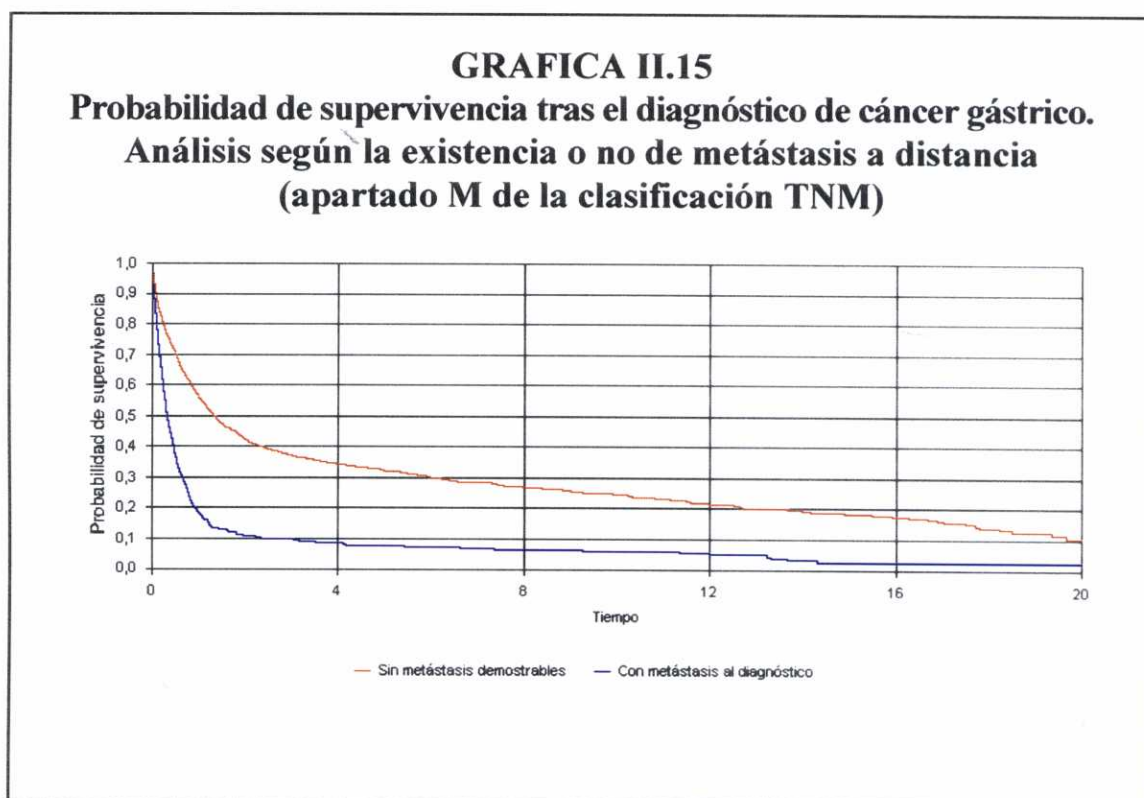
Como era de esperar, las probabilidades de supervivencia fueron estadísticamente diferentes según el grado de afectación ($p < 0.001$). Sin embargo, los dos grupos con afectación ganglionar se comportaron de forma muy similar sin que se apreciaran claras diferencias en el pronóstico. El estadio Nx, el más numeroso, representa una mezcla de diferentes gradaciones.

2.9. Análisis según la existencia o no de metástasis a distancia (apartado M de la clasificación TNM)

Se demostró la existencia de algún tipo de metástasis al diagnóstico en 585 pacientes (25.06%). En la Gráfica II.15 se aprecia la probabilidad de supervivencia según la existencia o no de metástasis, independientemente de su localización. La presencia de metástasis conlleva una probabilidad de

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

supervivencia significativamente menor ($p < 0.001$). Además, el riesgo de muerte en el tiempo para los pacientes con metástasis es casi cuatro veces mayor al que presentan los pacientes sin metástasis. Esta situación se mantiene durante los primeros nueve meses tras el diagnóstico.



La probabilidad de supervivencia para las principales localizaciones metastásicas se detalla en la Grafica II.16. La existencia de metástasis sólo hepáticas, sólo peritoneales o ambas se acompañó de supervivencias muy similares. El grupo formado por el resto de localizaciones mostró una mayor probabilidad de supervivencia durante el primer año tras el diagnóstico ($p=0.03$), para igualarse en los meses siguientes (Tabla II.13.).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

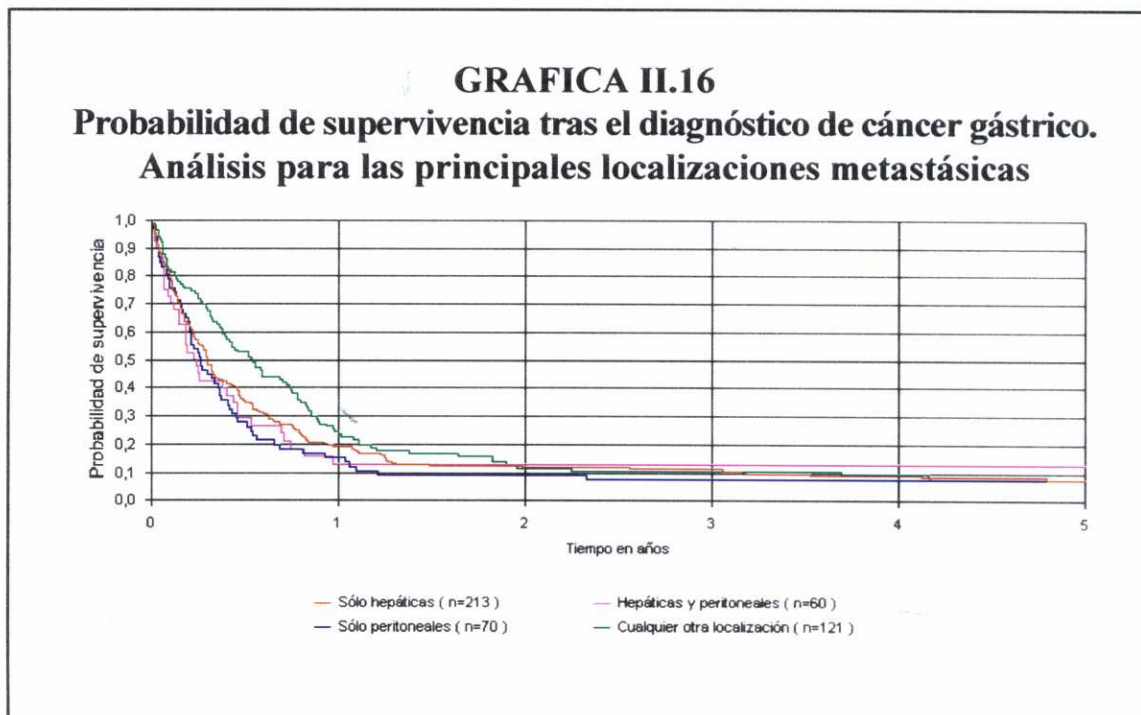


TABLA II. 10
Probabilidad de supervivencia para las principales localizaciones metastásicas

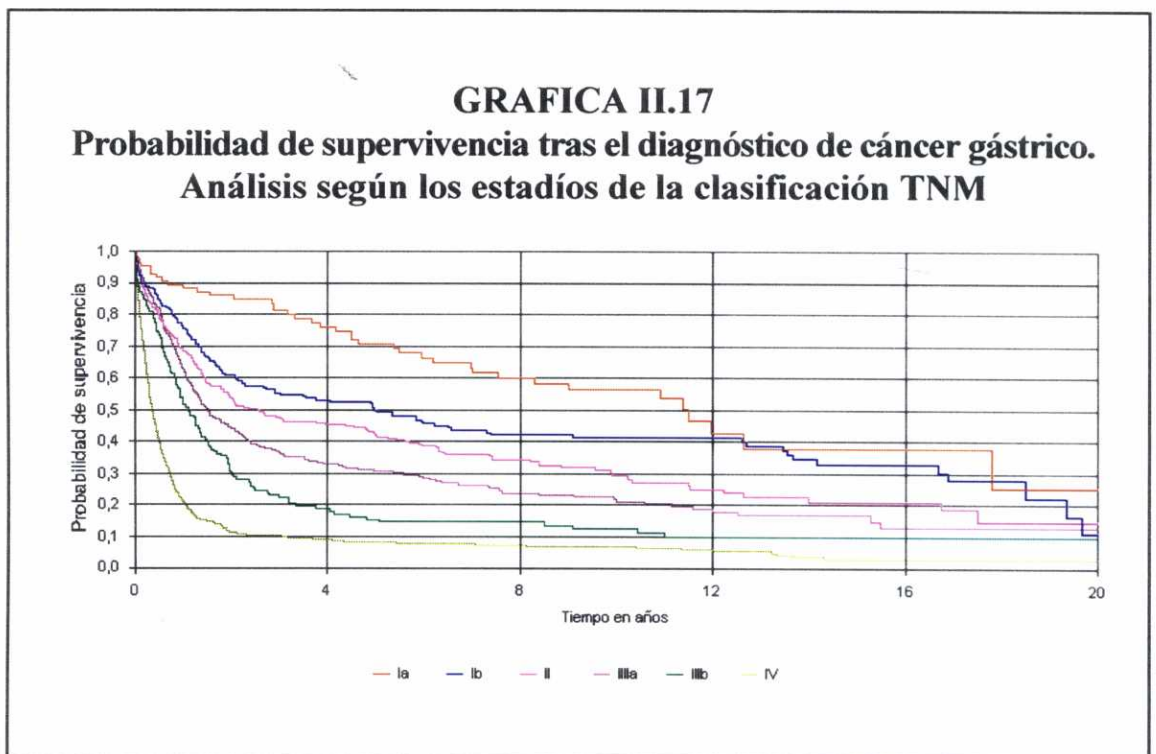
	HIGADO		PERITONEO		PANCREAS		COLON		CUALQUIER LOCALIZACION	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.83	0.78-0.86	0.79	0.72-0.85	0.87	0.78-0.93	0.85	0.72-0.93	0.83	0.80-0.86
6 meses	0.35	0.29-0.40	0.28	0.21-0.36	0.39	0.28-0.51	0.35	0.22-0.49	0.38	0.33-0.41
1 año	0.17	0.13-0.21	0.15	0.09-0.21	0.13	0.05-0.19	0.20	0.10-0.32	0.18	0.15-0.22
2 años	0.09	0.07-0.12	0.08	0.05-0.14	0.06	0.02-0.13	0.10	0.04-0.22	0.10	0.08-0.14

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

2.10. Supervivencia según la clasificación TNM

El sistema más utilizado en los países occidentales para valorar la extensión de la enfermedad es la clasificación TNM. En nuestro estudio se pudo establecer esta clasificación en 1756 pacientes (75.2%) (ver Tabla 1.6.). La probabilidad de supervivencia para los diferentes estadios se muestra en la Gráfica II.17.



La estratificación de la extensión de la enfermedad por esta clasificación discrimina de forma clara el pronóstico. La diferencia entre los estratos es muy significativa ($p < 0.001$) y, además, su carácter es progresivo. En otras palabras, siempre se verifica que a mayor estrato, peor pronóstico. En este estudio esta capacidad se mantiene hasta el decimosegundo año tras el diagnóstico pero, en ese momento, el antecedente del cáncer gástrico ha perdido gran parte de su relevancia clínica. En la Tabla II.11 se muestra una descripción más detallada para diferentes momentos de la evolución.

TABLA II. 11
Probabilidad de supervivencia por estadios de la clasificación TNM

	Ia		Ib		II		IIIA		IIIB		IV	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.98	0.91-0.99	0.93	0.89-0.96	0.94	0.91-0.98	0.95	0.92-0.97	0.90	0.83-0.95	0.84	0.81-0.86
6 meses	0.91	0.82-0.95	0.84	0.78-0.87	0.79	0.73-0.83	0.82	0.77-0.86	0.73	0.66-0.79	0.46	0.37-0.43
1 año	0.88	0.79-0.94	0.75	0.69-0.81	0.69	0.63-0.74	0.63	0.57-0.68	0.53	0.45-0.60	0.21	0.18-0.25
2 años	0.85	0.75-0.91	0.60	0.53-0.67	0.54	0.47-0.59	0.43	0.37-0.49	0.29	0.23-0.37	0.11	0.09-0.14
3 años	0.80	0.71-0.89	0.55	0.47-0.62	0.47	0.41-0.53	0.36	0.31-0.42	0.22	0.16-0.29	0.10	0.08-0.13
5 años	0.70	0.60-0.80	0.49	0.42-0.56	0.42	0.36-0.48	0.31	0.26-0.36	0.14	0.09-0.21	0.05	0.03-0.07
10 años	0.54	0.41-0.63	0.40	0.33-0.47	0.29	0.23-0.35	0.21	0.16-0.28	0.09	0.05-0.16	0.02	0.02-0.06

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

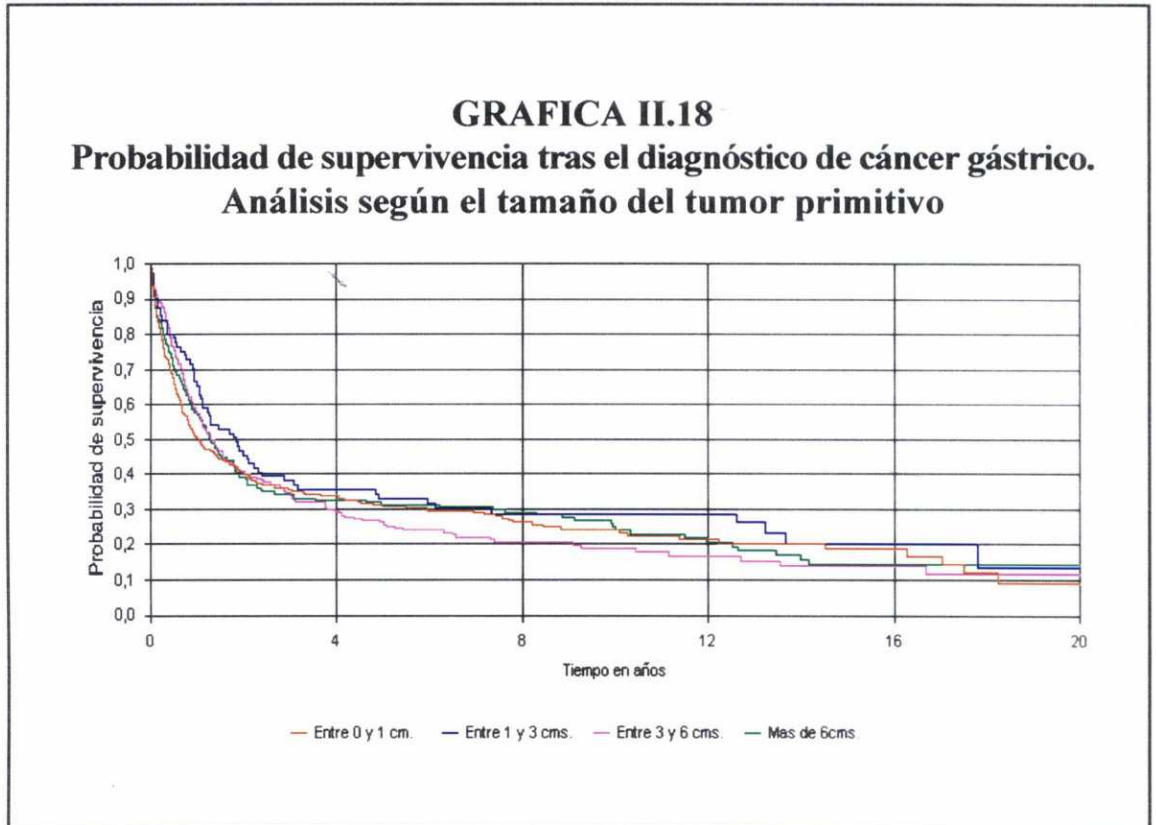
p < 0.001

El sistema TNM aporta un conocimiento muy exacto de la extensión de la enfermedad, cada vez mejor en sus sucesivas versiones, y ofrece mayor información que sus componentes por separado. Desde el punto de vista clínico se consigue una valoración pronóstica muy precisa que, además, permite realizar comparaciones entre diferentes series. Por todo ello es el sistema de referencia en el análisis multivariante de supervivencia de esta enfermedad.

2.11. Supervivencia según el tamaño del tumor primitivo

En la tabla I.7. se aprecia que, con la excepción del estadio Ia, existe una relación inversa entre el estadio de la enfermedad y el tamaño del tumor. Por otra parte, es lógico pensar que el tamaño también debe de relacionarse con la cirugía y, quizá, con el tiempo de

supervivencia. En la Gráfica II.18. se muestra la evolución para tamaños diferentes del tumor primitivo.



La distribución en estratos se realizó de acuerdo con la frecuencia de los diferentes tamaños. En este estudio, la probabilidad de supervivencia fue similar para cada uno de los grupos de tamaño ($p=0.86$).

2.12. Supervivencia en relación con los diferentes tipos histológicos de la clasificación de Laurén

En la Gráfica II.19. se muestran las probabilidades de supervivencia según el tipo histológico de la clasificación de Laurén.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

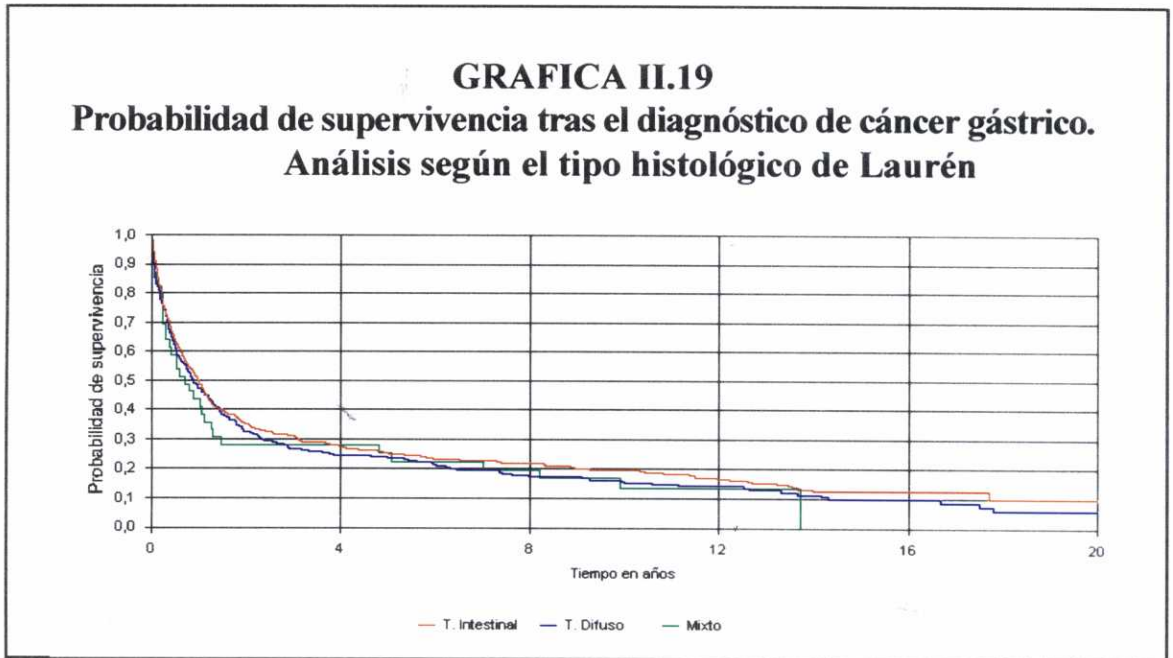


TABLA II.12

Probabilidad de supervivencia según el tipo histológico de Laurén

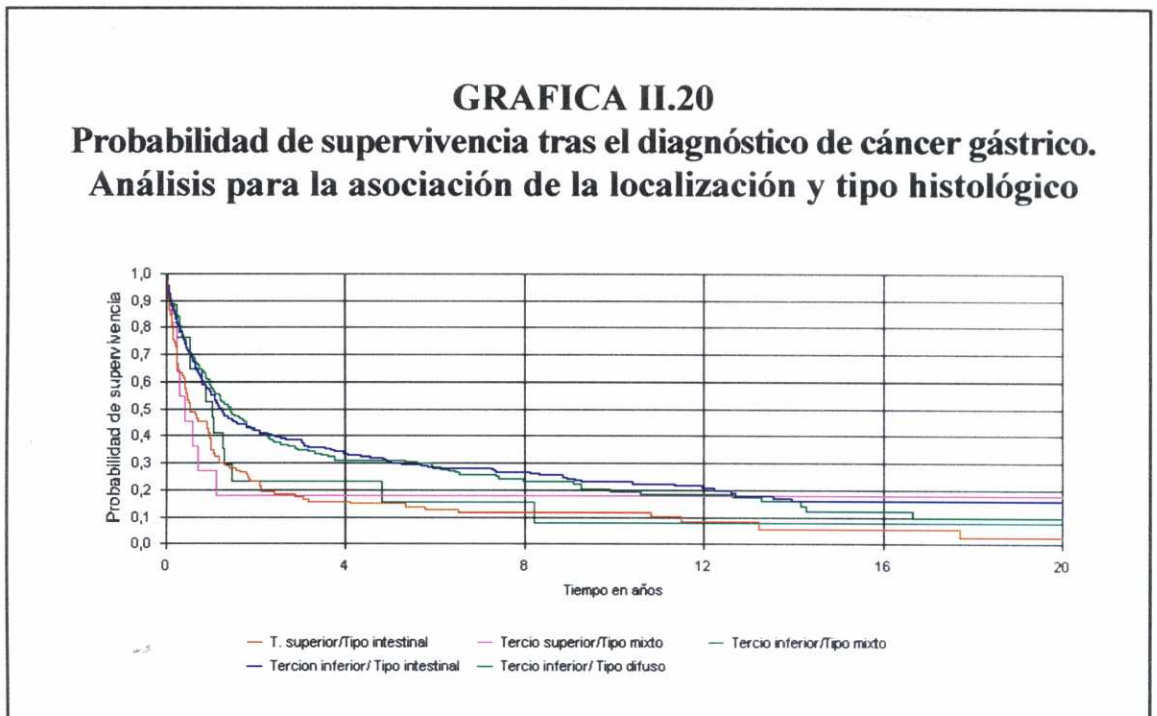
	INTESTINAL		DIFUSO		MIXTO	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.91	0.88-0.93	0.85	0.81-0.88	0.85	0.69-0.93
6 meses	0.63	0.60-0.67	0.61	0.56-0.66	0.54	0.37-0.68
1 año	0.50	0.46-0.53	0.47	0.42-0.52	0.41	0.26-0.56
2 años	0.35	0.31-0.39	0.32	0.28-0.37	0.28	0.15-0.43
3 años	0.31	0.27-0.35	0.26	0.22-0.31	0.23	0.13-0.40
5 años	0.25	0.21-0.28	0.24	0.19-0.28	0.13	0.05-0.27
10 años	0.19	0.16-0.23	0.15	0.11-0.19	0.11	0.03-0.19

p = 0.16

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Si bien en principio no existen claras diferencias entre las evoluciones de los diferentes tipos ($p=0.16$), se aprecia que el mixto conlleva un aparente peor pronóstico en los primeros años de la enfermedad. Estas diferencias se aprecian con mayor detalle en la Tabla II.12. El pequeño número de casos incluidos en el grupo mixto, responsable del amplio intervalo de confianza, limita la interpretación de las diferencias.

Por otra parte, se ha sugerido que localización e histología del tumor podrían estar relacionados, de ser así el pronóstico se modificaría según las asociaciones. En la Gráfica II.20. se muestra la probabilidad de supervivencia para algunas localizaciones desglosadas según el tipo de Laurén.



En esta Gráfica se aprecia como los pacientes pertenecientes al tipo mixto de Laurén tuvieron menor tiempo de supervivencia que aquellos otros con tumores de la misma localización pero diferente tipo histológico ($p<0.001$). En el caso presentado como ejemplo, la evolución de los pacientes con tumores del tercio inferior e histología mixta fue más cercana a la de pacientes con

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

afectación del tercio superior. Ello sugiere que localización e histología podrían definir subgrupo con pronóstico diferenciado. Esta posibilidad ha de comprobarse en los análisis multivariantes.

2.13. Supervivencia según el tipo de cirugía

Las posibilidades de resección quirúrgica son claves a la hora de establecer el pronóstico. La Gráfica II.21. y la Tabla II.13. muestran las probabilidades de supervivencia según la intención quirúrgica.

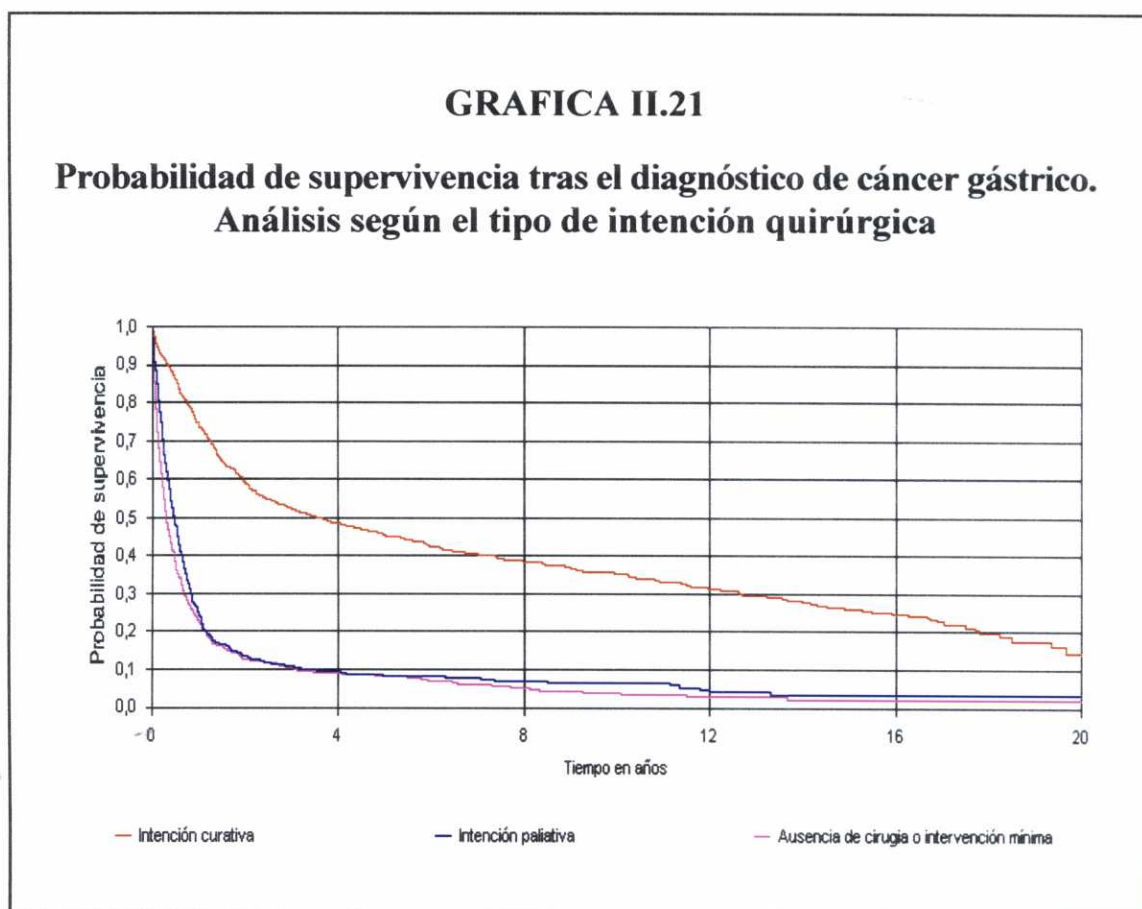


TABLA II.13

Probabilidad de supervivencia según la intervención de cirugía practicada

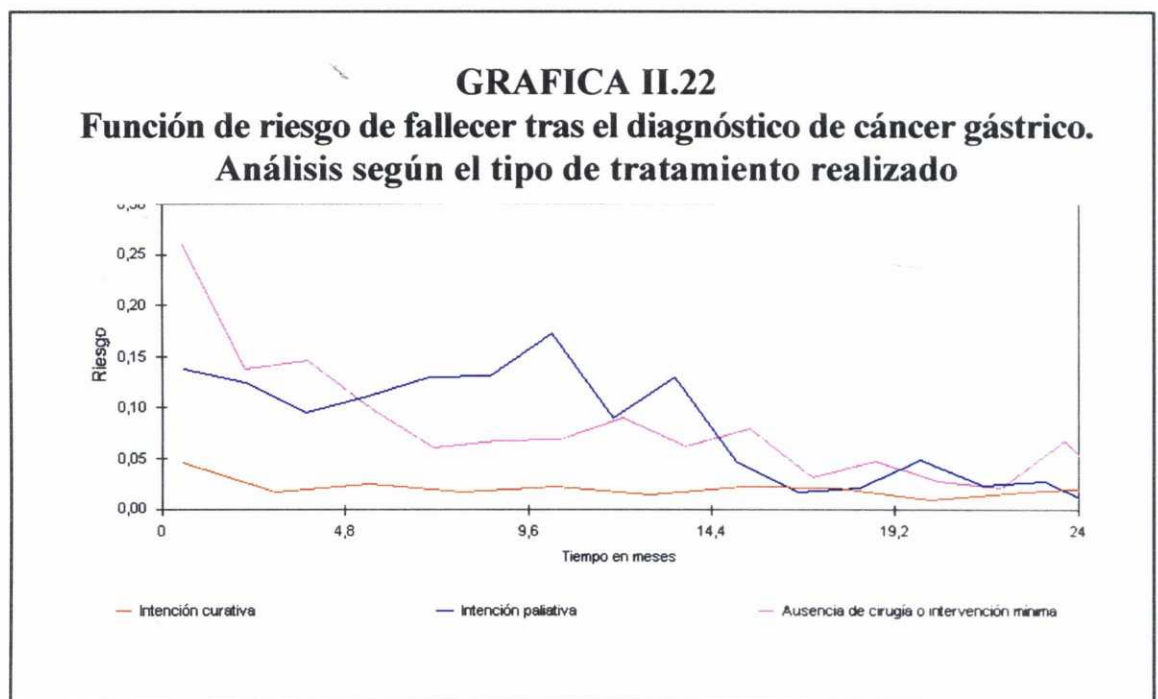
	INTENCIÓN CURATIVA		INTENCIÓN PALIATIVA		OTRAS (*)	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.99	0.99-0.99	0.88	0.84-0.91	0.78	0.78-0.82
6 meses	0.85	0.84-0.88	0.48	0.43-0.53	0.37	0.37-0.41
1 año	0.75	0.72-0.77	0.25	0.21-0.29	0.23	0.23-0.27
2 años	0.62	0.6-0.64	0.13	0.10-0.17	0.12	0.12-0.16
3 años	0.52	0.49-0.55	0.10	0.08-0.12	0.10	0.10-0.13
5 años	0.45	0.42-0.48	0.08	0.05-0.11	0.07	0.07-0.11
10 años	0.35	0.62-0.38	0.04	0.03-0.06	0.03	0.03-0.05

(*) Incluye cirugías derivativas, mínimamente invasivas o bien ausencia de cirugía.
 (IC 95%): Intervalo de confianza 95%
 (K-M): Kaplan - Meier
 p < 0.0001

Se puede apreciar que en los pacientes en los que se puede llevar a cabo una cirugía con intención curativa, las probabilidades de supervivencia se sitúan en el entorno del 50% en el plazo de 4 años. En caso contrario, la probabilidad de supervivencia no sobrepasa el 10%. Estas diferencias son claramente significativas (p<0.0001). Un punto de interés es conocer si las cirugías realizadas con afán paliativo permiten mayor tiempo de supervivencia. En este estudio no se demostró al apreciarse que todas las opciones diferentes a la cirugía con intención curativa tuvieron probabilidades de supervivencia similares.

La función de riesgo también es diferente según el tipo de cirugía practicada. Mientras la cirugía con intención curativa mantiene un riesgo

prácticamente constante a lo largo de los primeros 2 años tras el diagnóstico, cirugía paliativa y el resto de actitudes multiplican por 3 y 5 veces, respectivamente, el riesgo de fallecer en los primeros meses. Este exceso de riesgo se mantiene hasta finalizar el primer año post-diagnóstico, tendiendo a equipararse desde entonces.



El tipo de ablación quirúrgica practicada también pudiera ser de importancia pronóstico. Sin embargo, es lógico pensar que el tipo de cirugía se adapta a los hallazgos operatorios que son, a su vez, consecuencia de la extensión de la enfermedad. En la tabla I.9. representamos cada tipo de cirugía realizada según la intención con la que se realizó. Tanto la gastrectomía subtotal como la total se realizaron de forma significativamente más frecuente con intención curativa, por el contrario las cirugías incluidas en el apartado Otras lo fueron en el resto de los grupos ($p < 0.0001$). La probabilidades de supervivencia asociadas a cada tipo de resección quirúrgica se muestran en la Gráfica II.23. y en la Tabla II.14.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

GRAFICA II.23
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Análisis según el tipo de cirugía realizada

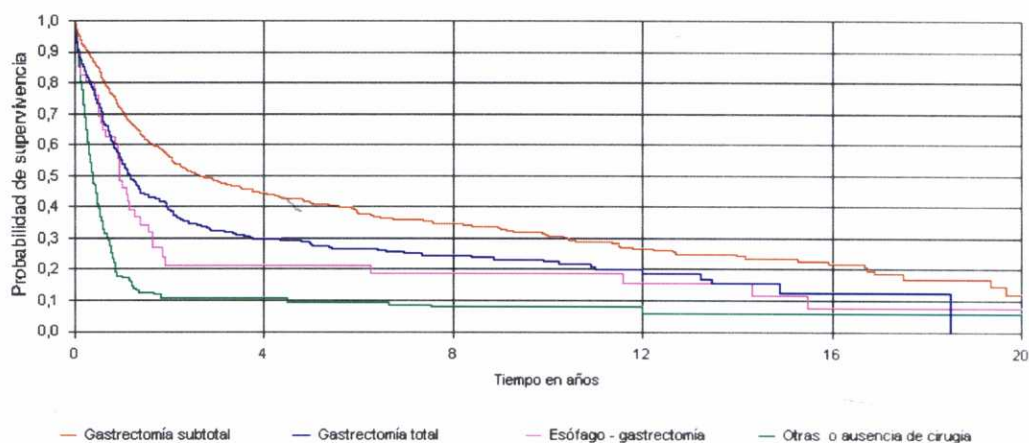


TABLA II. 14
Probabilidad de supervivencia según la cirugía realizada

	GASTRECTOMÍA SUBTOTAL		GASTRECTOMÍA TOTAL		ESOFAGO-GASTRECTOMÍA		OTRAS	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.96	0.98-0.95	0.90	0.86-0.93	0.90	0.78-0.96	0.88	0.82-0.92
6 meses	0.85	0.88-0.82	0.72	0.66-0.77	0.71	0.56-0.82	0.40	0.33-0.48
1 año	0.71	0.67-0.75	0.54	0.48-0.60	0.46	0.31-0.60	0.17	0.12-0.24
2 años	0.56	0.52-0.59	0.39	0.33-0.45	0.22	0.10-0.35	0.10	0.06-0.16
3 años	0.48	0.44-0.52	0.32	0.26-0.38	0.20	0.10-0.30	0.09	0.05-0.15
5 años	0.41	0.37-0.45	0.29	0.22-0.33	0.15	0.05-0.27	0.06	0.02-0.12
10 años	0.31	0.27-0.35	0.22	0.17-0.28	-	-	-	-

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

p < 0.0001

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Si exceptuamos las intervenciones exploratorias, cuanto más agresiva es una intervención, menor es la probabilidad de supervivencia. Así destaca la elevada probabilidad de supervivencia (en el entorno del 45%) registrada a los 4 años de la cirugía menos radical y el peor pronóstico asociado a cirugías más agresivas ($p < 0.001$). Todo ello sugiere que el cirujano elige la intervención menos agresiva, entre las posibles, una vez que ha decidido la intención quirúrgica.

Por ello la intención quirúrgica parece una variable que contiene mayor información a la hora del análisis multivariante.

2.14. Supervivencia según el estado final (infiltrados o no) de los bordes de la pieza quirúrgica

Independientemente de la opinión del cirujano sobre el grado de resección alcanzado, es de interés conocer las probabilidades de supervivencia en relación con la afectación microscópica de los bordes.

A la hora de valorar este resultado, es conveniente recordar que el grado de acuerdo entre la información quirúrgica y los datos histológicos disponibles fue muy alto (Índice Kappa 0.82).

En la Gráfica II.24. se muestran las probabilidades de supervivencia derivadas de la situación de infiltración o no de los bordes de la pieza quirúrgica, sin tener en cuenta la intención quirúrgica.

La ausencia de enfermedad en los bordes de resección se asocia a una mayor probabilidad de supervivencia ($p < 0.001$).

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

GRAFICA II.24
Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Análisis tras el examen histológico de los bordes de resección quirúrgicos

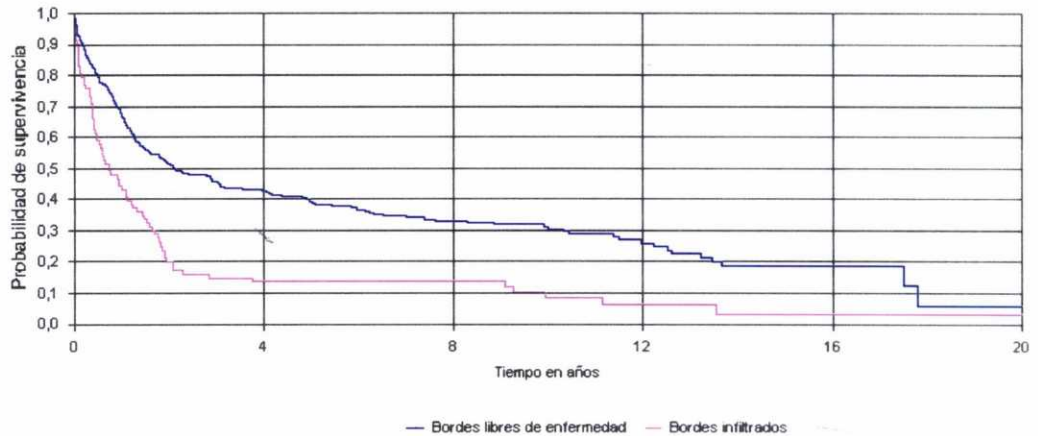


TABLA II. 15
Probabilidad de supervivencia según el estado de los bordes
de la resección quirúrgica

	LIBRES		INFILTRADOS	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 mes	0.93	0.90-0.96	0.90	0.82-0.95
6 meses	0.80	0.73-0.85	0.59	0.46-0.68
1 año	0.68	0.62-0.73	0.43	0.32-0.54
2 años	0.51	0.46-0.56	0.19	0.11-0.28
3 años	0.45	0.40-0.50	0.15	0.08-0.24
5 años	0.39	0.33-0.44	0.12	0.06-0.20
10 años	0.30	0.24-0.35	0.03	0.00-0.12

(IC 95%): Intervalo de confianza 95%

(K-M): Kaplan - Meier

p < 0.001

2.15. Resumen del análisis univariante

En la Tabla II.16. se recoge un resumen de las probabilidades de supervivencia, a diferentes tiempos de interés clínico, para aquellas variables que, en el análisis univariante, tuvieron una influencia significativa en el pronóstico.

TABLA II. 16

**Resumen del análisis univariante de supervivencia
(Método de Kaplan – Meier)**

	6 MESES	2 AÑOS	5 AÑOS	P
PERIODO DIAGNÓSTICO				
1975-87	0.63	0.37	0.29	0.005
1988-93	0.61	0.32	0.23	
EDAD				
≤ 50	0.75	0.48	0.35	<0.001
51-64	0.67	0.37	0.29	
≥ 65	0.58	0.32	0.24	
EDADES EXTREMAS				
≤ 40	0.70	0.44	0.36	<0.001
≥ 80	0.48	0.23	0.17	
DEMORA DIAGNÓSTICA				
< 3.19 meses	0.60	0.32	0.23	0.002
>3.2 meses	0.64	0.35	0.27	
LOCALIZACIÓN				
Tercio superior	0.56	0.27	0.21	<0.001
Tercio medio	0.62	0.35	0.24	
Tercio inferior	0.69	0.43	0.33	

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Afectación generalizada	0.46	0.16	0.11	
Muñón	0.54	0.30	0.23	
TNM				
Ia	0.91	0.85	0.70	
Ib	0.84	0.60	0.49	
II	0.79	0.54	0.42	
IIIa	0.82	0.43	0.31	<0.001
IIIb	0.73	0.29	0.14	
IV	0.40	0.11	0.05	
INTENCIÓN QUIRÚRGICA				
Curativa	0.85	0.62	0.45	
Paliativa	0.48	0.13	0.08	<0.001
Otros	0.37	0.12	0.07	
TIPO DE RESECCIÓN				
G. Subtotal	0.85	0.56	0.41	
G. Total	0.72	0.39	0.29	<0.001
Esofagogastrectomía	0.71	0.22	0.15	
Otras	0.40	0.10	0.06	
ESTADO BORDES QUIRÚRGICOS				
Libres	0.80	0.51	0.39	<0.001
Infiltrados	0.59	0.19	0.12	

2.16. Características generales de los pacientes que han sobrevivido 5 y más años

Los pacientes que sobreviven 5 o más años al diagnóstico de cáncer gástrico constituyen un grupo de enfermos poco numeroso y con características poco conocidas.

En nuestra serie 495 (21.2%) enfermos se encuentran en esta situación. Sus características principales se detallan en la Tabla II.17.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TABLA II. 17

Características de los pacientes que sobreviven 5 o más años al diagnóstico

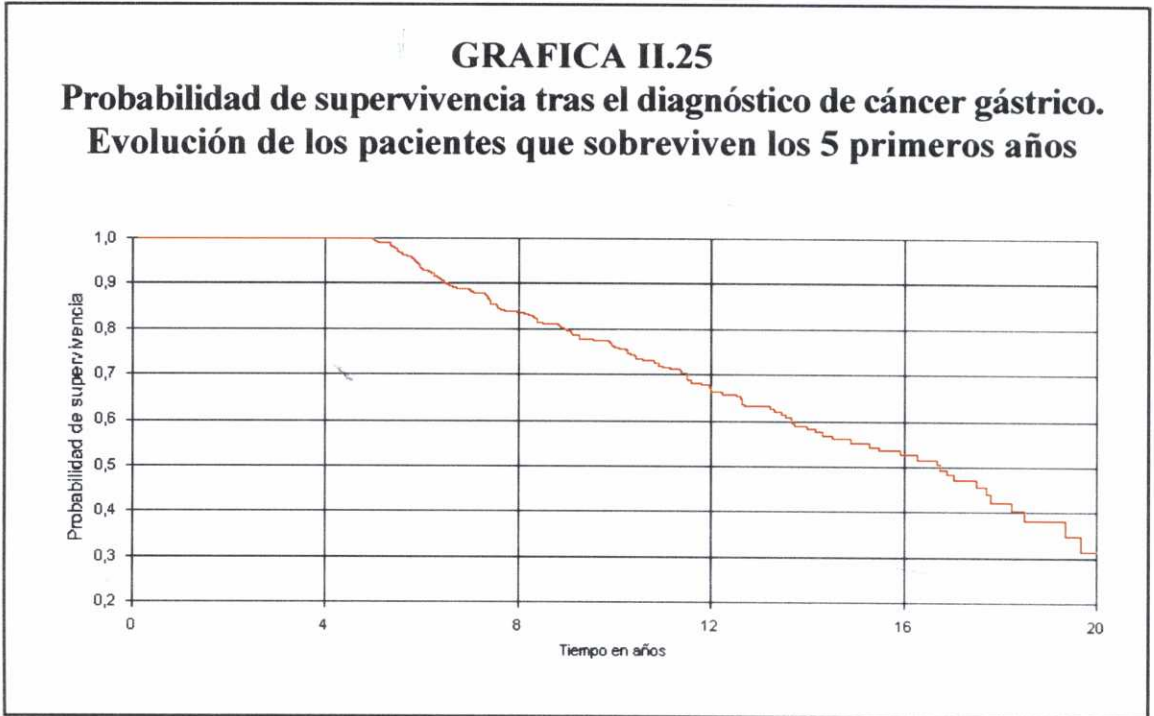
	<u>SUPERVIVIENTES AL MENOS 5 AÑOS</u>			<u>SERIE TOTAL</u>	
	CASOS	Nº CONDICIÓN	%	Nº	%
TOTAL	495			2334	
SEXO	495				
VARÓN		295	59.6	1475	63.2
LUGAR	467				
Costa		202	43.2	926	39.7
Interior		212	45.4	1.156	49.5
Montaña		53	11.3	230	9.9
CIUDAD	466				
< 30.000		302	64.8	1.419	60.9
> 30.000		164	35.2	708	30.3
DIAGNÓSTICO	495				
1975-79		91	18.4	419	18.0
80-84		120	24.2	544	23.3
85-89		195	39.4	757	32.4
+ 90		89	18.0	614	26.3
LOCALIZACIÓN	448				
Tercio inferior		289	64.5	1.081	46.3
Muñón		13	2.9	67	2.9
Tercio medio		57	12.7	289	12.4
Tercio superior		56	12.5	334	14.3
Afectación general		33	7.4	351	15.0

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TNM	372				
Ia		51	13.7	86	3.7
Ib		81	21.8	198	8.5
II		97	26.1	280	12.0
IIIa		79	21.2	305	13.1
IIIb		18	4.8	182	7.8
IV		46	12.4	705	30.2
T. LAURÉN	286				
T. Intestinal		209	73.1	636	51.9
T. Difuso		73	25.5	365	29.8
T. Mixto		9	3.1	39	3.2
INTENCIÓN	435				
Curativa		404	92.9	1.088	46.4
Otras		31	7.1	1.252	54.6

En esta tabla se resumen, de forma paralela, las mismas características que presentaba la serie general de pacientes. Destaca que los pacientes con mayor supervivencia tuvieron una significativa mayor frecuencia de presentaciones en el tercio inferior (64.5% frente a 46.3%; $p < 0.001$), de diagnóstico en estadios poco avanzados (grados I o II) (25.5% frente a 12.2%; $p < 0.001$), de tipo intestinal de Laurén (73.1 frente a 46.4%; $p=0.03$) y de cirugías realizadas con intención curativa (92.9% frente a 46.4%; $p < 0.001$). Sería de interés determinar si con el paso de los años se incrementa el número de pacientes que sobreviven más de 5 años; pero este estudio es poco adecuado para ese fin. En este estudio, el porcentaje de estos pacientes es mayor a medida que pasa el tiempo. Sin embargo esta dato debe de tomarse con precaución, dadas las limitaciones.

Por otra parte cabe pensar que los enfermos que han sobrevivido tanto tiempo fallecen por motivos diferentes al cáncer gástrico. En la Gráfica II.25. se ofrece la evolución de la probabilidad de supervivencia de estos enfermos.



Claramente es una Gráfica diferente a las previas. Pasados los cinco primeros años la disminución de la probabilidad de supervivencia es gradual, no observándose la brusca caída inicial que caracteriza la evolución de la serie completa. Además esta evolución es prácticamente constante hasta 20 años después del diagnóstico. Todo ello sugiere que la influencia del tumor en la mortalidad de estos pacientes, de existir, es escasa.

3. Estudio multivariante de supervivencia. Análisis de riesgos proporcionales de Cox

Los modelos de regresión propuestos para analizar distribuciones de tiempos de supervivencia habitualmente asumen la proporcionalidad de los riesgos. Uno de estos modelos, introducido por Cox en 1972, es un modelo no paramétrico apropiado para el análisis de tiempos de supervivencia que incluyen tanto datos censurados como no censurados. Desde entonces se ha convertido en el método de análisis más habitual para identificar que los factores con importancia pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

3.1. Selección de las variables candidato

Como ya se señaló en el apartado Pacientes y Métodos, la selección de variables se realizó por dos vías:

- a) Variables significativas en el estudio univariante
- b) Variables de notable interés clínico que, aún no siendo significativas en el estudio previo, se consideró que podrían modificar el resultado final.

Las variables incluidas en el modelo final cumplen los pre - requisitos que habitualmente se consideran necesarios en la construcción de un modelo pronóstico: número adecuado al tamaño de la muestra, relevancia clínica, fáciles de obtener y construcción de variables categóricas bien estructuradas^{302,326}.

3.2. Modelo final

La proporcionalidad de los riesgos se valoró por métodos gráficos. Partiendo del modelo máximo, se realizó un procedimiento de selección

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

“hacia atrás” para obtener un modelo parsimonioso. Se analizaron los factores de interacción pero no se incluyeron en el modelo final al no ser significativos. Para retirar una variable utilizamos los criterios habituales sobre los valores del estadístico de Wald y de la función de máxima verosimilitud. De esta forma se obtuvo el modelo final que se muestra en la Tabla III.1.

TABLA III. 1
Modelo final utilizando el análisis de riesgos proporcionales de Cox

	COEFICIENTE	ES	RR	IC 95%	RR	P
EDAD (1)						
50-64	0.2652	0.1556	1.3037	0.9611	-1.7684	0.08
65-79	0.2736	0.1471	1.3147	0.9854	-1.7540	0.06
80 +	0.4477	0.1967	1.5647	1.0642	-2.3006	0.02
LOCALIZACIÓN (2)						
Tercio medio	-0.4182	0.3032	0.6583	0.3634	-1.1925	0.16
Muñón	0.0023	0.1304	1.0023	0.7762	-1.2942	0.98
Tercio Superior	0.2065	0.1124	1.2294	0.9863	-1.5324	0.06
Generalizado	0.4429	0.1125	1.5573	1.2492	-1.9414	<0.001
TNM (3)						
Ib	0.5987	0.2479	1.8197	1.1193	-2.9583	0.01
II	0.8383	0.2429	2.3125	1.4364	-3.7228	<0.001
IIIa	0.8152	0.2452	2.2597	1.3973	-3.6542	<0.001
IIIb	0.8415	0.2819	2.3199	1.2251	-4.0312	0.002
IV	1.2924	0.2438	3.6414	2.2580	-5.8724	<0.001
INTENCIÓN (4)						
Paliativa	0.8830	0.1098	2.4181	1.9499	-2.9987	<0.001
Otras/No cirugía	1.3918	0.1132	4.0221	3.2221	-5.0208	<0.001
TIPO LAUREN (5)						
Difuso	0.1481	0.0850	1.1592	0.9816	-1.3699	0.08
Mixto	0.5607	0.1959	1.7519	1.1932	-2.5722	0.004

Deviance 7361.4644 p < 0.001

ES= ERROR STANDARD; RR= RIESGO RELATIVO; IC 95%= INTERVALOS DE CONFIANZA

(1) REFERENCIA: EDAD < 50, (2) REFERENCIA: TERCIO INFERIOR; (3) REFERENCIA: Ia; (4) REFERENCIA: INTENCIÓN CURATIVA (5) REFERENCIA: TIPO INTESTINAL

El modelo final incluyó las variables edad, localización del tumor, clasificación TNM, tipo de intención quirúrgica y tipo histológico de Laurén. La variable con mayor influencia en el pronóstico fue la decisión de no intervenir quirúrgicamente o que la cirugía fuese mínima (RR=4.02). El estadio IV de la clasificación TNM fue el segundo factor de riesgo (RR=3.64). El resto de los factores tuvieron menor influencia. En todos los casos se comprobó que el riesgo de presentar el evento se incrementaba cuanto más nos separamos de la categoría de referencia.

Únicamente la localización en el tercio medio mostró un ligero efecto protector, si bien no fue significativo. Por último, el cáncer de muñón mostró un comportamiento muy similar al del tercio inferior del estómago.

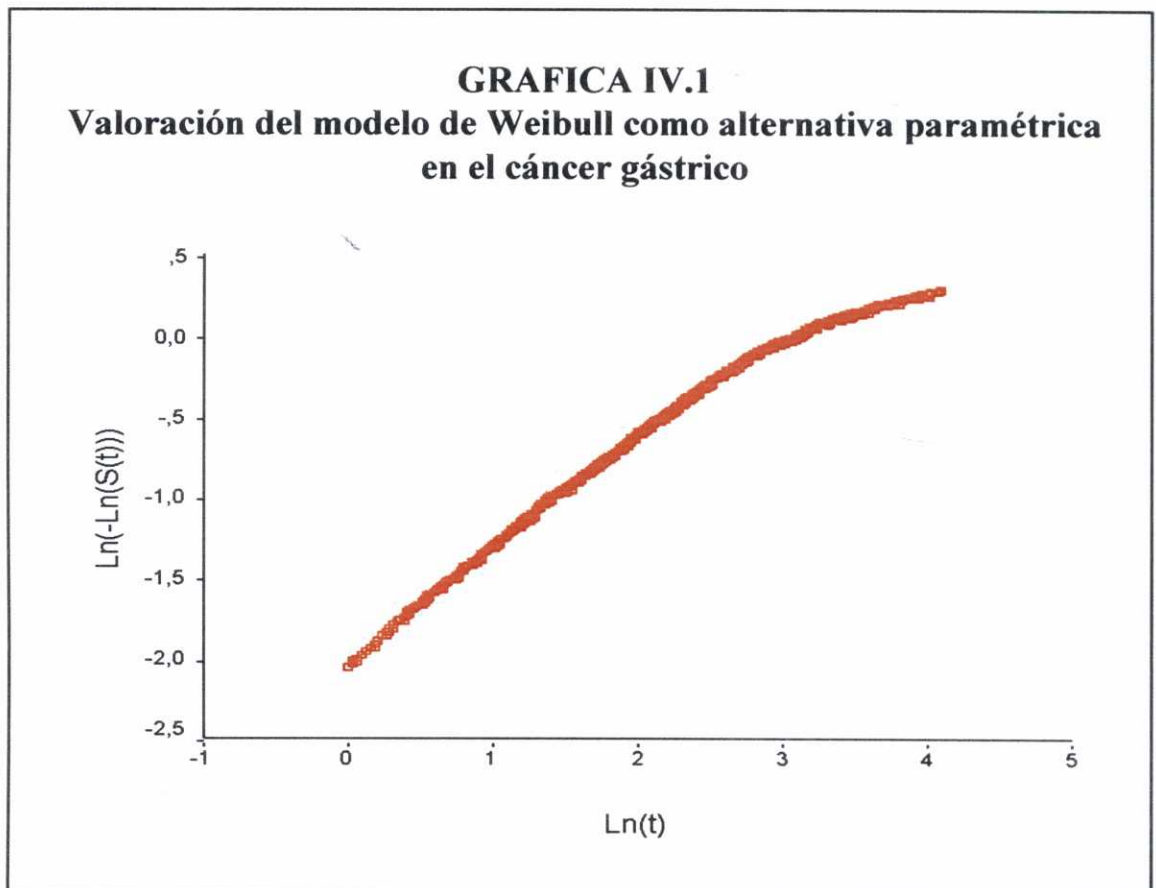
4. Estudio multivariante de supervivencia. Propuesta para el uso de la función de Weibull

El amplio uso de los métodos no paramétricos como el análisis de Cox, se fundamenta en que el número de asunciones que se deben de asumir sobre la distribución de los datos son pocas y, por lo tanto, es aplicable en la mayor parte de las ocasiones. Sin embargo, esta facilidad de aplicación tiene ciertas limitaciones. Los modelos paramétricos de supervivencia aportan alternativas para obtener una información más completa. Aunque estos métodos imponen condiciones previas de utilización más estrictas, si los datos las cumplen, permiten un análisis más preciso y, además, permiten modelar la predicción conjuntamente sobre los múltiples factores de riesgo que pueden coexistir en un paciente dado.

4.1. Posibilidades de uso de la función de Weibull

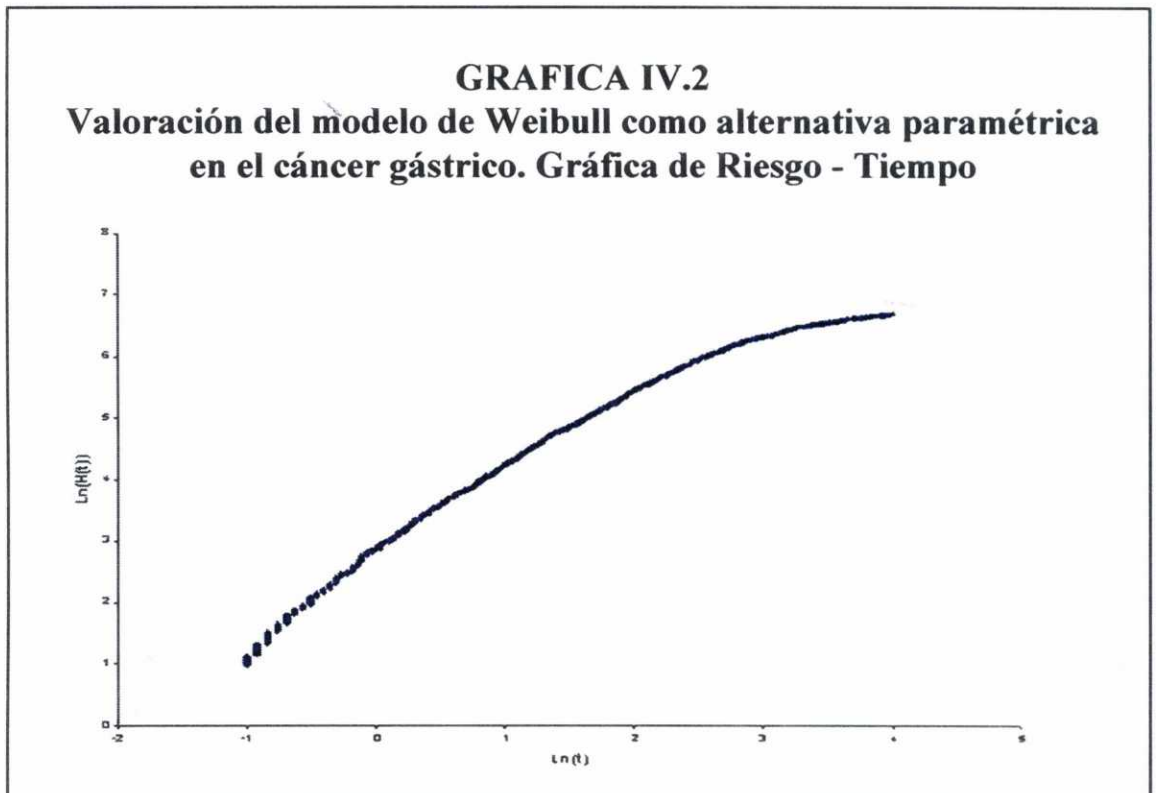
El primer problema a considerar es si la función de Weibull es adecuada para nuestros datos. Para ello, en primer lugar, examinamos el

gráfica de $\ln \{ - \ln [S (t)] \}$ (donde $S (t)$ es la estimación de Kaplan – Meier de la curva de supervivencia) frente a $\ln (t)$. El resultado se muestra en la Gráfica IV.1.



En esta Gráfica el tiempo, señalado en el eje de abscisas, se muestra en forma logarítmica. Corresponde, aproximadamente, al período comprendido entre 1 mes y 5 años tras el diagnóstico. La Gráfica muestra como en este período la representación es recta, lo que sugiere que el modelo de Weibull puede servir como una modelización paramétrica de los datos. Tras este período la Gráfica inicia una lenta curva descendente. Esto sugiere que a partir de ese momento, el modelo de Weibull ya no representa la evolución de la enfermedad. Esto es lógico desde el punto de vista clínico, y debe de indicar que, en los años sucesivos, esta enfermedad ya no es determinante en la evolución de los pacientes de nuestra serie.

De forma estricta, la evaluación correcta de los Gráficos construidos con datos de probabilidad requiere muestras completas, sin datos censurados. Por el contrario, los Gráficos construidos con funciones de riesgo permiten manejar observaciones censuradas. Puesto que en esta serie el porcentaje de pacientes censurados supera ligeramente el 25% completamos el estudio con un gráfico de estas características (Gráfico IV.2.).



Nuevamente la representación es lineal en el período señalado. De hecho esta segunda gráfica apenas se diferencia de la previa y su interpretación es la misma.

Por último, la distribución de Weibull es una generalización de otra distribución paramétrica, la distribución exponencial. La diferencia fundamental es que la función de Weibull no asume un riesgo constante. Cuando el riesgo permanece constante a medida que el tiempo pasa, la función es exponencial. Por lo tanto una medida adicional es determinar si el parámetro γ es diferente de 1. En nuestro caso esto se comprobó con los

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

métodos habituales³⁰⁸. Todo ello sugiere que la función de Weibull puede servir como modelización paramétrica de los datos.

4.2. Selección de variables

Los criterios utilizados en la selección de variables son los mismos que los usados en el apartado anterior y, por lo tanto, el modelo máximo inicial es el mismo.

4.3. Modelo final

Utilizando los mismos procedimientos que en el apartado previo se obtuvo el modelo final que se muestra en la Tabla IV.1.

TABLA IV. 1
Modelo final utilizando la Función de Weibull

	COEFICIENTE	ES	PR	IC 95%	RR	IC 95%	P
REGRESIÓN;CONSTANTE	3.6673	0.3797					
EDAD (1)							
50-64	-0.3922	0.2205	0.6756	0.43-1.04	1.3193	0.97-1.78	0.07
65-79	-0.3985	0.2082	0.6713	0.44-1.01	1.3252	0.99-1.77	0.05
80 +	-0.7262	0.2781	0.4837	0.28-0.83	1.6704	1.14-2.44	0.009
LOCALIZACIÓN (2)							
Tercio medio	0.7687	0.4282	2.1570	0.93-4.99	0.5809	0.32-1.09	0.07
Muñón	0.0076	0.1844	1.0076	0.70-1.44	0.9946	0.77-1.28	0.96
Tercio Superior	-0.3246	0.1589	0.7228	0.52-0.98	1.2577	1.01-1.56	0.04
Generalizado	-0.6227	0.1580	0.5365	0.39-0.73	1.5526	1.24-1.93	<0.001
TNM (3)							
Ib	-0.8964	0.3510	0.4080	0.20-0.81	1.8839	1.16-3.04	0.01
II	-1.2768	0.3442	0.2789	0.14-0.54	2.4648	2.15-2.77	<0.001
IIIa	-1.2691	0.3477	0.2811	0.14-0.55	2.4515	2.18-2.74	<0.001
IIIb	-1.3215	0.3944	0.2667	0.12-0.58	2.5439	2.38-2.72	<0.001
IV	-1.9129	0.3457	0.1476	0.07-0.29	4.1177	3.86-4.36	<0.001
INTENCIÓN (4)							
Paliativa	-1.3142	0.1533	0.2687	0.19-0.36	2.5308	2.40-2.66	<0.001
Otras/No cirugía	-2.0661	0.1567	0.1267	0.09-0.17	4.3052	3.67-5.25	<0.001
TIPO LAUREN (5)							
Difuso	-0.2020	0.1202	0.8171	0.64-1.03	1.1534	0.86-1.29	0.09
Mixto	-0.7366	0.2766	0.4787	0.27-0.82	1.6827	1.14-2.12	0.005
ESCALA; CONSTANTE	1.4153	0.0429					

Deviance 1494.1587 ; p < 0.001

ES= ERROR STANDARD; RR= RIESGO RELATIVO; IC 95%= INTERVALOS DE CONFIANZA

(2) REFERENCIA: EDAD < 50, (2) REFERENCIA: TERCIO INFERIOR; (3) REFERENCIA: Ia; (4)

REFERENCIA: INTENCIÓN CURATIVA (5) REFERENCIA: TIPO INTESTINAL

El modelo final incluye las mismas variables que las obtenidas con el análisis de Cox: edad, localización del tumor, clasificación TNM, tipo de intención quirúrgica y tipo histológico de Laurén. Nuevamente el tipo de actitud quirúrgica, en concreto las actuaciones paliativas y la ausencia de actuación mostraron el mayor riesgo (RR=4.30). El estadio IV de la clasificación TNM fue el segundo factor de riesgo (RR = 4.11). En todos los casos se comprobó que el riesgo de presentar el evento se incrementaba cuanto más nos separamos de la categoría de referencia. El único factor que mostró un cierto efecto protector fue la presencia del tumor en el tercio medio del estómago, si bien no fue significativo. Por último, los tumores asentados en el muñón tuvieron un comportamiento similar a aquellos situados en el tercio inferior.

Cuando valoramos la información que aporta el Percentil Relativo comprobamos que el factor que acorta en mayor medida el tiempo de supervivencia es la ausencia de cirugía o que esta sea mínima (PR = 0.12), seguido del estadio IV de la clasificación TNM (PR = 0.14). También se comprueba que existe proporcionalidad entre los estratos de las distintas variables. La localización del tumor en el tercio medio pudiera tener mejor pronóstico que los localizados en el tercio inferior, sin embargo la diferencia no fue significativa. Por último, las supervivencias de los tumores de muñón y del tercio inferior fueron prácticamente iguales.

4.4. Comparación entre los análisis de Cox y Weibull

El método semiparamétrico de Cox se ha usado ampliamente en el estudio de los determinantes de mortalidad del cáncer gástrico. Dado que este tipo de análisis se centra en la proporcionalidad de las funciones de riesgo, está dirigido a la estimación de los Riesgos Relativos (comparaciones verticales) pero tienen una capacidad limitada para proveer inferencias acerca de los Percentiles Relativos (comparaciones horizontales) y son inadecuados para predecir el tiempo de supervivencia de pacientes individuales (Ver Introducción. Apartado 5). En contraste, los métodos paramétricos permiten una medida directa de los Percentiles

Relativos, permiten predicciones individuales útiles y también estiman el Riesgo Relativo y sus intervalos de confianza.

Una forma de establecer la eficiencia de la función de Weibull en el análisis de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico es valorar si la información que se puede alcanzar por ambas vías es similar. El Riesgo relativo, único parámetro comparable, es prácticamente igual por ambos métodos (Ver Tablas III.1. y IV.1.). Ambos métodos consideran a la ausencia de cirugía y el estadio IV como los factores de riesgo de mayor peso y tanto la medida del Riesgo Relativo como sus intervalos de confianza son semejantes. Además, ambos demuestran el efecto protector, no significativo, de la localización en el tercio medio y la ausencia de diferencias entre cánceres de muñón y del tercio inferior. Tampoco se aprecian diferencias en el significado de los diferentes estratos de cada variable; tanto el orden como el peso pronóstico es similar. Solamente la localización en el tercio superior del estómago es significativa según el método de Weibull y no lo es en el análisis de Cox. Una valoración de los resultados permite apreciar que las diferencias son de matiz (Cox: I.C. 95% 0.98-1.53; $p=0.06$ y Weibull: I.C. 95% 1.01 – 1.56; $p=0.04$).

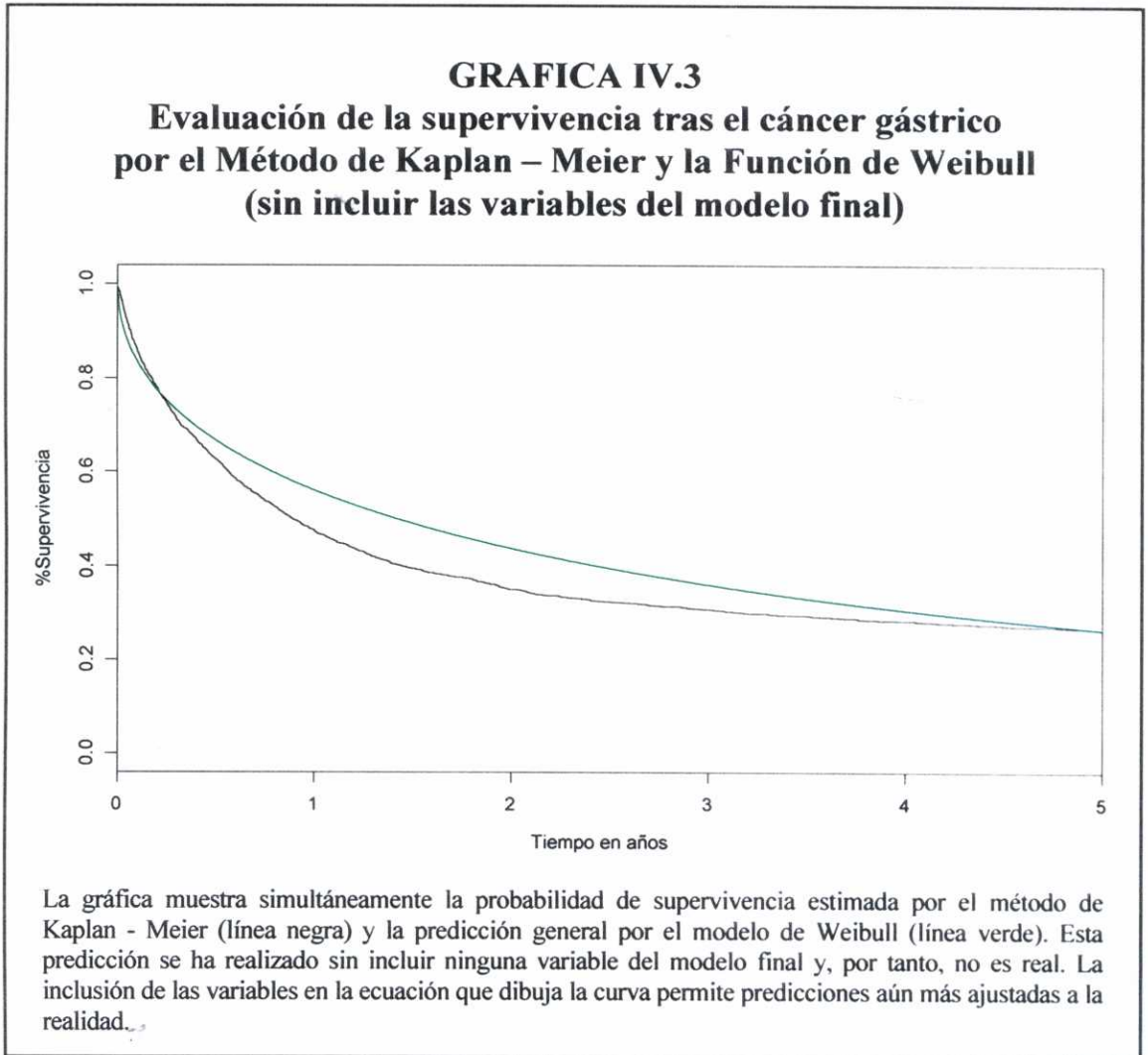
Este análisis señala que ambas aproximaciones aportan el mismo nivel de información con respecto al Riesgo Relativo que infieren los diferentes factores que condicionan el fallecimiento tras el diagnóstico de cáncer gástrico.

4.5. Gráficos estimativos de la probabilidad de supervivencia para pacientes concretos

Para el clínico práctico un sistema pronóstico debiera adaptarse todo lo posible al paciente que está atendiendo. Este es un problema fuera del alcance del método de riesgos proporcionales de Cox pero que es abordable con el modelo de Weibull.

En la Gráfica IV.3. se muestra la evolución de la probabilidad de supervivencia de la totalidad de los pacientes hasta 5 años tras el

diagnóstico estimada por el método de Kaplan - Meier (línea negra). Simultáneamente se muestra la predicción general, para todos los datos, realizada por el modelo de Weibull, pero sin incluir ninguna de las variables del modelo final, sólo las constantes.



Esta comparación no tiene utilidad clínica puesto que cualquier paciente tiene unas claves que lo definen y una gráfica que no contienen ninguna de ellas no tiene un significado aplicable. Su valor es señalar la buena adaptación del modelo de Weibull a los datos de nuestros enfermos con cáncer gástrico. La inclusión de las variables permite predicciones más ajustadas.

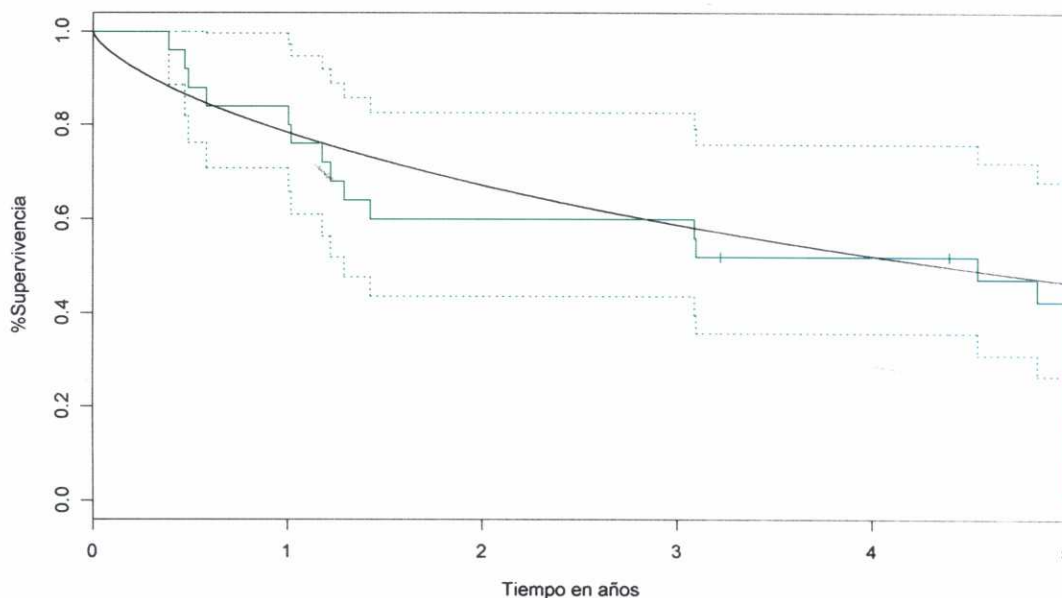
SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Con fines pronóstico es de interés predecir la probabilidad de supervivencia para las múltiples combinaciones de factores que han demostrado su influencia al quedar incluidas en el modelo final. Nuestro estudio muestra que las variables capaces de modificar el pronóstico son 5 (edad, localización del tumor, estadio TNM, intención quirúrgica y tipo histológico de Lauren; ver Tablas III.1. y IV.1.). Las combinaciones posibles entre sus estratos son 810 y, por lo tanto, cada una de ellas corresponde a un subgrupo de pacientes que tiene características diferentes y también pronóstico diferente.

A diferencia del método semiparamétrico de Cox, el modelo de Weibull permite realizar un sistema de predicción de supervivencia para un paciente concreto definido por las variables que integran el modelo. Puesto que disponemos de la función que define la supervivencia, sólo hay que introducir los valores de nuestro paciente y obtendremos la probabilidad de supervivencia en el tiempo deseado. Además, puesto que es posible dibujarla, el método más fácil para el clínico es ver la evolución de esa probabilidad en el tiempo. Supongamos un paciente con edad entre 65 y 79 años en quien se diagnostica un cáncer gástrico del tercio inferior del estómago, de tipo intestinal de Laurén que, al diagnóstico, está en un estadio II y en quien se practica una resección con intención curativa. La probabilidad de supervivencia en el tiempo valorada, con la totalidad de nuestros datos mediante la función de Weibull, está representada por la línea negra en la Gráfica IV.4.

Para comprobar que la predicción se ajusta a la realidad, simultáneamente representamos, por el método de Kaplan – Meier, la evolución que ocurrió realmente en los pacientes de nuestra serie que cumplían las mismas condiciones. Como podemos observar la predicción y lo que ocurrió realmente son prácticamente idénticos y contienen la misma información. Dicho de otra forma, aparentemente nuestro sistema predice de una forma muy fiable. Una cuestión a comentar es que la curva de Weibull está calculada con los datos de los 2334 pacientes, pero la línea quebrada de Kaplan – Meier representa sólo a 24, puesto que ese es el

GRAFICA IV.4
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 1

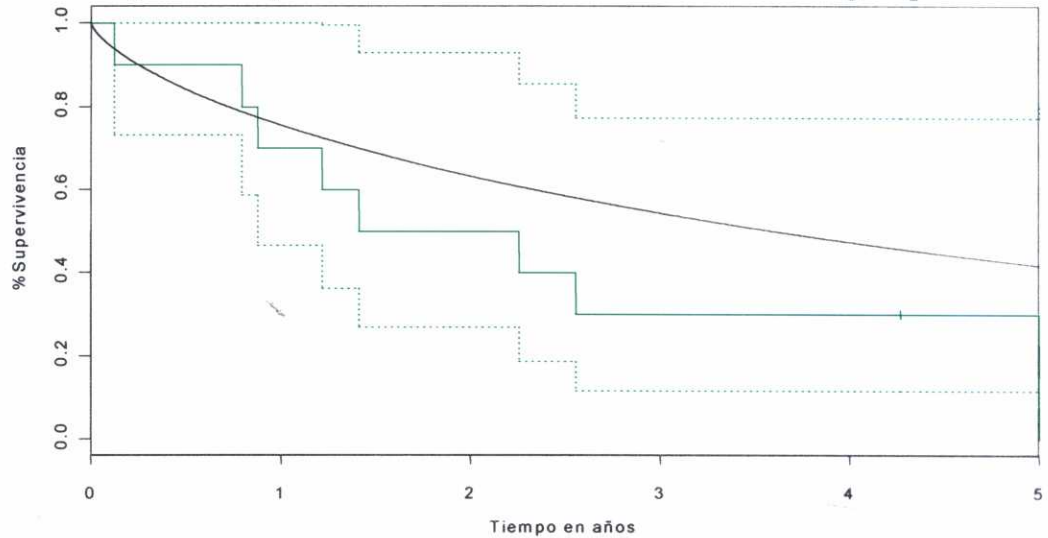


La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 24 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio inferior, en estadio II, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía curativa.

número de enfermos de nuestra serie que cumplían, de forma simultánea, todas las condiciones. Creemos importante señalar que elegimos este subgrupo por ser uno de los que cuenta con más elementos entre los 810 en que se subdivide nuestra serie. Este pequeño número de casos se refleja en la amplitud del intervalo de confianza al 95% (líneas de puntos).

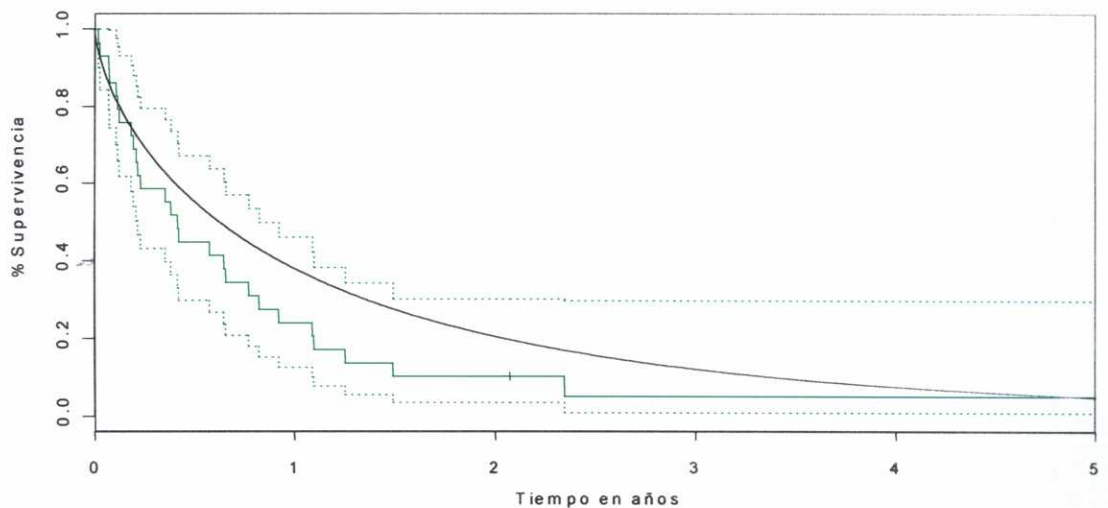
De la diversidad clínica que reflejan los factores pronóstico da cuenta el hecho que sólo 15 de los 810 subgrupos está formado por 10 o más pacientes. En las siguientes Gráficos se muestran diferentes comparaciones entre el pronóstico de Weibull y los que realmente ocurrió en subgrupos de enfermos de características iguales.

GRAFICA IV.5
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 2



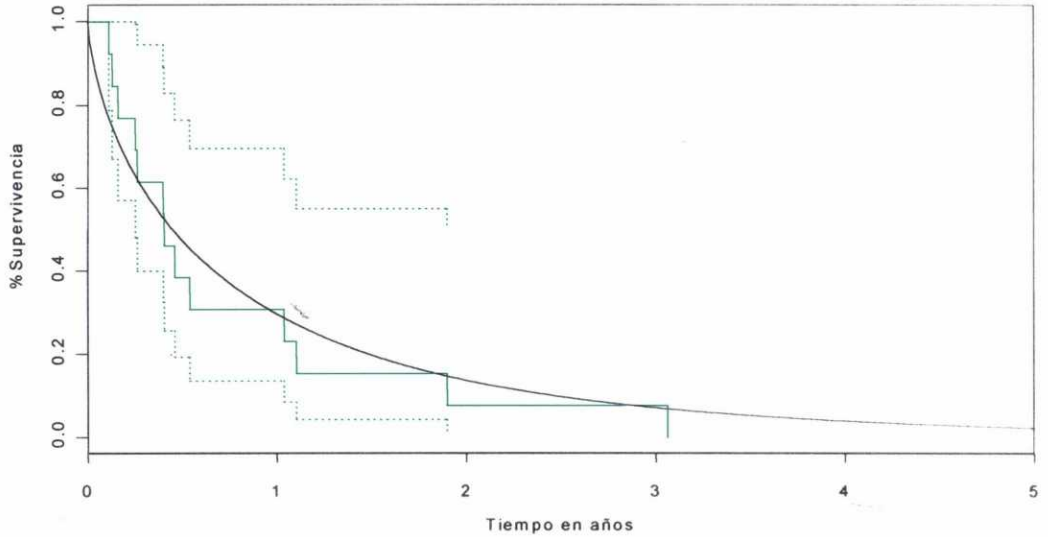
La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 10 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 51 y 64 años, con afectación del tercio inferior, en estadio II, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía curativa.

GRAFICA IV.6
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 3



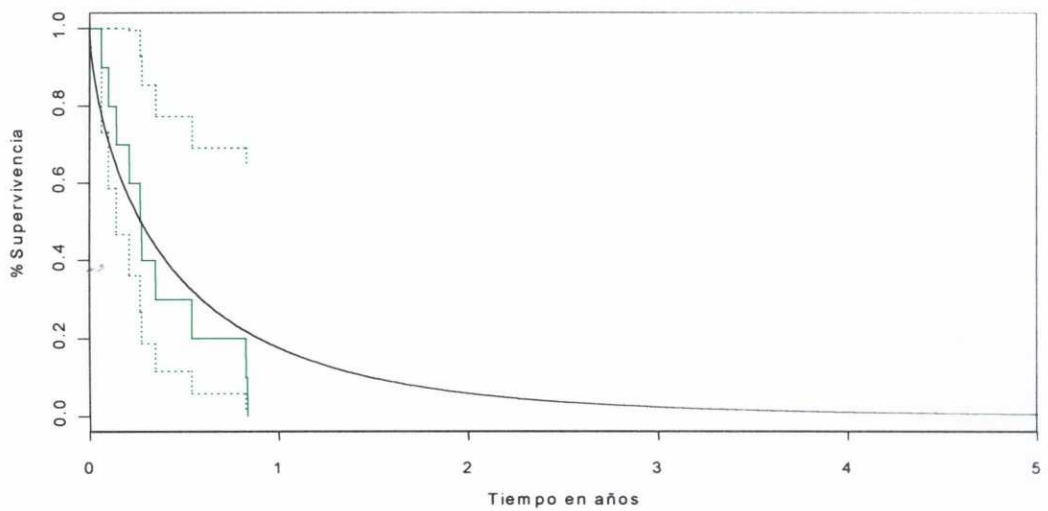
La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 29 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio superior, en estadio IV, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía paliativa.

GRAFICA IV.7
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 4



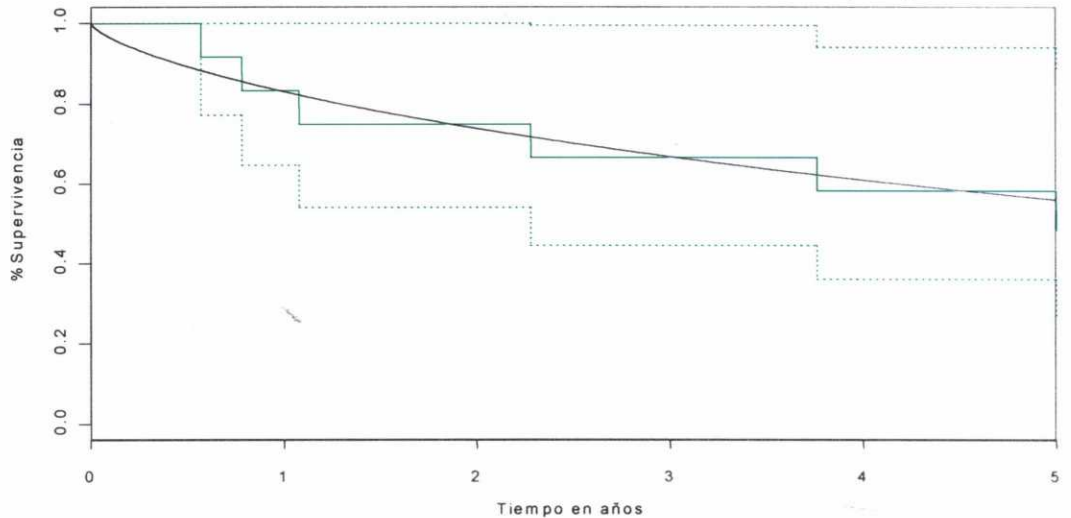
La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 13 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio inferior, en estadio IV, de tino intestinal de Laurén y sometidos a cirugía

GRAFICA IV.8
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 5



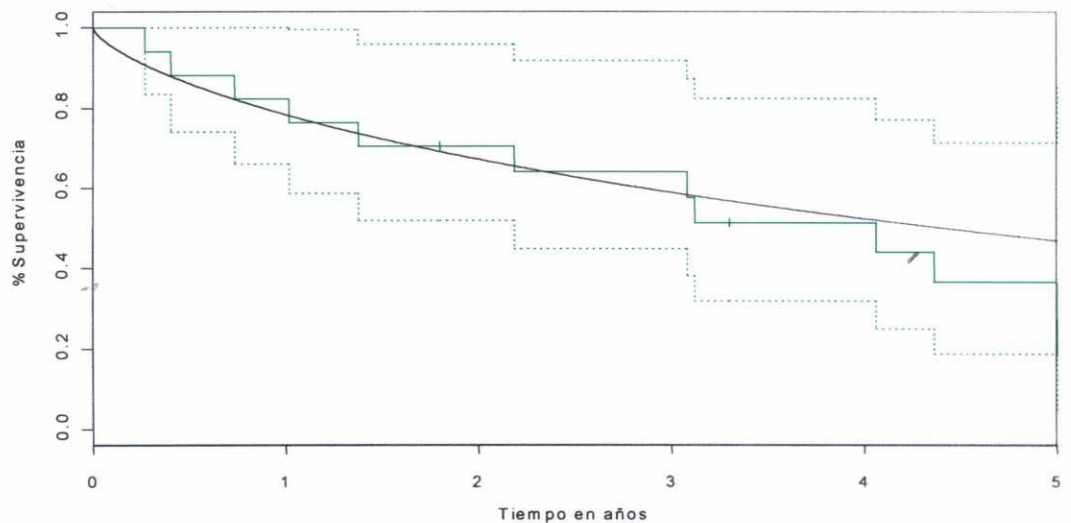
La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 10 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio inferior, en estadio IV, de tipo difuso de Laurén y sometidos a cirugía paliativa.

GRAFICA IV.9
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 6



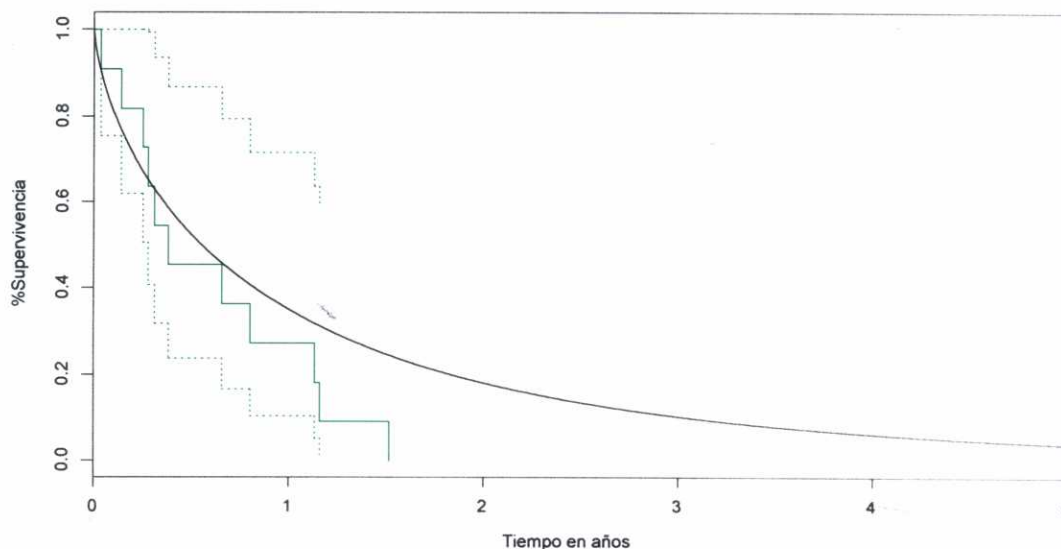
La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 12 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 51 y 64 años, con afectación del tercio inferior, en estadio Ib, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía paliativa.

GRAFICA IV.10
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 7



La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 17 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio inferior, en estadio IIIa, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía curativa.

GRAFICA IV.11
Capacidad predictiva del Modelo de Weibull. Ejemplo 8



La gráfica muestra simultáneamente la probabilidad de supervivencia calculada por el modelo de Weibull en la serie completa sobre 2.334 casos (línea negra) y la realidad estimada por Kaplan-Meier en 11 pacientes (líneas en verde) para aquellos casos entre 65 y 79 años, con afectación del tercio inferior, en estadio IIIa, de tipo intestinal de Laurén y sometidos a cirugía mínima.

Todos estos ejemplos están realizados con subgrupos que cuentan al menos con 10 elementos y todos ellos tienen en común que:

1. Las curvas de Weibull se basan en la información de todos los pacientes durante 19 años y las curvas de Kaplan – Meier se han construido sólo con la información de los pacientes con las características que se señalan al pie de cada Gráfica.
2. Representan la evolución en los 5 primeros años tras el diagnóstico por ser éste el período de relevancia clínica y también aquel donde el modelo de Weibull ajusta correctamente.
3. Representan situaciones muy diversas y, en todas ellas, el ajuste es bueno tanto en el punto final como durante el seguimiento.

4. En ningún momento existe compromiso con los límites de los intervalos de confianza al 95%, si bien estos son muy amplios dado el bajo número de pacientes sobre los que se estimaron, con la curva de Kaplan – Meier correspondiente.

5. Provee información incluso de aquellos momentos del seguimiento no estimados por Kaplan –Meier por ausencia de datos.

Evidentemente, el modelo de Weibull, por construirse con toda la información, permite establecer predicciones también en aquellas situaciones representadas en la serie por pocos casos o incluso por ninguno. En estas situaciones la calidad de la predicción es igual a la generada en el caso del subgrupo más representado, 29 casos.

En resumen, nuestros datos sugieren que el ajuste del método es bueno en cualquier caso y útil para establecer pronósticos en pacientes concretos.

4.6. Importancia clínica del percentil relativo

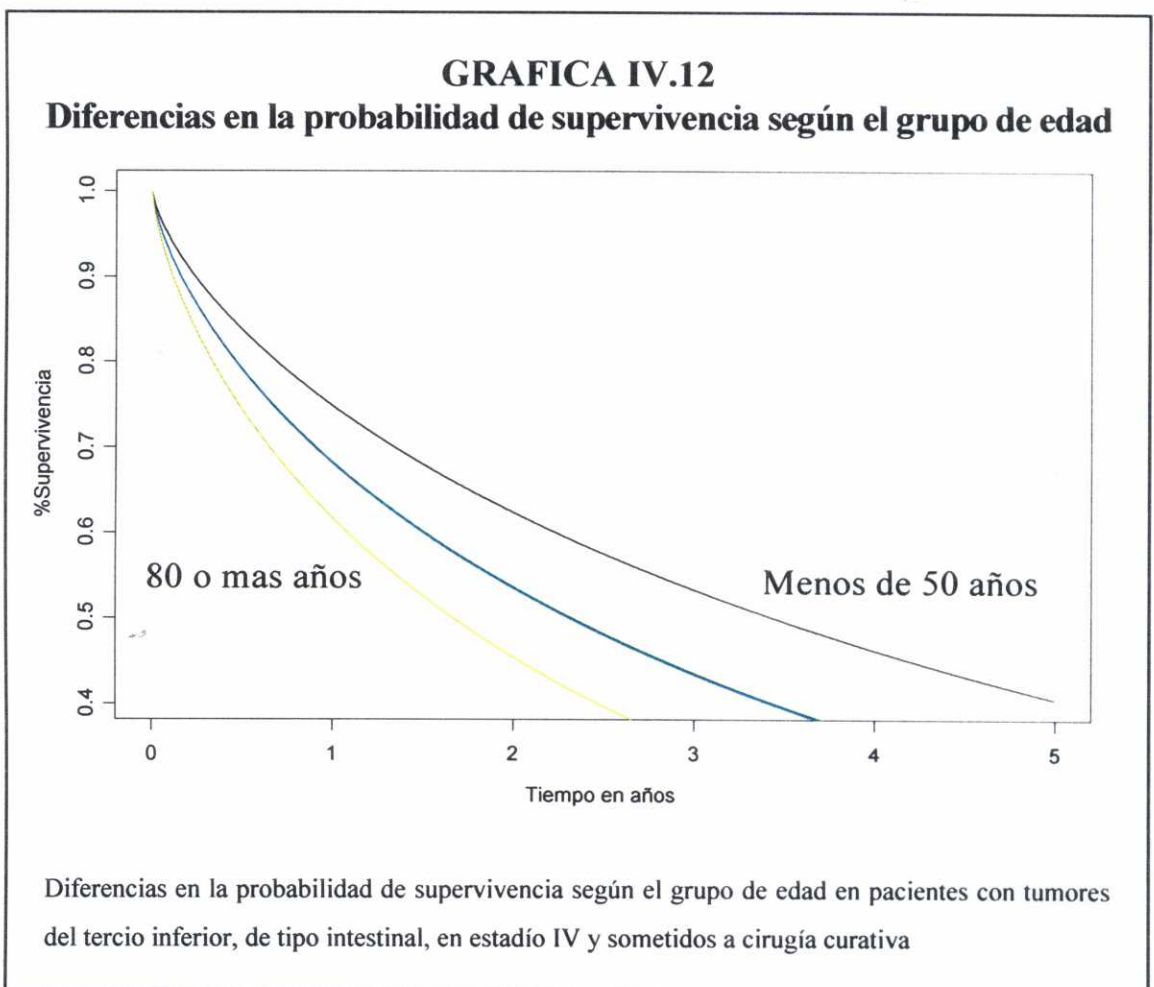
En muchas ocasiones, médicos o pacientes están interesados en conocer hasta donde una covariable determinada (por ejemplo la localización del tumor o su tipo histológico) incrementa o disminuye el tiempo al cual un porcentaje determinado de individuos fallecen. Esto es el Percentil Relativo.

En la Tabla IV.1. podemos comprobar como Riesgo Relativo y Percentil Relativo son medidas que ofrecen información complementaria. El Riesgo Relativo superior a la unidad, con un intervalo de confianza que no la incluye, indica un incremento significativo de l riesgo con respecto al de referencia. De la misma forma, el Percentil Relativo inferior a la unidad indica a cuanto se reduce el tiempo que sobrevive el grupo en valoración con respecto al de referencia. Un tiempo superior a la unidad expresa la situación contraria. Esta aportación permite conocer, en nuestro caso, la diferencia que existe en el tiempo de supervivencia entre grupos de

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

pacientes que difieren exclusivamente en una característica del modelo. Desde el punto de vista clínico esta opción puede tener aplicaciones diferentes como, por ejemplo, ser de ayuda para tomar decisiones terapéuticas.

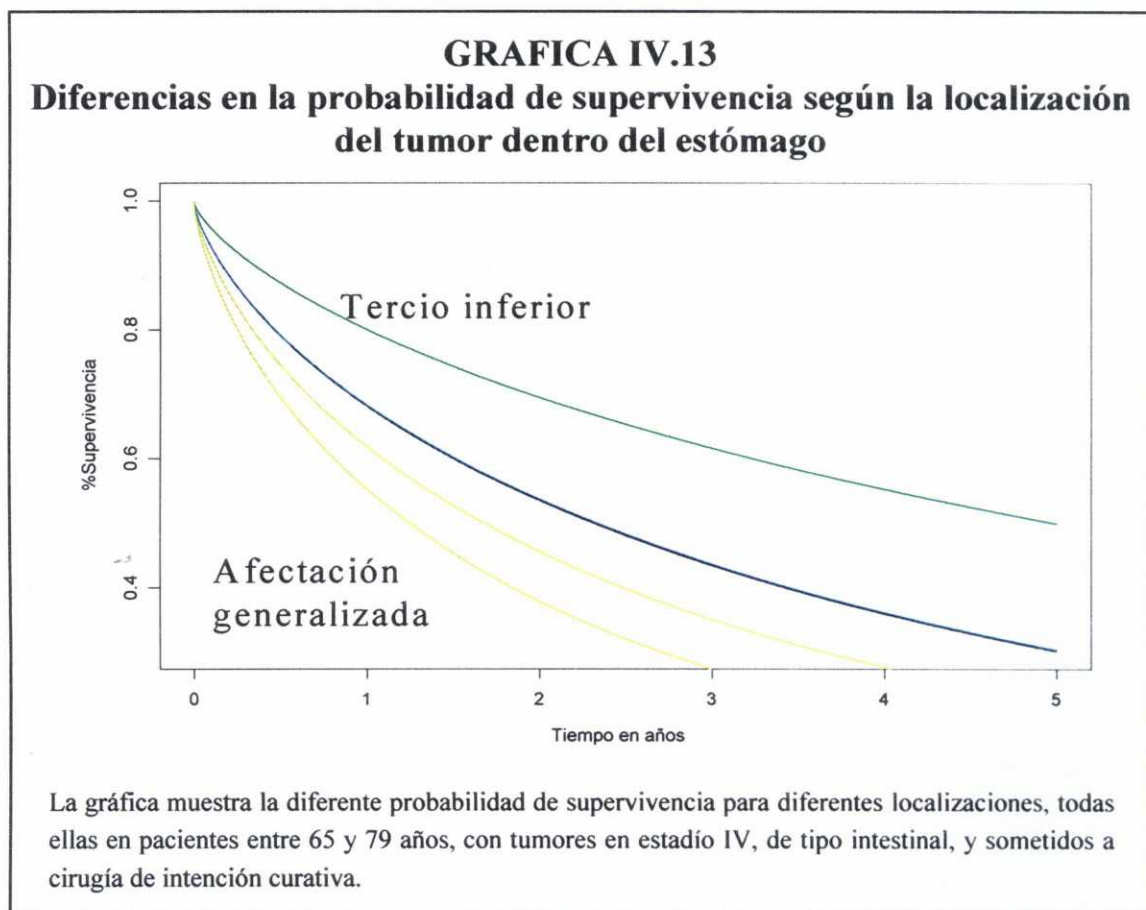
En la Gráfica IV.12. se representa la probabilidad de supervivencia de pacientes con carcinoma de tercio inferior, de tipo intestinal y estadio IV de la clasificación TNM sometidos a una intervención con intención curativa. Las diferentes curvas reflejan las probabilidades de supervivencia correspondientes a los 4 grupos de edad. Si bien apreciamos sólo 3 líneas, esto es por la práctica superposición de los grupos de entre 51 y 64 años y de entre 65 y 79 años.



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

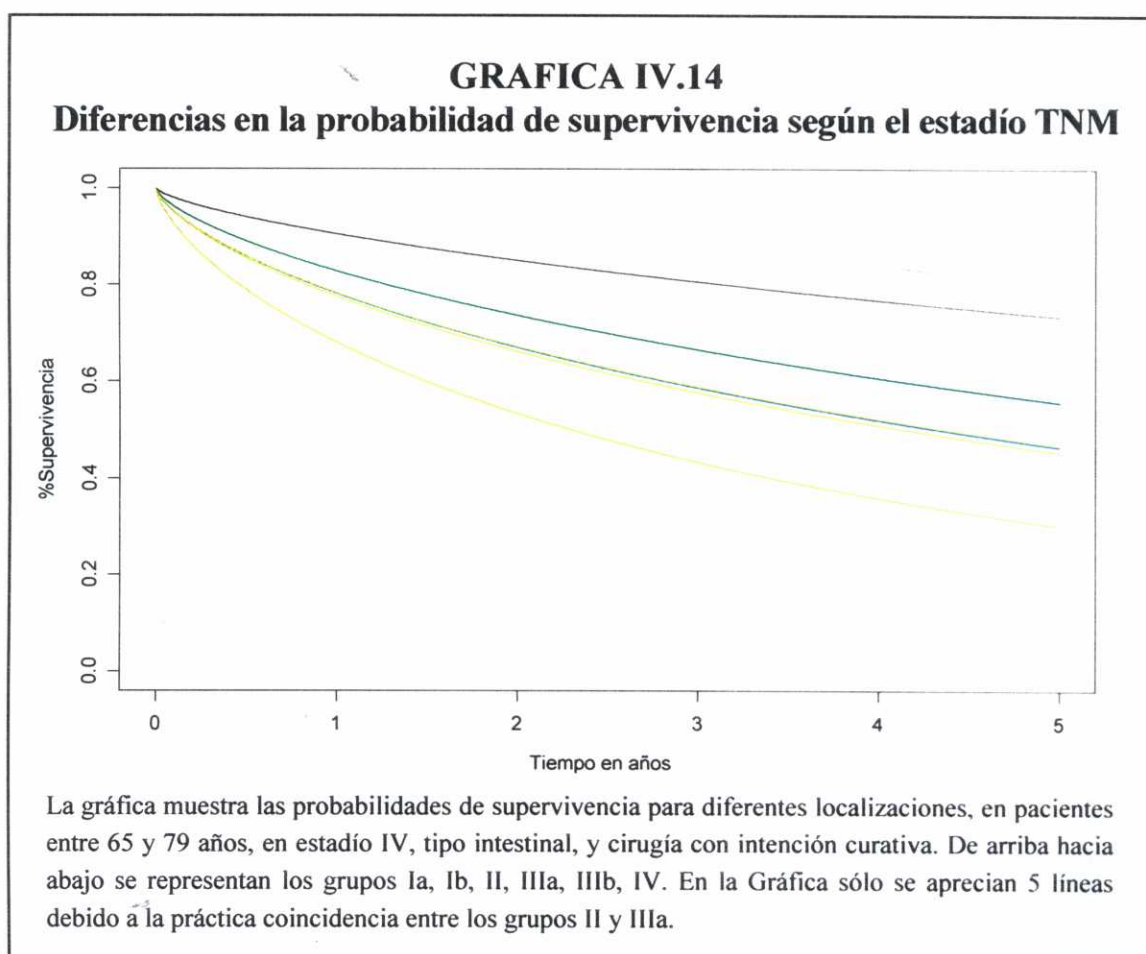
La superposición de estos 2 grupos de edad es lógica dados los resultados, prácticamente iguales, que se obtienen en los modelos de regresión. Por lo demás la Gráfica muestra las diferencias en la probabilidad de supervivencia cuando solo una de las características se modifica. Las líneas verticales señalan la mediana de supervivencia en cada grupo. El Percentil Relativo señala cuanto mayor es la mediana de supervivencia de cada grupo con respecto al de referencia (líneas horizontales entre las curvas). En este caso las medianas son 3.44, 2.32, 2.31 y 1.66 años y corresponden sucesivamente a los 4 grupos previamente señalados para la edad. Se puede comprobar que este resultado es una aplicación directa de los resultados de la Tabla IV.1.

Otros ejemplos de la utilidad de los Percentiles Relativos se encuentran en las siguientes Gráficas IV.13., IV.14., IV.15. y IV.16.



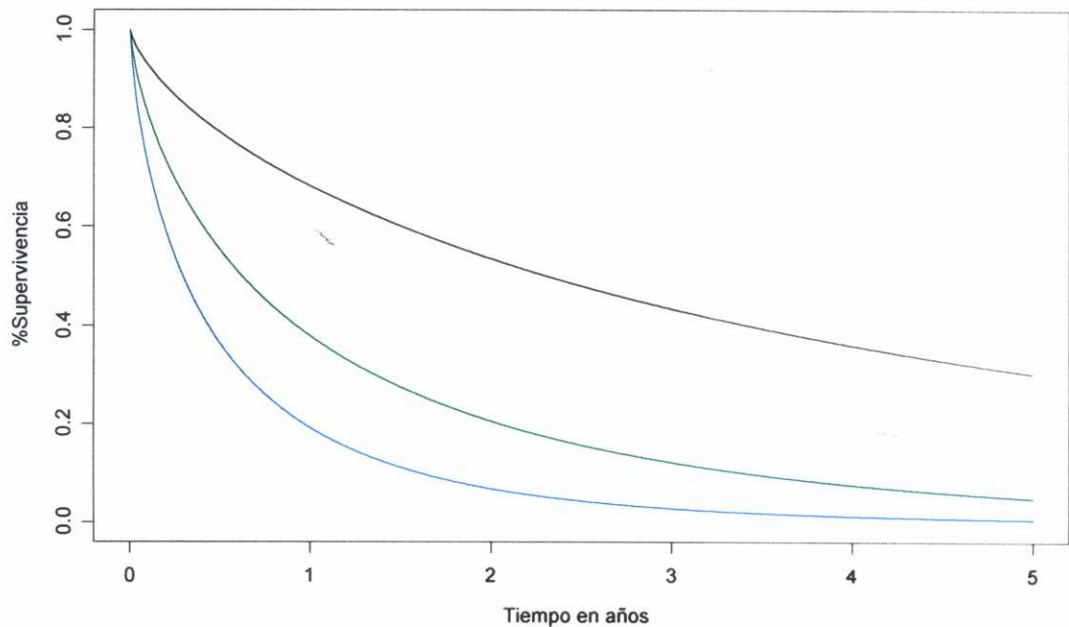
SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

En la Gráfica IV.13. se representa, sobre la base de un mismo subgrupo de pacientes (edad entre 65 y 79 años, estadio IV, tipo intestinal y cirugía con intención curativa) lo que supone, en términos de supervivencia, que el tumor tenga distintas localizaciones. Las medianas de supervivencia han sido 2.31, 4.98, 2.32, 1.67, 1.24 años para las localizaciones tercio inferior, tercio medio, muñón, tercio inferior y afectación generalizada respectivamente.



Las modificaciones en la probabilidad de supervivencia que acarrea un estadio TNM distinto en pacientes por lo demás iguales, se aprecian en la Gráfica IV.14. Sucesivamente las medianas de supervivencia son 15.6, 6.38, 4.36, 4.39, 4.17 y 2.31 años. Nuevamente existe superposición entre dos evoluciones que las hace indistinguibles desde un punto de vista pronóstico.

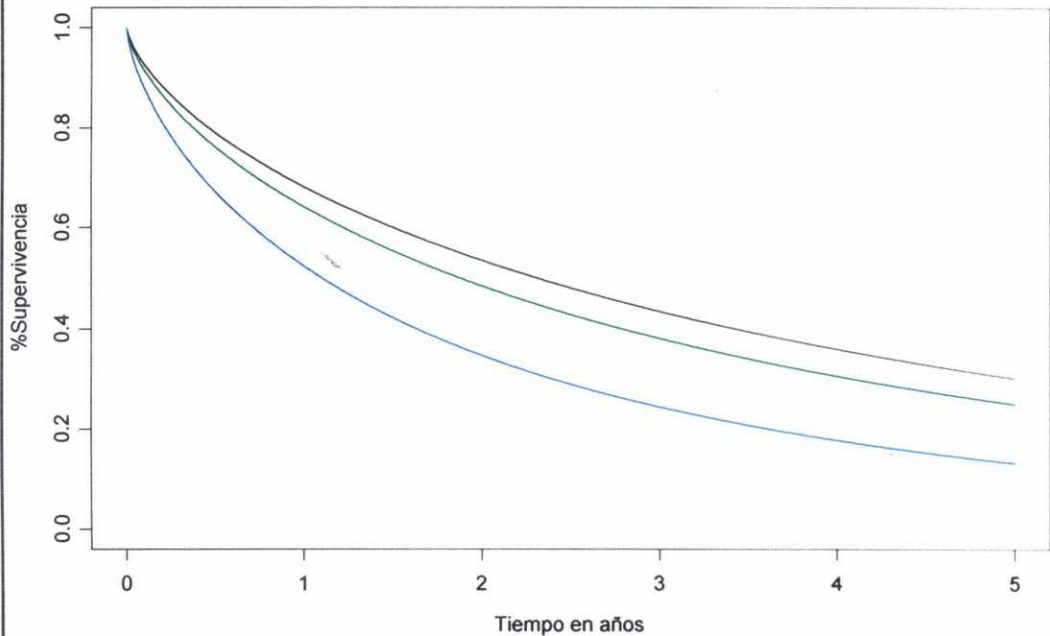
GRAFICA IV.15
Diferencias en la probabilidad de supervivencia según el tipo de intención quirúrgica



La gráfica representa la probabilidad de supervivencia en un grupo de pacientes de entre 65 y 79 años, de localización en tercio inferior, de tipo intestinal y en estadio IV, según la intención quirúrgica sea curativa, paliativa o de otro tipo (líneas de color negro, verde y azul respectivamente).

La Gráfica IV.15. recoge las probabilidades de supervivencia asociadas a las diferentes posibilidades quirúrgicas que se pueden adoptar en pacientes aparentemente similares. Las medianas de supervivencia son 2.30, 0.62 y 0.29 años.

GRAFICA IV.16
Diferencias en la probabilidad de supervivencia según el tipo histológico de Laurén



La gráfica representa la probabilidad de supervivencia en un grupo de pacientes de entre 65 y 79 años, de localización en tercio inferior, en estadio IV en quienes se practica cirugía con intención quirúrgica, según el tipo histológico de Laurén sea intestinal, difuso o mixto (líneas de color negro, verde y azul respectivamente).

Las diferentes probabilidades de supervivencia asociadas al tipo histológico de Laurén en pacientes con características por lo demás iguales, se encuentran en la Gráfica IV.16. En este caso las medianas de los tipos intestinal, difuso y mixto fueron 2.30, 1.88 y 1.10 respectivamente.

En resumen,

1. El Percentil Relativo permite valorar de forma aislada cada uno de los factores pronóstico en términos de tiempo de supervivencia.
2. Esto es posible para cualquier combinación de las variables del modelo.
3. La representación gráfica permite una valoración intuitiva y simple en cualquier momento de la evolución.
4. La información proviene de la totalidad de los pacientes y, por tanto, permite evaluar situaciones poco representadas en los datos.
5. Ofrecer información a los pacientes en forma de tiempo sobre las posibilidades de supervivencia es más fácil de explicar y de entender.

5. Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico

El desarrollo de esquemas de clasificación pronóstico para ser usadas como reglas de predicción clínica es un tema de gran interés en patologías que conllevan un alto grado de incertidumbre como el cáncer gástrico. En este análisis describimos la construcción, validación y uso de un sistema simple capaz de determinar la supervivencia en estos pacientes. Con este propósito, los pasos han sido:

5.1. Constitución del set de derivación

Los pacientes diagnosticados en los Hospitales de Lugo entre 1975 y 1993 se constituyen en el set de derivación.. Este set está formado por 1320 enfermos. En este grupo de pacientes se construye el modelo que permitirá establecer el pronóstico.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

5.2. Constitución del set de validación

Los pacientes diagnosticados en el Hospital de La Coruña entre 1975 y 1993 se constituyen en el set de validación. Este set está formado por 1014 enfermos. En este grupo de pacientes se comprobará que el modelo diseñado predice correctamente.

5.3. Características de los pacientes de ambos sets

Las principales características de ambos grupos se recogen en la Tabla V.1.

TABLA V. 1
Principales características de los sets de derivación y validación

	SET DERIVACIÓN HOSPITALES DE LUGO (N°= 1320)		SET VALIDACIÓN HOSPITAL A CORUÑA (N°=1014)		P
	N°	%	N°	%	
SEXO VARON	857	64.9	616	60.8	0.04
EDAD (Media (DS) AÑOS)	67.3	(11.7)	65.8	(11.8)	0.003
MUNICIPIO COSTA	82	6.2	774	76.3	0.0001
MUNICIPIO MONTAÑA	216	16.4	3	0.3	0.0001
PERIODO DIAGNÓSTICO					
1975-1979	250	18.9	169	16.7	
1980-1984	388	29.4	157	15.5	0.001
1985-1989	407	30.8	350	34.5	
1990-1993	275	20.8	338	33.3	
DEMORA DIAGNÓSTICA					
Media (DS) (meses)	5.6	(5.8)	4.6	(4.7)	N5
Mediana (meses)	3.3		3.1		
LOCALIZACIÓN					
Tercio superior	205	15.5	129	12.7	
Tercio medio	172	13.0	117	11.5	
Tercio inferior	572	43.3	509	50.2	0.0001
Afectación general	174	13.2	177	17.4	
Muñón	23	1.7	44	4.3	
No precisado	174	13.2	38	3.7	
TNM					
Ia	52	3.9	34	3.3	
Ib	151	11.4	47	4.6	
II	165	12.5	115	11.3	
IIIa	154	11.7	151	14.9	0.0001
IIIb	54	4.1	128	12.6	
IV	330	25.0	375	37.0	
No precisado	414	31.4	164	16.2	
INTENCIÓN CIRUGÍA					
Curativa	582	44.1	500	49.3	0.01
Paliativa	273	20.7	166	16.4	
Otras/No cirugía	465	35.2	348	34.3	

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Como se puede apreciar existen notables diferencias, tanto en los aspectos demográficos, como en los clínicos o terapéuticos. Los pacientes diagnosticados en Lugo son, con mayor frecuencia, varones, de mayor edad y residentes fundamentalmente en municipios del interior o de montaña. Además es posible que, en esta provincia, se esté produciendo una reducción del número de nuevos diagnósticos. Entre los pacientes de los hospitales de Lugo no fue posible precisar la localización y la clasificación TNM en un número significativamente más alto que en el set de validación y existió un porcentaje ligeramente inferior de cirugías realizadas con intención curativa. Por el contrario la demora diagnóstica fue similar en ambos grupos de enfermos.

La Gráfica V.1. y la Tabla V.2. muestran la evolución de la probabilidad de supervivencia para ambos grupos.

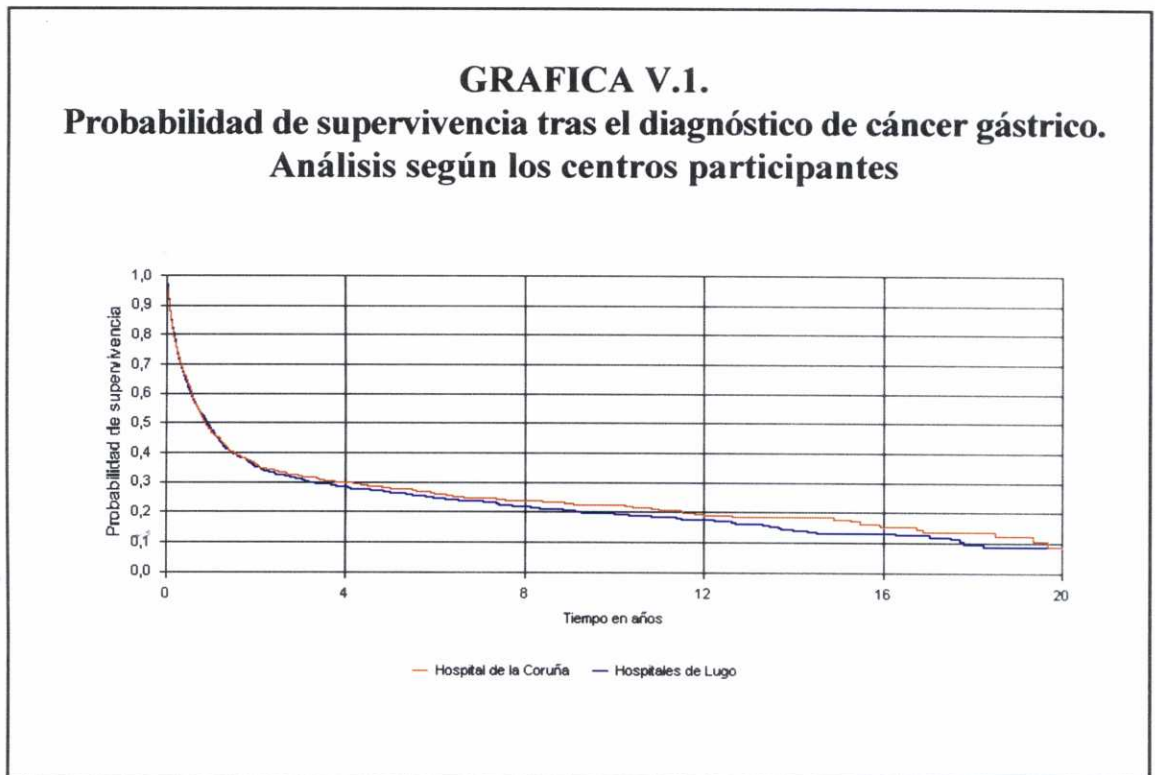


TABLA V.2

**Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico.
Resumen para una selección de tiempos**

	SET DERIVACIÓN		SET VALIDACIÓN	
	K-M	IC 95%	K-M	IC 95%
1 MES	0.89	0.86-0.90	0.88	0.85-0.90
6 MESES	0.62	0.59-0.65	0.63	0.60-0.66
1 AÑO	0.48	0.45-0.51	0.47	0.44-0.50
2 AÑOS	0.35	0.32-0.37	0.36	0.32-0.39
3 AÑOS	0.30	0.27-0.32	0.32	0.29-0.35
AÑOS	0.26	0.23-0.28	0.28	0.25-0.31
10 AÑOS	0.19	0.16-0.21	0.19	0.19-0.24

K-M = KAPLAN-MEIER

IC 95%= INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

Como se puede apreciar no existe ningún tipo de diferencias hasta el cuarto año y posteriormente las diferencias son mínimas ($p=0.45$). Esta ligera mayor probabilidad de supervivencia de los pacientes de La Coruña podría justificarse por su menor edad al diagnóstico.

5.4. Construcción de un sistema de puntuación en el set de derivación

5.4.1. Análisis univariado

Se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia, para todas las características incluidas en el estudio, exclusivamente entre los pacientes de los Hospitales de Lugo. Los análisis se efectuaron, excepto por las diferencias y excepciones ya señaladas, con las mismas variables que intervinieron en el estudio general (Ver Pacientes y Métodos, apartado 10.6). Las variables que mostraron diferencias significativas se recogen en la Tabla V.3.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

TABLA V.3
Set de derivación. Resumen del análisis univariante de supervivencia (*)

	6 MESES	2 AÑOS	5 AÑOS	P
GRUPO EDAD	0.76	0.50	0.34	
≤ 50	0.68	0.38	0.28	<0.0001
51-64	0.57	0.32	0.22	
≥ 65				
EDADES EXTREMAS	0.71	0.43	0.35	
< 40	0.46	0.25	0.14	<0.0001
≥ 80				
LOCALIZACIÓN	0.53	0.25	0.17	
Tercio superior	0.63	0.38	0.27	<0.0001
Tercio Medio	0.70	0.42	0.31	
Tercio inferior	0.56	0.38	0.33	
Afectación general	0.43	0.16	0.13	
TNM	0.90	0.80	0.66	
Ia	0.82	0.54	0.44	<0.0001
Ib	0.77	0.46	0.33	
II	0.72	0.36	0.24	
IIIa	0.42	0.32	0.23	
IIIb		0.12	0.07	
IV				
INTENCIÓN TERPÉUTICA	0.87	0.62	0.48	
Curativa	0.41	0.12	0.08	<0.0001
Otras				
ESTADO BORDES	0.91	0.56	0.40	
- Libres	0.80	0.30	0.14	<0.0001
- Infiltrados				

(*) METODO DE KAPLAN-MEIER

Nuevamente la edad, la localización, el estadio TNM y la intención quirúrgica forman parte del grupo que mostró diferencias significativas en el análisis univariado. Los resultados son similares a los encontrados en los estudios previos. Para el resto de las variables no se demostraron diferencias significativas. Eso incluye factores como el período diagnóstico, la demora diagnóstica o el tipo de intervención quirúrgica que si habían sido significativos en el estudio general (ver Tabla II.16.).

5.4.2. Análisis multivariante de supervivencia mediante la función de Weibull

5.4.2.1. Selección de las variables candidato

La selección de variables se realizó de la misma forma que en los apartados anteriores reuniendo tanto criterios clínicos como estadísticos (ver el epígrafe 3.1 en esta sección de Resultados). Las consideraciones realizadas previamente sobre la selección de las variables, son igualmente válidas en este contexto.

5.4.2.2. Modelo final

Utilizando la función de Weibull y los mismos procedimientos que en los apartados 3.2 y 4.3 se obtuvo el modelo final que se muestra en la Tabla V.4.

TABLA V.4
Set de derivación: Modelo final utilizando la Función de Weibull

	COEFICIENTE	ERROR STANDARD	PR	IC 95% PR	RR	IC 95% RR	P
REGRESIÓN CONSTANTE	3.5840	0.3620					
EDAD (1)							
- 50-64	-0.4620	0.2215	0.6300	0.41-0.97	1.3775	0.94-1.89	0.03
- 65-79	-0.4955	0.2072	0.6093	0.41-0.91	1.4099	0.96-1.33	0.01
- ≥80	-0.7546	0.2715	0.4702	0.28-0.80	1.6873	1.12-2.38	0.005
LOCALIZACIÓN (2)							
- Tercio medio	0.3669	0.4124	1.4433	0.64-3.24	0.2543	0.17-1.29	0.3
- Muñón	0.0030	0.1789	1.0030	0.70-1.41	0.2363	0.14-1.96	0.9
- Tercio superior	-0.3646	0.1572	0.6945	0.51-0.94	1.2875	1.08-1.73	0.02
- Afectación general.	-0.6475	0.1574	0.5233	0.38-0.71	1.5665	1.24-1.94	<0.001
TNM (3)							
- Ib	-0.8149	0.3367	0.4427	0.23-0.85	1.7593	1.12-2.54	0.01
- II	-1.1861	0.3299	0.3054	0.16-0.58	2.2757	2.03-2.51	<0.001
- IIIa	-1.2096	0.3330	0.2983	0.15-0.57	2.3131	2.16-2.46	<0.001
- IIIb	-1.0724	0.3885	0.3422	0.16-0.73	2.1032	1.91-1.29	0.005
- IV	-1.6956	0.3292	0.1835	0.09-0.34	3.2398	3.01-3.44	<0.001
INTENCIÓN CIRUGÍA (4)							
- Otras	-1.6774	0.1358	0.1869	0.14-0.24	3.1992	3.03-3.35	<0.001
ESCALA CONSTANTE	1.4424	0.0426					

SIGNIFICACION GLOBAL DEL MODELO: P < 0.001

PR= PERCENTIL RELATIVO, RR= RIESGO RELATIVO; IC 95% PR= INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% DEL PERCENTIL RELATIVO; IC 95% RR= INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% DEL RIESGO RELATIVO

(1) REFERENCIA EDAD < 50; (2) REFERENCIA TERCIO INFERIOR; (3) REFERENCIA ESTADIO Ia;

(4) REFERENCIA: INTENCIÓN CIRUGÍA CURATIVA

El modelo final incluyó las variables edad, localización del tumor, clasificación TNM y tipo de intención quirúrgica. Las variables con mayor influencia fueron nuevamente el tipo de actitud quirúrgica y la clasificación TNM. Sin embargo, en esta ocasión el estadio IV de la clasificación TNM fue el factor asociado a un mayor riesgo (RR=3.23) y el tipo de actitud quirúrgica el segundo factor (RR= 3.19).

Sin duda los cambios en las estratificaciones de las variables y el menor tamaño de la muestra han influido en este pequeño cambio de riesgo. De igual forma, con respecto a la información proporcionada por el Percentil Relativo, este modelo final es muy parecido, incluso en los detalles, al obtenido en el análisis de la serie general.

5.4.3. *Procedimientos de puntuación*

El procedimiento completo utilizado para construir un sistema de puntuación útil para clasificar pacientes en grupos con diferente pronóstico, se describe en el apartado Pacientes y Métodos, bajo el epígrafe *Construcción y validación de un sistema pronóstico en pacientes con cáncer gástrico*.

En conjunto se trata de identificar un número razonable de grupos de pacientes que tienen un pronóstico similar. Supongamos que se desea crear 3 grupos de pacientes cuya predicción de la probabilidad de supervivencia a 5 años tras el diagnóstico es: probabilidad de supervivencia entre 0% y 29%; entre 30% y 69% e igual o superior al 70%. Para ello, en el set de derivación, otorgamos a cada paciente los puntos que le corresponden por la categoría que presenta en cada una de las variables retenidas en el modelo final (Tabla V.5.).

TABLA V.5
Set de derivación: Puntuaciones asignadas a cada categoría de la
variables que constituyen el modelo final

VARIABLE	PUNTUACIÓN PARCIAL
EDAD	
< 50 años	0
51-64 años	-154
65-79 años	-165
> 80 años	-251.5
LOCALIZACIÓN	
Tercio Inferior	0
Tercio Medio	122.3
Muñón	1
Tercio Superior	-121.5
Afectación generalizada	-216
CLASIFICACIÓN TNM	
Ia	0
Ib	-272
II	-395
IIIa	-403
IIIb	-357.5
IV	-565
INTENCIÓN CURATIVA	
- Curativa	0
- Otras o No curativa	-559

La puntuación final para cada paciente es la suma de las puntuaciones parciales. Por otra parte, hemos establecido los puntos de corte que separan los 3 grupos de diferente probabilidad de supervivencia. Las puntuaciones que separan a estos grupos se muestran en la Tabla V.6.

TABLA V.6
Set de derivación: Puntos de corte que clasifican grupos de
pacientes con pronóstico diferente

1. EN EL SUPUESTO DE 3 GRUPOS	PUNTACIÓN TOTAL
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $\geq 70\%$	$\geq - 162.3$
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 30-69 %	- 162.4// - 1414.7
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $< 30\%$	< -1414.8
2. EN EL SUPUESTO DE 4 GRUPOS	PUNTUACIÓN TOTAL
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $\geq 75\%$	$\geq - 59$
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 50-74 %	- 59.1// - 481.2
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 25-49 %	- 481.3// - 815.1
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $< 25\%$	$< - 815.2$
3. EN EL SUPUESTO DE 5 GRUPOS	PUNTUACIÓN TOTAL
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $\geq 80\%$	≥ 63.2
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 60-79 %	63.3// - 335.0
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 40-59 %	- 335.1// - 615.9
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS 20-39 %	- 616// - 887
- PROBABILIDAD SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS $< 20\%$	$< - 887.1$

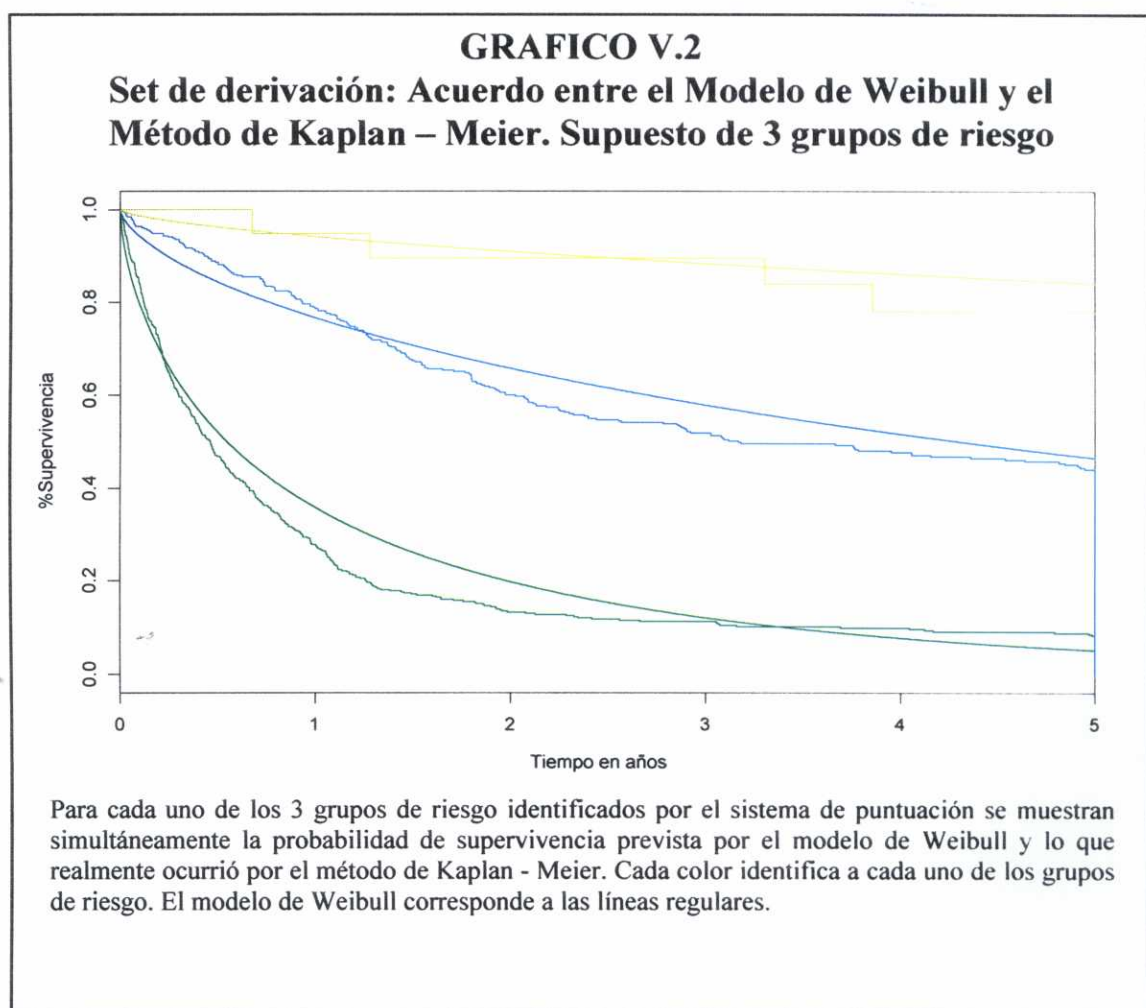
La puntuación total de cada paciente lo clasifica dentro de un grupo de riesgo.

Puesto que lo que se pretende con este estudio no es clasificar enfermos, sino comprobar la precisión y la capacidad de discriminación de la función de Weibull aplicada al cáncer gástrico, en dicha tabla se incluyen otros límites para grupos de riesgo más estrechos. Además de la división señalada en 3 grupos, hemos incluido una estratificación en 4 grupos: entre 0% y 24%; entre 25% y 49%; entre 50% y 74% y 75% o superior y otra en 5: entre 0% y 19%; entre 20% y 39%; entre 40% y 59%; entre 60% y 79% y 80% o superior. El motivo es valorar diferentes estratificaciones del riesgo de muerte con el fin de disponer de un mejor conocimiento del poder de clasificación de este modelo.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

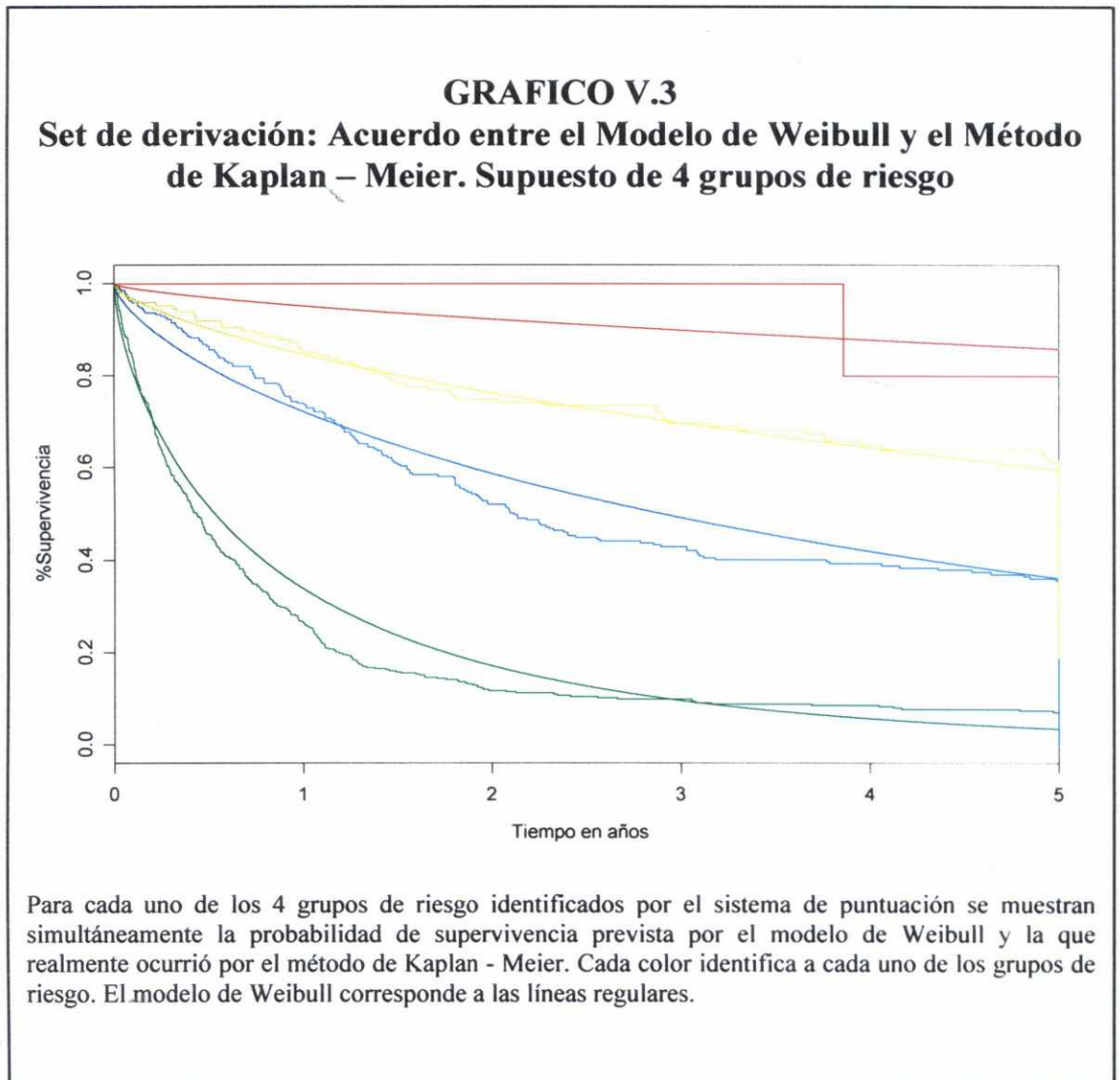
Un ejemplo podría ser: Supongamos un paciente de 68 años con un adenocarcinoma gástrico del tercio superior, diagnosticado en estadio IV y en quien se realiza una cirugía sin intención curativa. La puntuación sería: $(-165) + (-121.5) + (-565) + (-559) = -1410.5$. Esta puntuación permite clasificar a este paciente en el grupo de mayor riesgo en la primera de las clasificaciones (ver Tabla V.6), con una probabilidad de supervivencia inferior al 30% a los 5 años.

Hemos comprobado, en el set de derivación, el acuerdo existente entre la predicción estimada por el modelo de Weibull y lo que realmente ocurrió, estimado por el método de Kaplan – Meier. En la Gráfica V.2. se muestra el grado de acuerdo cuando se consideran 3 grupos de riesgo.



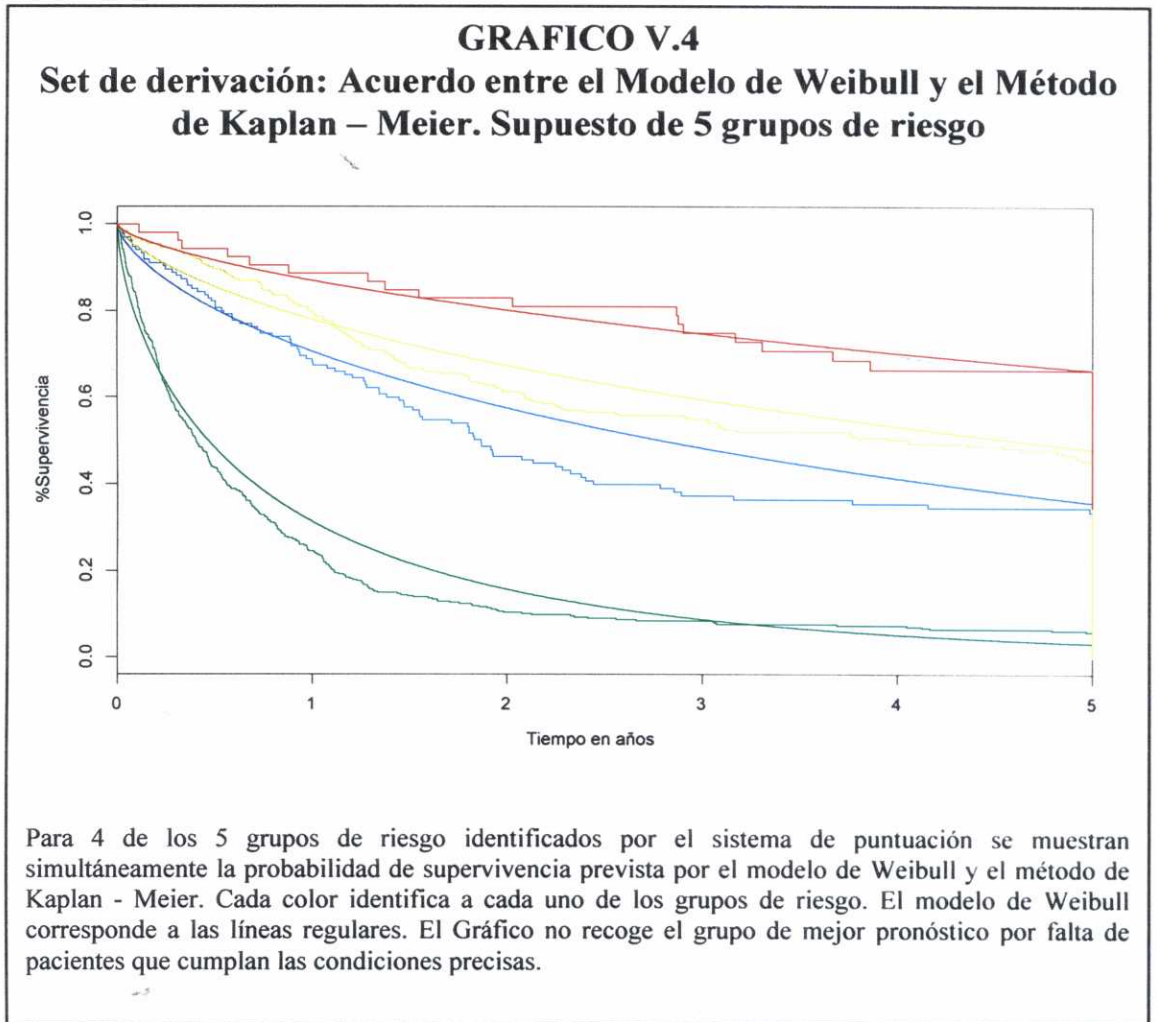
SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Claramente, en este set de derivación, el acuerdo es excelente. Realizando la misma operación con los límites para 4 grupos de riesgo, el acuerdo es también muy bueno, pero se aprecia el bajo número de elementos que componen el grupo de mejor pronóstico (Gráfica V.3.)



SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

Por último, cuando consideramos 5 grupos de riesgo el acuerdo sigue siendo excelente. El sistema con la información de todos los pacientes predice para el grupo de mejor pronóstico y, sin embargo, no es posible valorarlo por carecer de pacientes con esa probabilidad de supervivencia (Gráfica V.4.).



En conjunto, el sistema de puntuación propuesto, aunque quizá algo engorroso, clasifica bien a los pacientes del set de derivación. Con el número de pacientes disponibles, la estratificación en 4 grupos de riesgo ha demostrado ser la más adecuada. La clasificación en 5 grupos de riesgo es probablemente adecuada, si bien no se ha podido comprobar el ajuste en los

enfermos de mejor pronóstico. Este sistema permite evaluar el riesgo estratificado en un mayor número de grupos, pero para ello es preciso disponer de un mayor número de casos de buen pronóstico.

5.4.4. *Set de validación: comprobación del procedimiento basado en puntuaciones.*

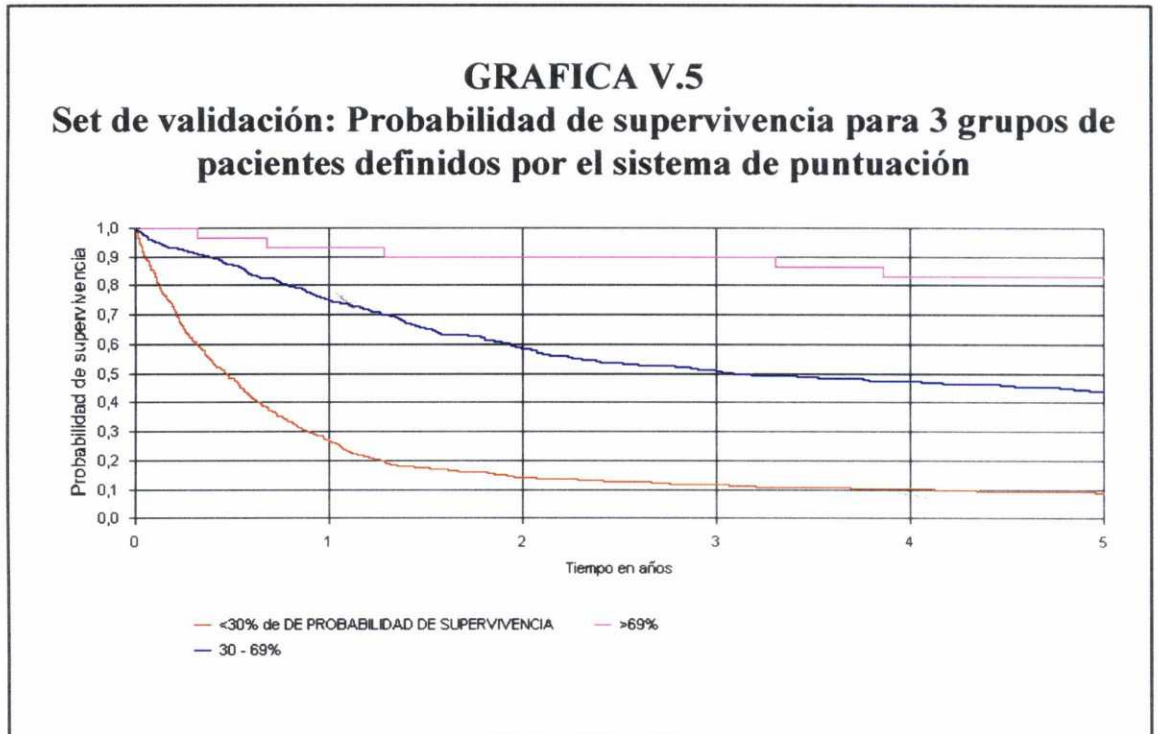
La construcción de un modelo es un ejercicio de investigación entre las múltiples combinaciones de las variables candidato hasta encontrar la mejor posible. Sin embargo, no todo modelo ajustado con total corrección mantiene, necesariamente, su capacidad o grado de acuerdo en aplicaciones posteriores. La demostración o confirmación de que la ecuación es sólida y efectiva para el propósito para el cual fue creada, requiere comprobar previamente su efectividad en un set independiente de pacientes.

Por esta razón comprobamos el procedimiento basado en puntuaciones en un conjunto de pacientes diagnosticados en el mismo período de tiempo pero en otro centro sanitario. Para ello el primer paso fue calcular, entre los pacientes con toda la información disponible en el set de validación, la puntuación total correspondiente a cada paciente. Se realizó sumando las puntuaciones parciales otorgadas a cada categoría de cada una de las variables en el set de derivación (Tabla V.5.). De esta forma cada paciente se integró en un grupo con una predicción de la probabilidad de supervivencia a los 5 años diferente (Tabla V.6.).

Cuando consideramos, en el set de validación, el caso de 3 grupos de riesgo: inferior al 30% (Grupo A), entre el 30% y el 69% (Grupo B) y 70% o más (Grupo C), en el Grupo A se clasificaron el 46.6% de los casos, en el B el 52.1% y en el C el 1.3%. Destaca el bajo porcentaje de pacientes encuadrados en el grupo de mejor pronóstico.

Las curvas de supervivencia a 5 años, estimadas por el método de Kaplan – Meier, para los 3 grupos de riesgo correspondientes al set de

validación, pero definidos con los criterios del de derivación, se muestran en la Gráfica V.5.



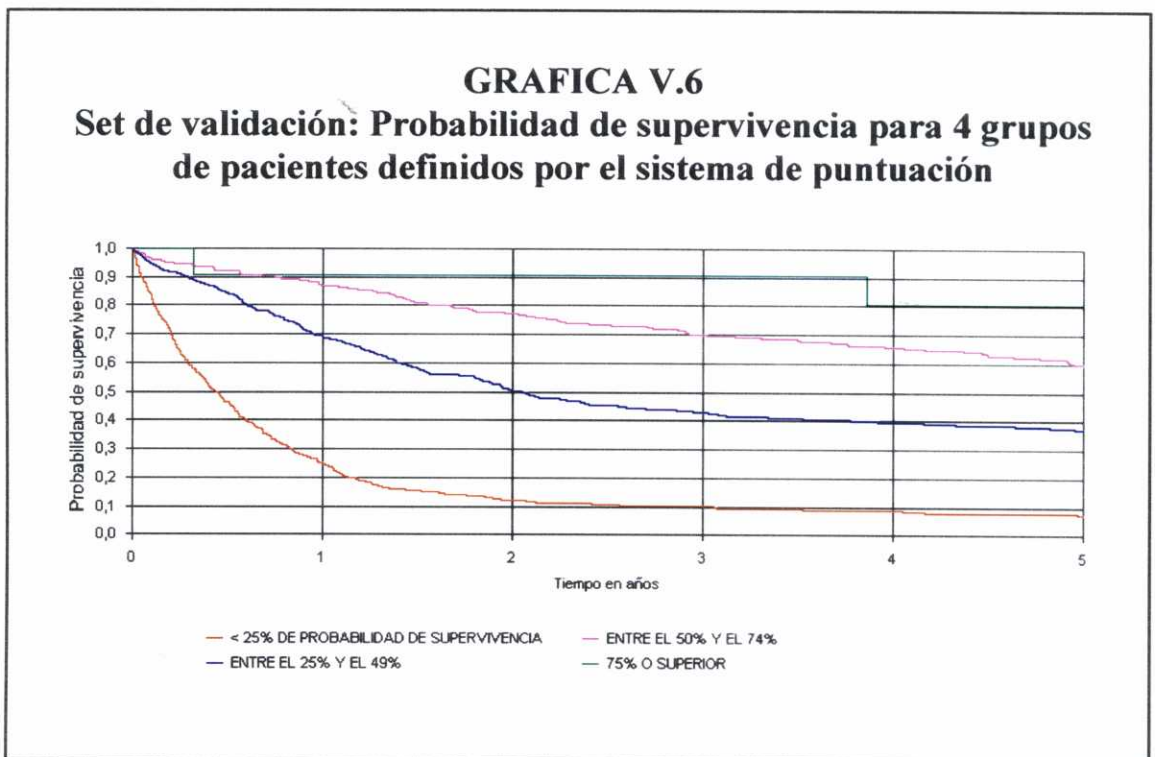
La probabilidad de supervivencia los 5 años fue 8.5% en el grupo A, 44.1% en el grupo B y 83% en el grupo C. Es evidente que los 3 grupos tienen, no sólo una probabilidad de supervivencia diferente entre sí, sino que también se sitúan dentro de los límites de probabilidad esperados. Este buen nivel de clasificación se mantiene incluso en el grupo de mejor pronóstico, escasamente representado.

Una forma de valorar la solidez de estos resultados es repetir el estudio con límites más estrechos. Utilizando la metodología previa, calculamos unos nuevos límites para estratificar 4 grupos de riesgo: Grupo A (probabilidad de supervivencia inferior al 25%), B (entre el 25% y el 49%), C (entre el 50% y el 74%) y D (75% o superior) (Ver Tabla V.6). Los pacientes del set de validación se distribuyeron en estos 4 grupos, según su puntuación: 43.7% en el Grupo A, 40.2% en el B, 15.1% en el C y el 1% en el D. Un problema, ya

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

presente en el set de derivación, es la escasa representación de los pacientes con pronóstico excelente en nuestra serie.

Las curvas de supervivencia a 5 años, estimadas por el método de Kaplan – Meier, para los 4 grupos de riesgo correspondientes al set de validación se muestran en la Gráfica V.6.



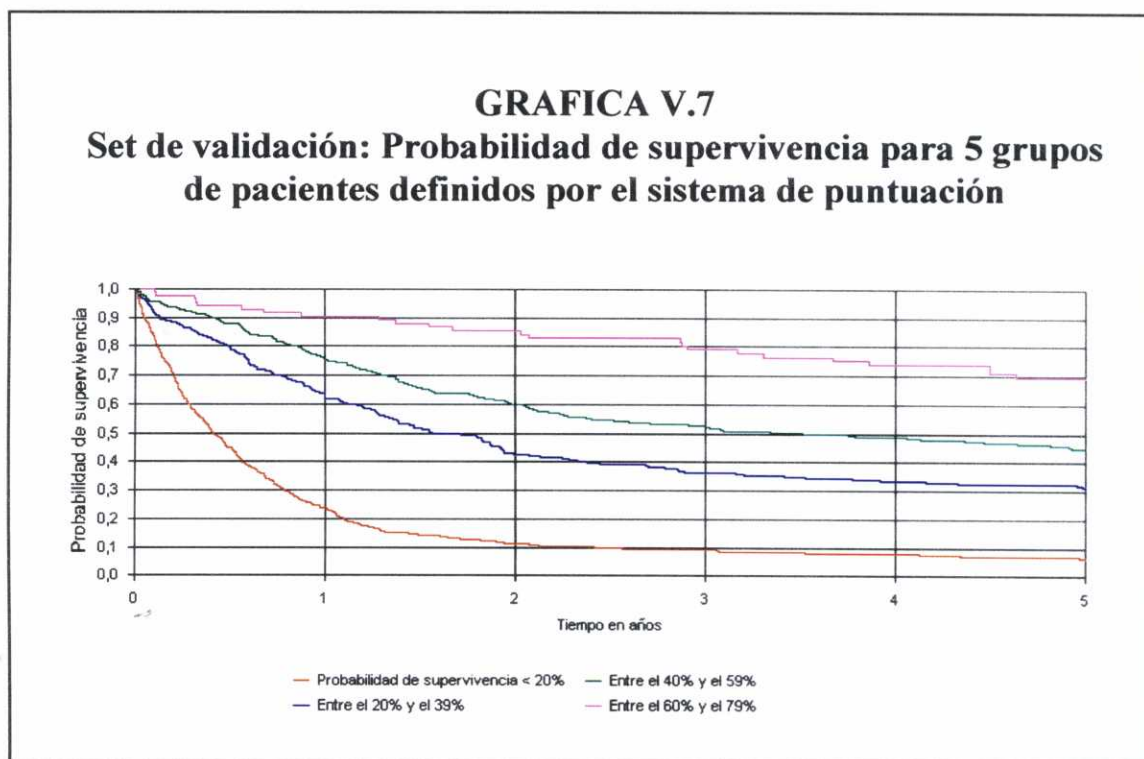
La probabilidad de supervivencia los 5 años fue 7.5% en el grupo A, 37.1% en el grupo B, 61% en el grupo C y 81.1% en el D. Con esta nueva distribución se mantiene el excelente nivel de clasificación tanto en precisión como en discriminación. Los 4 grupos muestran una probabilidad de supervivencia bien diferenciada y centrada con respecto a los límites señalados. Nuevamente el buen nivel de clasificación se mantiene en el grupo de mejor pronóstico, muy poco representado.

La calibración de nuestro sistema se puede valorar utilizando límites todavía más estrechos. Nuevamente, de la misma forma, calculamos los

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

puntos de corte para estratificar el set de validación, esta vez en 5 grupos (Tabla V.6.). En este caso: Grupo A (probabilidad de supervivencia inferior al 20%), B (entre el 20% y el 39%), C (entre el 40% y el 59%), D (entre el 60% y el 79%) y E (80% o superior). En el Grupo A se encuadraron el 40.9% de los casos, en el B el 16.7%, en el C el 38.4%, en el D el 4% y ningún caso en el E.

Las curvas de supervivencia a 5 años, estimadas por el método de Kaplan – Meier, para los grupos de riesgo correspondientes al set de validación se muestran en la Gráfica V.7. Si bien deberían de existir 5 líneas, correspondientes a otros tantos grupos, únicamente se representan 4, dada la ausencia de elementos en el grupo de mejor pronóstico.



La probabilidad de supervivencia los 5 años fue 6.4% en el grupo A, 30.8% en el grupo B, 44.7% en el grupo C y 68.1% en el D. El Grupo E no está representado. A pesar de esta limitación, no achacable al estudio sino a

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

la ausencia de datos, esta nueva distribución conserva el excelente nivel de clasificación. Todos los grupos muestran una probabilidad de supervivencia bien diferenciada y centrada con respecto a los límites señalados.

Con estos datos, es evidente que el modelo de Weibull proporciona el grado de precisión y discriminación adecuado para asegurar un buen nivel de clasificación pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

*Franco del
Luzero*

Discusión

1. Con respecto a las características generales de la serie

Las principales características de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico en Galicia incluyen: un claro predominio de los varones, edades al diagnóstico entre la sexta y séptima década de la vida, elevado retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas (media 4.9 meses), mayor frecuencia de localización en tercio inferior (46.3%), estadios avanzados de la enfermedad (24.8 % en estadio IV) y un índice de cirugías con intención curativa del 46.4%. Estos datos son, en líneas generales, similares a las comunicadas en España^{127,181,235,266}, Europa occidental^{30,210,219,265,288,293,330} y USA^{31,37,58,227,291}. Por el contrario, cuando analizamos a los pacientes diagnosticados en Japón, las diferencias son abrumadoras. Aunque el predominio también es en varones y el tercio inferior^{153,155,262}, la edad media es inferior de 5 a 10 años^{153,282}, hasta el 21% de los casos se diagnostican en fase asintomática²⁶² y en los sintomáticos la mediana del retraso es inferior a un mes¹⁵³, menos del 20% están en estadio IV^{153,262} y desde 1980 las cirugías con intención curativa superan el 87%²⁶².

1.a. Aspectos sociodemográficos

Las características sociodemográficas de nuestros pacientes deben de valorarse desde dos perspectivas diferentes. En primer lugar, muchos de estos datos deben de atribuirse a la distribución de la población en Galicia y a su envejecimiento. De esta forma se explica la elevada representación de municipios de menos de 10.000 habitantes o la mayor edad de los residentes en zonas de montaña.

El segundo aspecto a considerar es que la evolución de la enfermedad en Galicia debe de seguir un curso paralelo al de otros países europeos. En los últimos años se ha detectado un cambio importante: la reducción de la incidencia se ha acompañado del incremento de la edad media de los pacientes^{50,58,293}. Esto conlleva modificaciones en las características de

presentación del tumor. A mayor edad se aprecia mayor ratio hombre-mujer, mayor proporción de los casos asentados en el tercio inferior¹⁵³ y también del tipo histológico intestinal⁵⁰. Todos estos hechos están relacionados con la infección por *Helicobacter pylori*^{105,108,111}. La interpretación más aceptada es que estamos asistiendo al envejecimiento de una cohorte infectada por este germen hace varias décadas y, con ello, a la paulatina reducción de la forma epidémica de la enfermedad^{38,50,58,331}.

Parece lógico pensar que la evolución en nuestra comunidad será paralela a la observada en los países de nuestro entorno. Puesto que la edad media de los enfermos estudiados se sitúa en el entorno de 66 años, entre 4 y 6 años inferior a la de países del norte de Europa^{30,50,293}, cabe pensar que los próximos años recorreremos el mismo camino caracterizado por la lenta evolución de la situación actual: pacientes más ancianos y en peor estado general, incremento de la proporción de casos del tercio superior, ligera disminución de los casos en estadios avanzados y paulatino incremento de aquellos en fases precoces. Estas presunciones pueden ayudar a identificar a los grupos de mayor riesgo de desarrollar un cáncer gástrico en los próximos años.

1.b. Demora diagnóstica

Uno de los aspectos más controvertidos en los estudios sobre el pronóstico del cáncer gástrico es el valor de la demora diagnóstica, entendiendo que éste es el período de tiempo que va desde el inicio de los síntomas al diagnóstico. En nuestro estudio el retraso medio fue 4.9 meses y su mediana, tiempo en que se diagnosticaron el 50% de los casos, ligeramente superior a 3 meses. Este tiempo es consistente con el hallado en estudios de nuestro entorno, tanto en estudios retrospectivos¹²⁸⁻¹⁴² como prospectivos^{126,144,145} por lo que no debe de tratarse de un error de medida o de un funcionamiento anómalo de los servicios sanitarios.

Un aspecto a tener en cuenta es que este período no se ha modificado, de manera clínicamente relevante, en 19 años. Este hallazgo es incluso más importante cuando consideramos que en esos años se ha producido un notable

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

avance en las condiciones sanitarias de nuestro país. En los países de nuestro entorno, en general, tampoco se han apreciado reducciones significativas de este período de tiempo^{122,131,132,137,144,332} y cuando se han producido, no se han acompañado de beneficios clínicos³¹. Todo ello sugiere que la introducción de los estudios endoscópicos han permitido ganar en precisión diagnóstica pero que su realización en el período sintomático no reduce el tiempo de demora.

Por último, también demostramos que el período con síntomas no guarda relación con la extensión de la enfermedad, es más, el retraso medio es incluso inferior en los estadios más avanzados, hecho ya señalado previamente¹⁴⁵. (ver Tabla I.7). Además, estudios recientes de un tumor como el esofágico que, intuitivamente, debiera de cursar con una duración menor de la fase sintomática, han encontrado medianas de retraso de hasta 5 meses³³³. Por lo tanto existe poca relación entre localización o extensión de la enfermedad y duración de los síntomas.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el valor clínico de este período de tiempo parece escaso. Además, la duración de la fase sintomática ocupa una fracción pequeña de la historia natural de la enfermedad. La duración del período presintomático es difícil de estudiar puesto que los pacientes se intervienen tras el diagnóstico, excepto en casos muy avanzados. Es conocido que todos los tumores se inician como un carcinoma gástrico precoz y, sin tratamiento, progresan a un estadio avanzado en un plazo de tiempo que puede durar años³³⁴. Tsukuma et al³³⁵ realizaron un estudio prospectivo para dilucidar la historia natural del cáncer de estómago. Encontraron que la mediana de la duración del tiempo que permanece el tumor en el estadio de carcinoma precoz era 37 meses. Sin embargo en casos aislados, localizados de forma casual, se han encontrado evoluciones de hasta 8 años sin que se modificase la situación del tumor^{336,337}. Todo ello confirma que el concepto de detección precoz tiene relación con la extensión de la enfermedad y no con la duración de los síntomas¹⁵².

La duración del período sintomático debe de reflejar la acción simultánea de otros procesos. Por una parte parece lógico pensar que el

comportamiento biológico del tumor influye en la percepción del paciente sobre su enfermedad. Además los tumores más agresivos condicionan las respuestas inmediatas. Esto justificaría que los tumores en estadios más avanzados tuviesen un período sintomático más corto. En segundo lugar debe de existir un cierto grado de influencia dependiente del paciente (personalidad, educación, etc.) o del medio (experiencia del médico, opiniones de la familia, etc).

1.c. Localización del tumor

Dentro de las características que definen al tumor, la localización y el tipo histológico son de especial relevancia porque representan formas diferenciadas de la enfermedad y también por sus implicaciones pronósticas. En nuestra serie, como en todas las realizadas en la misma época, existe un franco predominio de las localizaciones en el tercio inferior. Hoy en día, como consecuencia de los cambios ya señalados, empiezan a publicarse series en donde son más frecuentes los asentamientos más proximales²⁹³. La interpretación de las tendencias en la evolución es, en esta serie, muy limitada ya que estudiamos un registro hospitalario y no conocemos la incidencia real en la población, sin embargo parece apreciarse una disminución de los casos asentados en el tercio inferior.

Por otra parte, aún cuando las características clínicas, patológicas y genóticas de los tumores del muñón gástrico son similares a las que presentan los tumores de la región antro-pilórica del estómago intacto³³⁹, hemos decidido realizar un grupo diferenciado puesto que sus factores pronóstico no han sido estudiados en profundidad y pudiesen no ser similares.

Son pocas las diferencias de las características por localizaciones. Además, sorprende el bajo porcentaje de sujetos diagnosticados durante el primer mes de clínica y también que la localización más frecuente en ese período sea el tercio medio, zona a la que se le supone una presentación menos agresiva y específica. Este aspecto vuelve a poner de manifiesto la baja correlación entre manifestaciones clínicas y tumor³¹.

1.d. Tipo histológico

Con respecto al tipo histológico, nuestro estudio, como todos los de nuestro entorno, muestra que el tipo intestinal de Laurén es el más frecuente^{50,55,57,58,60,330,340,341}. Esta clasificación tiene valor epidemiológico puesto que la reducción de la incidencia del cáncer gástrico se ha relacionado con la menor frecuencia del tipo intestinal o fracción epidémica de la enfermedad⁵⁰. Un estudio para determinar si entre nuestros pacientes ocurre la misma evolución esta fuera del alcance de nuestros datos puesto que no podemos construir tasas de referencia que permitan evaluar la realidad de las modificaciones.

Nuestro estudio pretende conocer el valor clínico de esta clasificación para predecir el pronóstico, hecho de valor dudoso o contradictorio en diferentes estudios^{39,281,342-345}. El paso previo clave es asegurar la correcta clasificación en todos los casos. La clasificación de Laurén puede ser difícil de establecer cuando disponemos de poco material, hecho que puede ocurrir con muestras procedentes de biopsia endoscópica²⁷⁸. En nuestra serie el elevado porcentaje de muestras quirúrgicas parece descartar este problema. Además hemos realizado un segundo examen de todas las muestras que incluyó una nueva valoración del tipo de Laurén y una segunda clasificación, siguiendo el sistema de Esaki, con la que existe un alto grado de concordancia. Todo ello permite asegurar el bajo riesgo de una mala clasificación, factor que limitaría la interpretación de los datos en el pronóstico final.

1.e. Clasificación TNM

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer gástrico¹²⁷. Nuestra serie muestra el claro predominio de los casos más avanzados, hecho consistente con los estudios realizados en nuestro entorno en la misma época^{27,138,197,270,273,274}. Sin embargo, en la última década, en Europa se inicia un cambio de tendencia, disminuyendo la proporción de casos en

estadios avanzados e incrementándose ligeramente los precoces^{293,346}. Por razones como las señaladas en el párrafo previo, este estudio no puede calcular de una forma efectiva la evolución en nuestros datos. Sin embargo no parecen apreciarse cambios relevantes y el ligero incremento de los casos menos avanzados no se acompaña de una concomitante reducción de los casos del estadio IV (Tabla I.6.).

Cuando valoramos que datos se asociaban a los diferentes grados de extensión, no encontramos relación con el sexo, la edad, el tamaño del municipio de residencia o el tipo de Laurén (ver Tabla I.7.). Con respecto al tamaño del tumor, los de menor tamaño corresponden a los encuadrados en el estadio Ia y posteriormente la relación es inversa: a mayor estadio, menor tamaño. Sin embargo, esta medida no siempre es fácil de evaluar, sobre todo en los casos no intervenidos bien los más antiguos, donde las limitaciones técnicas impedían tener una medida adecuada, bien los más avanzados y agresivos. Por estos motivos no es posible descartar un sesgo de selección y es más prudente tomar con precaución esta relación. Tampoco es fácil encontrar puntos de comparación en la literatura. El tamaño del tumor no es una medida habitual en los estudios sobre la estratificación de los tumores y cuando se ha hecho no se ha utilizado la clasificación TNM³⁴⁷. Por otra parte, si bien es una medida que se recoge con frecuencia en los estudios de supervivencia, sólo en contadas ocasiones se le considera un factor pronóstico independiente³⁴⁸. Esto es lógico si se tiene en cuenta que más importante para la supervivencia es la profundidad de la invasión y no el tamaño en sí, cuya relación es indirecta²⁸⁵. Estos datos obligan aún más a valorar con precaución esta asociación de nuestro estudio.

De mayor interés clínico es la relación entre localización y estadio del tumor. En nuestro análisis, el tercio inferior cursa con una evidente menor frecuencia de estadios avanzados cuando consideramos en exclusiva al estadio IV (29.2 %) y también cuando la valoramos conjuntamente con el estadio IIIb (39.2%) (Tabla I.6.). Esta asociación es conocida puesto que los tumores del tercio distal provocan un menor número de metástasis hepáticas o peritoneales¹²⁷, hecho confirmado en series necrópsicas³⁴⁹. Una explicación

podría ser que en esta zona predominan los tumores de tipo expansivo que tienen tendencia a la formación de masas y menor poder de penetración³²⁰.

Por otra parte, los tumores del tercio medio se distinguen no sólo por tener estadios avanzados en una proporción ligeramente superior al tercio inferior sino también por ser la localización donde se diagnosticaron mayor número de estadios Ia. Estos hallazgos están apoyados por la mayor supervivencia de las localizaciones distales con respecto a las proximales^{60,278,293,342-344,346}. Por el contrario, los tumores del tercio superior presentan, con la afectación generalizada, el porcentaje más bajo de estadios precoces y el mayor de avanzados (IIIb y IV). En conjunto, estos datos son una prueba más a favor de que el cáncer estómago engloba a más de una entidad clínica con etiologías al menos parcialmente distintas^{37,38}. En este contexto podría encuadrarse la menor presencia de estadios avanzados en los pacientes residentes en municipio de montaña, sin embargo es una hipótesis no verificable con nuestros datos.

Podría pensarse que, por tratarse de un estudio retrospectivo, disponemos de una mala clasificación del estadiaje del tumor. Esto es poco probable puesto que el 83.7% de los casos se dispuso de información quirúrgica y en los restantes recogimos la clasificación que realizaron los clínicos responsables y revisamos la información endoscópica, los registros videoendoscópicos y las diferentes técnicas de imagen. De esta forma se han clasificado el 75% de los casos, cifra similar a la recogida en estudios del mismo período de tiempo o posteriores^{293,350}. Tampoco creemos que existan problemas en la asignación de estadios. La mayor parte de la información se comprobó en más de un registro y la recogida de los datos la efectuó un médico con amplia experiencia utilizando criterios ya conocidos, fáciles de identificar y de amplia aceptación. Por todo ello creemos que la información disponible es correcta.

1.f. Localizaciones metastásicas

La búsqueda de metástasis en el momento del diagnóstico es un paso necesario para establecer la extensión de la enfermedad, las posibilidades

quirúrgicas y el pronóstico. A pesar de la existencia de técnicas incruentas de elevada precisión, sigue existiendo infradiagnóstico hasta en el 20-30% de los casos¹⁹⁶. Estos datos han llevado a algunos autores a proponer la realización casi sistemática de laparoscopia preoperatoria en un intento de minimizar el riesgo de cirugías innecesarias^{198,199}. A estas razones de carácter práctico, se añade el interés investigador que, hoy en día, se centra en: a) las nuevas estrategias terapéuticas que incluyen diferentes regímenes según la localización de las metástasis²⁵⁷; b) la existencia de marcadores capaces de predecir el desarrollo futuro de metástasis³⁵¹; y c) las localizaciones de metástasis no son casuales sino la extensión de tumores primarios no necesariamente iguales^{127,352-354}. Con respecto a este último punto nuestro estudio confirma que los pacientes con metástasis peritoneales sufren fundamentalmente tumores de tipo difuso de Laurén y afectación generalizada del estómago lo que sugiere un patrón de crecimiento diferenciado en relación con características morfovolumétricas. Menos clara es la relación con la edad; en nuestro estudio existe una significativa mayor edad de los pacientes con metástasis peritoneales pero otro estudio encuentra la relación contraria³⁵³.

Otros hallazgos, como la mayor afectación ganglionar de los tumores del tercio distal³⁵⁴, apoyan la existencia de patrones diferentes de diseminación. Las razones son desconocidas, si bien los modelos en animales y los estudios moleculares sugieren que el proceso es múltiple y complejo³⁵⁵. La opinión más generalizada es que esta enfermedad servirá como modelo de conocimiento de la extensión de otros tumores por lo que en el futuro la investigación en este campo será muy importante.

1.g. Actitudes y procedimientos quirúrgicos

La resección quirúrgica completa de un tumor gástrico extendida a los ganglios linfáticos adyacentes constituye la única posibilidad actual de curación²⁴⁰. Desgraciadamente, el tipo de cirugía que se pueden realizar lo condiciona, fundamentalmente, el grado de extensión de la enfermedad. La intención quirúrgica, una mezcla compleja de las posibilidades de

extirpación y de la capacidad y experiencia del equipo quirúrgico, resume lo que puede hacer el médico ante este proceso y la escasa influencia que tiene sobre las variables que realmente condicionan el pronóstico. En los países occidentales el pronóstico es malo lo que se atribuye a que el diagnóstico es tardío, el estadio de la enfermedad avanzado, el esfuerzo quirúrgico insuficiente y la tasa de mortalidad peroperatoria es, quizá, excesiva^{210,346}. En nuestro caso, es evidente que el diagnóstico se efectúa en estadios avanzados y que la tasa de intervenciones con afán curativo es, solamente, del 46.4% entre todos los pacientes y del 55.2% entre los intervenidos, porcentajes similares o superiores a los alcanzados en la misma época en regiones europeas cercanas a la nuestra^{293,344,346} pero muy lejanos de los logrados en Japón²⁶².

Puesto que la resección del tumor primitivo también puede ser un eficaz método de paliación sintomática, durante años se ha propuesto la exploración quirúrgica, que incluya un intento de cirugía curativa, como método de valoración habitual^{197,356}. Según esta propuesta, en ausencia de ascitis o de enfermedad metastásica extensa, los pacientes a quienes se cree incurables debieran de considerarse candidatos para la realización de una cirugía paliativa que puede realizarse con bajos riesgos de morbilidad y mortalidad³⁵⁷. Esta propuesta sigue siendo controvertida puesto que otros autores defienden la utilización de la totalidad de los métodos diagnósticos para tener un conocimiento más real de la extensión de la enfermedad y evitar cirugías innecesarias^{198,199}. Es difícil establecer límites entre ambas propuestas y mucho más aplicarlas a pacientes concretos. Esta controversia probablemente explica las enormes diferencias que se registran en nuestra serie con respecto a la realización de cirugías menores entre los pacientes residentes en la costa y la montaña. Mientras unos equipos quirúrgicos deciden intervenir con la esperanza de realizar cirugías que aumenten tiempo de supervivencia o calidad de vida, otros adoptan actitudes más conservadoras en casos muy avanzados (Tabla I.9.). No debemos de olvidar que los pacientes residentes en municipios de montaña tienen mayor frecuencia de localizaciones consideradas menos agresivas y menor porcentaje de

estadios avanzados. Ambos hechos favorecen la realización de cirugías curativas o paliativas. Es poco probable, sin embargo, que estas diferencias reflejen distintas valoraciones a la hora de recoger los datos.

Como era de esperar, las intervenciones con intención curativa se realizaron con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, en las afectaciones de los dos tercios distales del estómago y en estadios más precoces. Todos estos datos se han asociado a un mejor pronóstico y permiten una actitud más radical y agresiva^{344.345}. Por el contrario no se demostró relación con el sexo o el tipo histológico.

Nuevamente la demora diagnóstica no es una variable que modifique el tipo de actitud. Es mas, los períodos de demora son más cortos en los pacientes no intervenidos o donde las actitudes fueron menos intervencionistas lo que sugiere una toma de decisiones más rápida ante procesos más agresivos. Las consideraciones realizadas en los apartados previos son válidas igualmente en este contexto.

La demora quirúrgica es una variable prácticamente ausente en la mayor parte de los estudios. Su relevancia clínica es muy limitada y refleja fundamentalmente la organización y funcionamiento de un sistema sanitario (traslado de la información de patólogo a cirujano, disponibilidad y preparación quirúrgica, etc.). En el análisis de este período de tiempo confluyen además tendencias en diferentes direcciones. Por ejemplo es más probable que en pacientes en estadios avanzados y en mal estado general el diagnóstico se realice durante un ingreso hospitalario y, por el contrario, los pacientes con enfermedades más limitadas y menos sintomáticas pueden ser diagnosticados de forma ambulatoria por lo que su retraso quirúrgico será lógicamente mayor. Este hecho puede justificar la menor mediana de retraso quirúrgico apreciada entre nuestros enfermos con cirugías de intención no curativa. Un hecho adicional a destacar es que se trata de un parámetro recogido a lo largo de 19 años, período de cambios no sólo clínicos sino también administrativos y de gestión de los tiempos de espera, lo que dificulta aún más su interpretación. En todo caso es similar al señalado entre 1981 y 1998 en Italia²³⁴.

Con el paso de los años se hace cada vez más importante valorar las actitudes y resultados en el tratamiento de las metástasis. En el caso de las metástasis hepáticas, las resecciones permiten tener un mejor pronóstico pero los casos con esta indicación quirúrgica son pocos³⁵⁸. Esta situación se apreció en esta serie donde sólo el 5.2% de los 213 casos que se presentaron con extensión hepática exclusiva se consideraron candidatos a una exéresis con intención curativa. Las resecciones con fines curativos a nivel peritoneal supusieron 7 casos (10% de 70 pacientes), tratándose de resecciones locales y no de las amplias peritomectomías que se preconizan en estos últimos años asociadas a quimioterapia intraperitoneal o hipertermia²⁵⁷. Las metástasis de presentación única en lugares diferentes de hígado o peritoneo tienen mayor oportunidad de ser reseçadas con fines curativos (20.7% en nuestro caso). Constituyen un grupo muy heterogéneo y no existe una guía de actuación contrastada que ayude a determinar la actitud en cada caso.

Con respecto a las técnicas quirúrgicas, una de las consecuencias de la frecuente localización del tumor en el tercio inferior es el elevado porcentaje de gastrectomías subtotales realizadas en nuestro estudio (598, 55% de todas las cirugías realizadas con intención curativa). Este hecho es el más habitual en España^{181,235} y en otros países^{262,281,282,288}, aunque en alguna serie de la misma época es la gastrectomía total el tipo de resección más utilizado^{210,344}. La diferente distribución de localizaciones y de estadíos pueden ser las responsables de estas diferencias²¹⁰. El mayor debate, todavía no cerrado, se centra en analizar cual debe de ser la extensión de la resección, sobre todo a nivel ganglionar. La solución no es fácil puesto que las diferencias epidemiológicas de la población estudiada, las variaciones en la clasificación de la extensión del tumor o la formación o agresividad del equipo quirúrgico son alguno de los factores que limitan en gran medida el análisis^{161,210,359}.

Por último, el análisis de los bordes quirúrgicos se ha considerado uno de los métodos más eficaces para evaluar el pronóstico tras la cirugía con intención curativa²²¹, a pesar de que no siempre que existan bordes infiltrados va a existir recurrencia a ese nivel^{181,282}. En un estudio como el nuestro, que incluye pacientes de cualquier estadío y con mayor frecuencia

de los estadios avanzados, esta valoración no existe en un número importante de casos y cuando se trata de cirugía paliativa puede ser menos exacta que el informe del cirujano. En nuestro estudio decidimos utilizar el informe histológico del estado de los bordes como control de calidad de la información proveniente de los informes de las cirugías con intención curativa. Según nuestros datos el acuerdo entre cirujano y patólogo fue excelente ($Kappa=0.82$). El informe quirúrgico aporta información sobre diferentes aspectos de la atención médica. De entre ellos, la valoración de los bordes es, según nuestros datos, un aspecto sobre el que se dispone de información adecuada y útil en los estudios de carácter retrospectivo.

2. Análisis de supervivencia para diferentes variables de interés clínico

El pronóstico de pacientes con cáncer gástrico está determinado por una serie de factores que se pueden dividir en: dependientes del tumor, relacionados con el paciente o asociados con las medidas terapéuticas. En una situación ideal debiéramos de conocer los determinantes más importantes de la supervivencia antes de iniciar el tratamiento para diseñar el más adecuado a la situación de un paciente concreto. Por ello, la identificación de los factores pronóstico, la determinación de su relevancia clínica y la valoración de su comportamiento conjunto en un paciente concreto son aspectos muy importantes de la investigación sobre cáncer gástrico.

Este estudio dispone de una cohorte muy amplia y bien definida de pacientes diagnosticados en una zona concreta. Nuestro estudio carece de base poblacional puesto que no existe un Registro de Tumores en nuestra zona. Sin embargo, puesto que los Centros incluidos en el estudio son los únicos responsables de la cobertura sanitaria de dichas áreas y la principal referencia quirúrgica, probablemente incluye la práctica totalidad de los casos diagnosticados en ese período de tiempo. De todos ellos disponemos de la información sobre los criterios diagnósticos, las actuaciones médicas o quirúrgicas y las preparaciones histológicas. Además el seguimiento fue

exhaustivo e incluyó tanto a los enfermos tratados como a no tratados. Todas estas características hacen de nuestra serie una cohorte adecuada para valorar el pronóstico.

2.1 Análisis global de supervivencia

Considerando a todos los pacientes y las muertes por todas las causas, la probabilidad de supervivencia en nuestra serie fue 88% al cabo del primer mes; 48% al primer año y 26% a los 5 años.

En Europa, el pronóstico tras cáncer gástrico sigue siendo malo. En el estudio Eurocare, que cubría el período entre 1978 y 1987 e incluía a los países de Europa Occidental, la supervivencia global a los 5 años osciló entre el 19% de Suiza y el 6% de Inglaterra y Gales³⁶⁰. Diferentes estudios en Europa^{30,174,208,263-268} y USA^{27,31,122}, realizados sobre enfermos diagnosticados en la misma época que los nuestros, mostraron probabilidades de supervivencia a los 5 años comprendidas entre el 5.5% y el 23.2%. Cifras muy lejanas a las alcanzadas en Japón donde en los años 70 se encontraban en el entorno del 55%²⁶² y en los años 90 se acercan al 80% de probabilidad de supervivencia a los 5 años²⁶². En Europa los resultados más cercanos a los nuestros provienen de un estudio realizado en Francia con pacientes diagnosticados a partir de 1988, aunque previamente era muy inferior (en el periodo 1976-78, 12%)³⁴⁶. Todo ello apunta a que hemos alcanzado, o estamos cerca de alcanzar, las mejores probabilidades de supervivencia posibles para estadios tan avanzados. Es lógico suponer que innovaciones quirúrgica concretas pueden mejorar los resultados en grupos reducidos de pacientes pero las tasas globales permanecerán más o menos estables. Lógicamente si queremos alcanzar mejores supervivencias debemos conseguir diagnósticos en fases más iniciales de la enfermedad.

Los resultados en Galicia son, en términos de supervivencia, al menos iguales a los alcanzados en Europa Occidental y probablemente mejores. No están claras las razones de un resultado tan bueno en una región como la nuestra. En nuestra Comunidad no existe tradición de investigación en esta

patología ni centros que realicen técnicas quirúrgicas innovadoras o experimentales. Tampoco los tratamientos coadyuvantes estaban especialmente desarrollados en la época que cubre el estudio. Es evidente además que nuestro estudio no acoge sólo a los casos de mejor pronóstico y que disponemos de un seguimiento completo en la práctica totalidad de los enfermos. Las razones han de ser múltiples y deben de incluir la buena atención sistemática, la elevada calidad de múltiples equipos quirúrgicos y quizá que las características de la enfermedad en nuestra Comunidad condicionan un curso más benigno.

En la Gráfica II.2. se muestra el riesgo de fallecer en el tiempo. Como era de esperar es muy alto los primeros meses, se reduce a lo largo de los primeros años y se estabiliza entre el 4º y 6º año del seguimiento. Esta Gráfica es complementaria de la previa, donde se aprecia que la probabilidad de supervivencia tiene una evolución más lenta a partir del mismo número de años de supervivencia. Los datos de los Hospitales de Lugo sobre las causas de muerte muestran que a partir del cuarto año las causas de fallecimiento no relacionadas con el tumor superan a las relacionadas. En conjunto estos datos sugieren que la mortalidad por cáncer gástrico en la zona en estudio se extiende, como en otros estudio²⁸¹, aproximadamente hasta el 5º año tras el diagnóstico y a partir de entonces ejerce una influencia escasa.

2.2. Análisis de supervivencia según el año de diagnóstico.

Quizá el deseo más extendido sea que los avances técnicos en los métodos diagnósticos y terapéuticos, permitan mejorar con los años el pésimo pronóstico de esta enfermedad. Algunos de los estudios que comparan las supervivencias para distintos períodos desde los años 50 o 60 muestran una ligera pero significativa mejoría del pronóstico con el tiempo^{293,346}. Esta situación también se ha demostrado en el sur de Galicia, pero sólo cuando utilizamos la década de los 50 como referencia¹³⁹. Por el contrario, la mayoría de los análisis no muestran cambios significativos^{122,137,148,174,360} incluso cuando analizamos períodos de tiempo de más de 30 años^{31,361}. Nuestro estudio tampoco demuestra que el pronóstico mejore con el tiempo. Cuando analizamos los 19 años en

estudio estratificados en 4 períodos de tiempo consecutivos no se demuestran cambios apreciables (Gráfica II.3).

Es más, cuando analizamos dos períodos 1975-87 frente a 1988-93 apreciamos como los pacientes diagnosticados en este último tienen, incluso, un ligero, aunque significativo, peor pronóstico que los tratados en los años previos (Gráfica II.4). Hemos de destacar que, aún así, estos pacientes tienen una probabilidad de supervivencia a los 5 años de 23%, claramente superior a las alcanzadas en nuestro entorno. Esta contradicción aparente podría explicarse por las modificaciones de la enfermedad. Probablemente la probabilidad de supervivencia de nuestra comunidad es de las más altas que se pueden alcanzar en estadios tan avanzados como los que presentamos. En esta situación cualquier cambio en las condiciones de los pacientes puede afectar negativamente al pronóstico. En los últimos años las condiciones de los pacientes han empeorado: mayor edad y reducción de las localizaciones de pronóstico más favorable mientras se mantiene la frecuencia de casos en estadios avanzados. Estos hechos, y quizá otros como las modificaciones en el tipo histológico, probablemente justifiquen estos cambios. De ser así, en el futuro la reducción de la frecuencia de la enfermedad y el concomitante incremento de sus formas menos conocidas y de peor pronóstico se acompañarán de peores resultados terapéuticos, independientemente de lo que mejoren las técnicas. En esta situación hemos de señalar nuevamente que sólo el diagnóstico en estadios precoces se acompañará de una mejoría del pronóstico.

2.3. Análisis de supervivencia según la edad

La mayoría de los estudios señalan que el incremento de la edad implica un peor pronóstico^{281-283,362}. Sin embargo existe un cierto grado de confusión a la hora de establecer a partir de que edad el pronóstico es peor. Mientras en algún estudio el peor pronóstico afecta a los mayores de 70 años^{283,288}, para otros sólo ocurre a partir de los 80³⁶². En nuestro estudio la estratificación de la edad en 3 grupos sugiere que a mayor edad peor pronóstico.

Puesto que algunos estudios sugieren que los pacientes más jóvenes tienen tumores de mayor actividad biológica y peor pronóstico³⁶³, valoramos la probabilidad de supervivencia de los grupos de menos de 40 años y de 80 años o más (Gráfica II.7.). Nuestros resultados indican que los pacientes de mayor edad tienen un claro peor pronóstico, hasta el punto que, a los 4 años, la probabilidad de supervivencia de los jóvenes dobla a la de los ancianos.

2.4. Análisis de supervivencia según el sexo y diferentes variables sociodemográficas.

Si bien el sexo no forma parte del grupo de variables que, en general, conforman el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, un estudio²⁶⁶ sugiere que las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres debido a la presencia de estadios menos avanzados. En párrafos anteriores (apartado I.E. *Sobre la clasificación TNM*) señalábamos que este estudio no aprecia relación entre sexo y estadio de la enfermedad al diagnóstico. El pronóstico tampoco es distinto. Si bien se aprecia que las mujeres muestran una probabilidad de supervivencia ligeramente mayor a partir del tercer año, esta es mínima y no significativa.

Es conocido que el cáncer gástrico es dos veces más prevalente en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos⁸. Las condiciones de vida podrían modificar el desarrollo de la enfermedad y también la supervivencia, como se ha señalado en algún estudio²⁸⁸. Para testar esta hipótesis evaluamos la probabilidad de supervivencia en relación al tamaño del municipio de residencia y también a su localización, no apreciando diferencias.

2.5. Análisis de supervivencia según la demora diagnóstica

En este estudio la probabilidad de supervivencia mejora a medida que el tiempo de retraso diagnóstico aumenta. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con una demora diagnóstica superior a 3 meses es ligera pero significativamente mejor que la de pacientes con un tiempo de demora

inferior (Gráfica II.10). Cuando valoramos al grupo de pacientes con demora de 6 meses o más, la diferencia es aún mayor. Esta aparente contradicción se apreció por vez primera en 1952³⁶⁴ y desde entonces se ha señalado en repetidas ocasiones, siempre en análisis univariantes, para pacientes con carcinoma precoz³⁶⁵, para aquellos sometidos a cirugía curativa²⁶⁵ y para pacientes no seleccionados^{137,146-148}. Por otra parte ningún estudio multivariante ha incluido la demora diagnóstica entre los determinantes del pronóstico.

Todo ello es un aspecto más de cómo el tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico define mal el curso de la enfermedad¹⁵². En todo caso, es más probable que el subgrupo de pacientes con una historia larga de síntomas padezca un tumor de comportamiento menos agresivo y, como consecuencia, su pronóstico sea ligeramente mejor.

2.6. Análisis de supervivencia según la localización del tumor dentro del estómago

Existe una relación evidente entre las tasas de supervivencia y la localización del tumor dentro del estómago. Con respecto a los tumores del tercio superior, aunque algunos estudios no lo aprecian³¹, la mayoría destaca su probabilidad de supervivencia más baja^{281,293,342,343,346}. Una explicación para esta diferencia es que el diagnóstico de estos casos tiende a realizarse en estadios más avanzados de la enfermedad que en el resto de las localizaciones^{293,343}. Esta situación también se detecta en el presente estudio, pues hasta el 48.6% de los casos se diagnostican en estadio IV.

Un problema que existe a la hora de determinar la localización del tumor dentro del estómago es clasificar a aquellos que ocupan más de un tercio. Mientras que algunos lo ignoran²²⁷, otros lo denominan con diferentes nombres^{181,281,293,346} que no siempre designan el mismo concepto. Nuestra definición es similar a la de la mayoría de los estudios, e incluye no sólo el lugar donde está sino también el espacio que ocupa. Este concepto, de forma indirecta, se relaciona con el volumen del tumor. Si bien tamaño, medido

como diámetro en centímetros, no siempre es una variable asociada con una mayor mortalidad³⁴⁷, el volumen medido en la pieza quirúrgica si se relaciona con la penetración del tumor y pudiera relacionarse con la supervivencia³⁶⁶. Las diferentes definiciones condicionan diferentes pesos en el pronóstico. Si bien la afectación generalizada del estómago siempre tiene importancia pronóstica, su relevancia es mayor o menor según la definición que se adopte^{288,293,346}. En nuestro caso fue la localización asociada a una mayor extensión al diagnóstico (58% de los casos en estadio IV) y a la peor supervivencia en el análisis univariante.

En nuestro estudio y de manera univariante el tercio inferior presentó el mejor pronóstico (Gráfica II.11). En diferentes estudios esta posición la comparte con los tumores del tercio medio^{30,31,346}. En general ambas localizaciones siguen un curso diferenciado de los tumores más proximales y también de aquellos que afectan al estómago de forma amplia.

Otra cuestión de interés es determinar que localización tiene mayor mortalidad en los primeros meses. En nuestro estudio, los pacientes con tumores del tercio superior tienen el mayor riesgo de fallecer en los primeros meses tras el diagnóstico (Gráfica II.12). A este hecho probablemente contribuyen tanto la mayor extensión de la enfermedad al diagnóstico como un mayor riesgo quirúrgico²³².

2.7. Análisis de supervivencia según la clasificación TNM y sus diferentes apartados

El sistema TNM aporta una valoración muy exacta de la extensión de la enfermedad que mejora en las sucesivas versiones^{217,305}. Desde el punto de vista clínico ofrece información pronóstica adecuada. Ambas características la convierten en el sistema de referencia, al menos en los países occidentales, y también en una variable básica en los análisis multivariantes de supervivencia²⁶⁴. Sin embargo, es evidente que no cubre todos los aspectos de la atención médica y es preciso complementar su información para que la predicción sea más exacta.

Desde el punto de vista quirúrgico esta clasificación ha permitido estandarizar situaciones clínicas susceptibles de recibir un tratamiento diferenciado. Por ejemplo, es posible caracterizar a los pacientes con afectación transmural (T2 N0 – T3 N2) cuyo tratamiento sigue ofreciendo dudas²⁸³.

La clasificación de la extensión local (estadío T) no se ha modificado en los 20 últimos años y es idéntica a la clasificación japonesa²⁷⁹. Esta circunstancia refleja tanto su calidad como su utilidad clínica. Nuestros datos aprecian una probabilidad de supervivencia de 89% al año y de 69% a los 5 años en el estadío T1, cifras cercanas a las registradas en estudio europeos³⁰ pero lejanas a las de estudios realizados en Japón²⁶².

La controversia se mantiene en el estadiaje del apartado N. Hemos de tener en cuenta que los más modernos métodos de imagen tienen un bajo nivel de precisión (no supera el 66%³⁶⁷) y, por lo tanto, este apartado de la clasificación es eminentemente postquirúrgico y centrado en los casos en los que se ha realizado cirugía con intención curativa. Eso explica que en nuestra serie sólo se lograra tipificar el 42.7% de los casos. En pacientes no intervenidos o donde es posible tipificar la situación del tumor sin necesidad de valorar la situación ganglionar, no siempre se define con claridad este apartado, situación que adquiere mayor peso en nuestro estudio por ser retrospectivo y de una época donde el valor que se daba a este parámetro era menor. Todo ello justifica el comportamiento de la probabilidad de supervivencia en el grupo de afectación ganglionar desconocida (Nx, Gráfica II.14.). Es evidente que este grupo es una mezcla de las diferentes situaciones no bien categorizadas y advierte de las limitaciones y dificultades de interpretación de este parámetro en solitario en los estudios retrospectivos.

El hallazgo de metástasis de cualquier localización en el momento del diagnóstico indica que la probabilidad de supervivencia será inferior al 10% al cabo de 4 años (Gráfica II.15). La perspectiva es similar en todos los estudios realizados y no ha tenido grandes cambios en los últimos

años^{31,161,210,281,344,368}. Si bien las metástasis que no afectan a hígado o peritoneo muestran una supervivencia inicial mejor, al finalizar el primer año de seguimiento la probabilidad de supervivencia es similar para cualquier localización. Puede sorprender que una pequeña proporción de pacientes con enfermedad metastásica a quienes se ha realizado una cirugía de carácter paliativo permanezca viva incluso 5 años después del tratamiento. Sin embargo esta es una constante en todos los estudios y los porcentajes de supervivientes no siempre son mínimos^{262,344,369}.

Es evidente que la clasificación TNM aporta conocimientos sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico más precisos y adecuados para su uso clínico que cualquiera de sus componentes en solitario. Su uso permite una descripción uniforme de los pacientes tratados y por lo tanto realizar comparaciones entre centros o países²⁷⁹.

En la Gráfica II.17. se recoge la probabilidad de supervivencia según los diferentes estratos de esta clasificación. Podemos comprobar que discrimina el pronóstico de forma clara y proporcional y tiene un valor clínico claramente superior al que ofrece la cifra global de supervivencia.

Cuando comparamos los resultados de los distintos estratos con los alcanzados en otros países europeos en la misma época^{208,210,273,281,344} comprobamos dos situaciones diferentes.

En los casos de mejor pronóstico (estadios Ia y Ib) la probabilidad de supervivencia a los 5 años es ligeramente inferior a la alcanzada en la mayoría de ellos. En estos estadios es donde disponemos de menos casos y por ello los intervalos de confianza son muy amplios (Tabla II.11.). En segundo lugar, y por el contrario, en aquellos casos en estadios más avanzados el pronóstico es ligeramente mejor. En todo caso las diferencias nunca son importantes y las razones deben de encontrarse en el bajo número de casos en los estadios Ia y Ib, en las dificultades para la estadificación de forma retrospectiva o en estudios multicéntricos y en las diferentes actitudes terapéuticas desarrolladas en múltiples hospitales a lo largo de dos décadas.

2.8. Análisis de supervivencia según el tamaño del tumor primitivo

Aunque muchos estudios han puesto de manifiesto que la penetración del tumor en la pared gástrica y su extensión son los factores pronóstico más importantes, no existe un acuerdo con respecto al valor del tamaño del tumor. En algunos estudios el diámetro tumoral no tiene valor predictivo^{273,283,288,347} excepto como factor de mal pronóstico en el postoperatorio inmediato³⁴⁴. Otros, sin embargo, lo consideran factor pronóstico de supervivencia³⁴⁸ o de recurrencia³⁷⁰, pero siempre en casos de cirugía curativa. En nuestro estudio no se demostró que el tamaño máximo del tumor, estratificado en 4 estadios, tuviese valor pronóstico en el análisis univariado.

Como ya comentamos previamente existen limitaciones a esta afirmación. Sólo disponemos de la medida en el 37.2% de los casos y se incluyen pacientes en cualquier estadio, muchos de ellos no intervenidos. Por otra parte nuestro estudio incluye entre las localizaciones la afectación generalizada que, de alguna forma, considera el efecto del mayor tamaño y estos pacientes cursan con el peor pronóstico entre todas las localizaciones. Una explicación adecuada es que el volumen del tumor es una variable pronóstica más adecuada pero que sólo está disponible en casos de cirugía curativa por lo cual no es útil en estudios con pacientes no seleccionados³⁶⁶.

2.9. Análisis de supervivencia según el tipo histológico de Laurén

La apariencia histológica del cáncer gástrico es muy diversa lo que provocado la utilización de diferentes términos y clasificaciones²¹⁰. Sin duda, esta es una de las razones que contribuyen a que persista la controversia sobre la utilidad clínica o la importancia pronóstica del tipo histológico. Cuando se ha utilizado la clasificación de Laurén los resultados han sido dispares. Diferentes estudios han apreciado desde la ausencia de influencia sobre el pronóstico^{210,301} hasta la menor supervivencia de los tipos difuso¹⁶⁷ o mixto²⁹³.

En nuestro análisis se aprecia como el tipo difuso tiene una ligera, y no significativa, menor probabilidad de supervivencia que el tipo intestinal (Gráfica II.19). Esta diferencia se mantiene aproximadamente entre el segundo y sexto año de evolución. Más evidente, aunque tampoco significativa, es la peor evolución de los pacientes portadores del tipo mixto y que se prolonga hasta el tercer año de evolución.

Estos hallazgos hacen pensar que el tipo mixto pudiese tener un pronóstico diferenciado. Para valorarlo construimos una gráfica que muestra la evolución de diferentes asociaciones de localización y tipo histológico. En la Gráfica II.20. se aprecia que el tipo mixto sigue un curso claramente diferenciado, independientemente de la localización ($p < 0.001$). Estos datos sugieren que un grupo poco representado como el mixto puede realmente tener importancia pronóstica. El tipo histológico es una de las variables que el cirujano utiliza a la hora de tomar la decisión sobre el tipo de cirugía a realizar³⁷¹, por lo que esta información tiene una utilidad clínica adicional.

2.10. Análisis de supervivencia según el tipo de cirugía

El cáncer de estómago es una enfermedad potencialmente curable. Uno de los hechos que más claramente se relacionan con la supervivencia prolongada es la ausencia de enfermedad residual tras la cirugía. De hecho es la extensión loco-regional el motivo que impide practicar una resección completa en casi la mitad de los pacientes²¹⁰. De la necesidad de conocer las posibilidades de supervivencia tras la cirugía surgió el concepto "cirugía curativa". Este concepto, aparentemente simple, ha tenido interpretaciones diferentes lo que ha provocado un cierto grado de confusión^{208,221,233}. Nosotros hemos utilizado la definición de Cady²²⁷ por ser clínicamente relevante y, quizá, la más utilizada. Se centra en la opinión del cirujano y no recoge la valoración histológica de los bordes. Esta definición es muy útil a nivel operativo y, como señalamos previamente, su concordancia es muy elevada cuando lo comparamos con el estudio postoperatorio de los bordes. Además, sólo el 25% de los casos con bordes microscópicamente infiltrados tendrán recurrencia a nivel anastomótico³⁷².

En la Gráfica II.21 se aprecia como la probabilidad de supervivencia a los 5 de los pacientes con cirugía de intención curativa fue del 45%. En aquellos casos en donde sólo se pudo realizar cirugías de tipo paliativo o incluso ninguna cirugía, se observaron supervivencias inferiores al 10%. En el caso de cirugías curativas los resultados alcanzados en Europa y USA en la misma época oscilaron entre el 0.24 y el 0.40^{31,122,136,161,263, 265,287,288} y sólo en un análisis se apreció una probabilidad de supervivencia superior a 0.5³⁵⁹. Recientemente un estudio realizado con pacientes diagnosticados en la década de los 90 señaló una tasa de 55.5% pero no incluía la mortalidad postoperatoria²⁶⁷. La probabilidad de supervivencia tras cirugía curativa de nuestro estudio es pues de las más elevadas de Europa, incluso cuando la comparamos con la alcanzada en estudios posteriores al nuestro.

Uno de los puntos más conflictivos en la cirugía del cáncer gástrico es la radicalidad de la linfadenectomía. Los primeros estudios, realizados en Japón, señalaban que la actitud más radical (D2) mejoraba la supervivencia frente a la disección más clásica (D1)^{373,374}. En los países occidentales los primeros estudios que valoraron la actitud radical, arrojaron resultados francamente desfavorables, hasta el punto de no recomendarse su utilización dado el incremento de la morbimortalidad^{375,376}. En los últimos años ha cambiado la opinión y los estudios publicados en Europa apoyan la realización de este tipo de cirugía dada su mayor supervivencia, aunque algunos la restringen a los estadios II y IIIa³⁷⁷. En todo caso debe de tenerse en cuenta que la experiencia y la forma de ejecutar la cirugía tiene un efecto determinante en el pronóstico²⁶⁷. En España se acepta conceptualmente la linfadenectomía D2 pero no está claro cuantos grupos la realizan en la actualidad con la frecuencia y eficacia deseadas³⁷¹. En nuestro caso, lógicamente por la época que analizamos, el número de pacientes tratados de forma más radical es pequeño y sus resultados no valorables. Un estudio italiano²⁶⁷ aprecia que la supervivencia a 5 años mejora de 0.41 a 0.66 cuando se cambia de linfadenectomía D1 a D2 y esta diferencia es muy significativa. Visto de esta forma podría pensarse que en Galicia los resultados con cirugías conservadoras han sido excelentes y que las mejoras deben de estar unidas a la realización de técnicas quirúrgicas más agresivas practicadas por cirujanos

muy expertos. Solamente futuros estudios que evalúen los resultados de las cirugías con intención curativa realizadas entre 1993 y 2000 darán respuesta a esta pregunta.

El debate sobre las ventajas en términos de supervivencia de la cirugía reseccional paliativa en pacientes con carcinoma avanzado sigue siendo muy intenso. Algunos estudios, mediante análisis multivariantes, encuentran pronósticos más favorables en los pacientes a quienes se les realizó una resección con respecto a los que no^{267,289,378}. El problema no es fácil de solucionar puesto que no sólo se mide tiempo de supervivencia sino también mortalidad operatoria y calidad de vida posterior³⁷⁹. En España un estudio demostró que los cirujanos se dividen prácticamente al 50% al valorar esta cuestión³⁷¹. En la Gráfica II.21 y en la Tabla II.13 se aprecia como los pacientes a quienes se realizaron cirugías con intención paliativa tienen un mejor pronóstico en el primer año tras el diagnóstico. Realmente la diferencia es muy escasa y sólo los análisis multivariantes permiten acercarnos de forma más fiel al valor real de este tipo de cirugía.

La reducción de la mortalidad en el postoperatorio es, para algunos autores, el factor que más ha contribuido a mejorar la tasa de supervivencia global tras la resección de tipo curativo³⁴⁶. En nuestro caso, la mortalidad dentro del primer mes tras el diagnóstico (sistema habitual de definir la mortalidad postoperatoria) fue del 12%, cifra muy inferior a la reseñada en dicho estudio. Hemos de tener en cuenta que en esa cifra se incluyen muertes por todas las causas. Cuando estratificamos por tipos de cirugía apreciamos que la mortalidad dentro del primer mes en pacientes con intervenciones curativas es del 1% y la de pacientes no intervenidos o con cirugías mínimas del 22% (Tabla II.13.). De hecho cuando evaluamos el riesgo de fallecer tras la realización de una cirugía curativa observamos que prácticamente es estable en los primeros meses tras el diagnóstico (Gráfica II.22), indicando que el exceso de riesgo derivado de la cirugía es bajo.

La interpretación de este conjunto de hechos es que tanto la selección de casos para cada tipo de actuación como la adecuación y el aprovechamiento

de los recursos han sido excelentes. Puesto que hoy en día la morbimortalidad de la linfadenectomía D2 en manos expertas es, en países occidentales, similar a la que acompaña a los pacientes intervenidos de forma clásica³⁸⁰, en los próximos años cabe esperar supervivencias más elevadas con efectos secundarios similares a los actuales. Los futuros estudios analizarán esta cuestión sobre los resultados que ya hoy se están produciendo. Si bien en estudios provenientes de Japón se hace hincapié en el beneficio de la linfadenectomía D3, en nuestro caso será preciso esperar años para evaluar el rendimiento de esta técnica³⁸¹.

Con respecto a los tipos de ablación, hemos visto como, sin diferenciar por intenciones las resecciones más agresivas ofrecían los peores resultados (Gráfica II.23.). Esto sugiere que el cirujano se adapta a la extensión de la enfermedad y a las condiciones del enfermo y, una vez que ha decidido la intención quirúrgica, elige la intervención menos agresiva, entre las posibles,. Por ello la intención quirúrgica parece ser una variable que se compone de múltiples informaciones entre las que se incluyen la extensión de la enfermedad, el estado del enfermo o las posibilidades del tratamiento.

2.11. Análisis de supervivencia según el estado microscópico de los bordes

La presencia de invasión de los bordes quirúrgicos es un signo de mal pronóstico tras la cirugía y las probabilidades de supervivencia son radicalmente distintas si no existe afectación de los bordes. Habitualmente su presencia indica la existencia de una cirugía de intención paliativa y no un error de valoración quirúrgica. Sin embargo la probabilidad de supervivencia a los 5 años de los pacientes con bordes infiltrados es un 50% superior al alcanzada por pacientes sometidos a cirugía paliativa (0.12 frente a 0.08). Esta diferencia sugiere que la intención quirúrgica contiene mayor información y que el estado de los bordes tiene menor capacidad de evaluar el pronóstico

2.12. Estudio de los pacientes que han sobrevivido 5 o más años

Sólo 495 (21.2%) de los 2.334 pacientes sobrevivieron un mínimo de 5 años. Conocer las características de estos enfermos debiera de ayudarnos a establecer la evolución natural de la enfermedad y determinar que condiciones la modifican. Los tumores del tercio inferior y de tipo intestinal, los estadios más precoces y las cirugías de intención curativa son significativamente más frecuentes en el grupo de supervivientes. Por el contrario ninguna característica del paciente o de su hábitat parece influir en el resultado final. Por otra parte el patrón de mortalidad a partir del quinto año del diagnóstico (Gráfica II.25.) se acerca al normal de la población de su edad y refuerza la idea de la escasa relevancia de la enfermedad a partir de este momento de la evolución.

Hemos comentado previamente que el concepto actual del cáncer gástrico no es el de una enfermedad, sino un conjunto heterogéneo de procesos que se modifican con el tiempo^{37,38,50,55,56}. Tanto la localización en el tercio inferior como el tipo intestinal son aspectos en franca regresión. La disminución de los casos de mejor pronóstico implica el incremento relativo de las variedades menos conocidas y de peor pronóstico. Las consecuencias son poco halagüeñas porque es posible que, en términos de supervivencia, los resultados de los próximos años sean inferiores a los actuales.

Otro aspecto a destacar es que de las características que distinguen a este grupo de pacientes, sólo una, el tratamiento con intención curativa, es modificable por la actuación médica. La utilización de la linfadenectomía radical de diferente extensión^{267,377,380,381}, el mejor conocimiento de la enfermedad y la consecuente mejor formación quirúrgica²⁶⁷ y quizá la creación de equipos especializados dentro de los servicios de cirugía general³⁷¹ son algunos factores cercanos que pueden mejorar la tasa de supervivencia.

Por consiguiente, en los próximos años realizaremos mejores tratamientos pero a un mayor número de casos de peor pronóstico. Sin duda

se lograrán algunos beneficios pero no está claro si el resultado global será mejor. Tampoco se vislumbran otros métodos terapéuticos capaces de lograr algo más que un beneficio marginal en los casos más avanzados. Por lo tanto la única forma disponible de mejorar el pronóstico es realizar diagnósticos en estadios más precoces. Puesto que es inviable realizar estudios de screening masivos y que la aparición de los síntomas no sirve como ayuda, debemos de desarrollar métodos de screening selectivo que sean prácticos y eficaces. Uno de los caminos es definir grupos de riesgo de pacientes asintomáticos a quienes realizar gastroscopia. Valorar la idoneidad de esta idea y su viabilidad requieren nuevos estudios y, sobre todo, consenso entre profesionales y administración sanitaria.

3. Con respecto al análisis de riesgos proporcionales de Cox

El modelo final alcanzado por el análisis de Cox mostró que las variables que influyen de manera independiente en el pronóstico son: edad, localización del tumor dentro del estómago, clasificación TNM, intención quirúrgica y clasificación histológica de Laurén.

El análisis de Cox es el método más utilizado en pacientes con cáncer gástrico para conocer la relevancia de cada uno de los factores que intervienen en el pronóstico, para evaluar nuevos hechos o para contrastar hipótesis³⁰⁹. Si bien, en alguna ocasión, se han utilizado otras herramientas (log-normal²⁰⁶, método de Hakulinen²⁸⁸ o la función de Weibull³⁰¹) ninguna de ellas se utiliza con asiduidad. La preferencia por el método de Cox no está tanto en las deficiencias de las otras técnicas sino en su categoría de "todoterreno": se puede usar casi en cualquier situación y está disponible en la práctica totalidad de los paquetes estadísticos de mayor difusión.

Las variables que nosotros identificamos se encuentran en la mayoría de los estudios de supervivencia sobre esta enfermedad. Sin embargo los

análisis se han realizado de formas muy diferentes y, como consecuencia, los resultados son distintos y no siempre aplicables a nuestra situación. En alguna ocasión los modelos están realizados para conocer la evolución en un subgrupo concreto de pacientes como los intervenidos con intención curativa^{281,288} o los que han presentado recurrencia³⁷⁰ y son pocos los análisis que se realizan con la totalidad de los casos. En otras ocasiones el modelo se realiza con variables cuya definición no se ajusta a las que manejamos de forma habitual (por ejemplo utilizando clasificaciones histológicas²⁷³ o de extensión diferentes²⁸⁷). En ocasiones se utilizan categorías de las variables de discutible sentido clínico³⁵⁰, o que sólo tienen utilidad en un determinado centro o en un país^{281,350}. Por todo ello no siempre es fácil aplicar los conocimientos de otros en nuestros pacientes. Nosotros proponemos un estudio realizado con la herramienta habitual de Cox y que incluye variables fácilmente identificables, conocidas, bien estructuradas y con sentido clínico. Además son las que los médicos utilizan en su trabajo diario (Tabla III.1.).

La edad se incluye como factor pronóstico en múltiples estudios, aunque no en todos^{30,288,293,344}. Sin embargo la forma de inclusión cambia de unos a otros. Se puede encontrar de forma dicotómica^{283,288,344} o como múltiples categorías²⁸¹. Entre los que se presentan en forma de múltiples categorías, como la nuestra, no es habitual encontrar definido un grupo con 80 o más años³⁶² que seleccionamos a la vista del análisis univariante. En este estudio las diferencias son escasas y únicamente el grupo de los pacientes de mayor edad mostró un peor pronóstico y se confirmó que por motivos asociados al tumor. Puesto que la influencia de la edad es modesta, en estudios de pequeño tamaño su valor puede pasar desapercibido.

La localización del tumor primitivo dentro de la cámara gástrica, categorizada por tercios, también es una de las variables seleccionadas de forma habitual por análisis multivariante^{267,288,293,301,346}. Era conocido que los tumores del tercio inferior del estómago intacto muestran características similares a los tumores de muñón³³⁹. Este estudio aprecia además que su supervivencia también es similar. Los pacientes con afectación del tercio superior se

configuran como un grupo de pronóstico diferenciado. Aunque no todos los estudios lo aprecian³¹, la mayoría muestran una menor supervivencia de esta localización con respecto a los otros tercios^{281,293,342,343,346}. Una explicación para esta diferencia es que los tumores proximales tienden a diagnosticarse en estadios más avanzados³⁴³, situación que se aprecia en nuestro estudio. El presente análisis también señala que los tumores del tercio medio son el grupo de mejor pronóstico, aunque la diferencia no es significativa. Este hallazgo se encuentra en otros estudios recientes^{293,346}. Dada la consistencia, parece descartarse un sesgo de clasificación, aunque no disponemos de una explicación que lo justifique. En nuestro caso, el tercio medio es la localización donde se encuentra la mayor proporción de estadios Ia lo que podría justificar este hallazgo. Los pacientes con afectación generalizada son los que cursan con un peor pronóstico. Este último grupo no se encuentra en todos los estudios y no siempre la definición es la misma^{30,281,288,293,344}. Probablemente esto explique que no siempre se considere la localización un factor independiente de riesgo. A nuestro entender su peor pronóstico debe de explicarse en el contexto de su mayor volumen y extensión loco-regional (en nuestra serie el 58% de los casos se diagnostican en estadio IV).

Como en otros estudios, la extensión de la enfermedad clasificada por el sistema TNM es una de las variables de mayor poder discriminante a la hora de establecer el pronóstico²¹⁰. No podemos olvidar que el cirujano actúa según le permite la extensión de la enfermedad. Como era de esperar existe una relación inversa entre estadio y probabilidad de supervivencia a los 5 años. Nuestros valores son similares o superiores a los de otros estudios de la misma época en los casos más avanzados^{270,360}. Sin embargo el bajo porcentaje de pacientes en estadios precoces, que no parece incrementarse con el tiempo, refleja el estancamiento de la lucha contra esta enfermedad.

En una revisión de la literatura de 100 trabajos originales publicados entre 1970 y 1990 y que incluían a 99.785 pacientes, Akoh et al³⁸² demostraron las enormes diferencias que existen entre las supervivencias que se consiguen en Japón y el hemisferio occidental. La probabilidad de

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

supervivencia a 5 años de pacientes japoneses a quienes se le realizó una cirugía curativa fue de 60.5%, frente al 39.4% de promedio comunicado en los estudios no japoneses donde se incluían 7.205 pacientes. En nuestro caso, la tasa del 45% nos sitúa entre los estudios de mejor pronóstico y nos permite valorar con eficacia los resultados del resto de las actitudes terapéuticas. Nuestro estudio, como otros^{267,378,383}, señala que la cirugía paliativa produce ventajas en términos de tiempo de supervivencia frente a las cirugías derivativas o la simple laparotomía, tanto en casos de crecimiento local como en pacientes con enfermedad diseminada. No debe de entenderse esto como una obligación en todos los casos. Como siempre la selección de los pacientes es crucial, también lo más difícil, y permite ajustar el tratamiento a las posibilidades. Por último, hemos de recordar que “no hacer nada” no es una actitud de pasividad sino el resultado de un juicio clínico meditado y que sopesa los posibles beneficios frente a los problemas que acarrea.

En nuestro estudio el tipo de cirugía fue la variable de mayor peso sobre el pronóstico, por encima incluso del estadio TNM. Esta situación es lógica puesto que en esta variable se resume tanto la extensión de la enfermedad como un conjunto de condiciones no medidas (estado del paciente, destreza del equipo quirúrgico, etc) que también condicionan el resultado final. Probablemente esta situación es más acusada en estudios como este donde predominan los estados más avanzados y son muchos los equipos quirúrgicos participantes.

Los estudios previos sobre el valor de la clasificación de Laurén en el pronóstico son conflictivos puesto que mientras unos han apreciado la ausencia de influencia^{210,281,301,343}, otros muestran diferencias a favor del tipo intestinal^{39,342,345}, pero también a favor del tipo difuso³⁸⁴ y, recientemente, se ha señalado que las diferencias entre ambas son escasas y que el peor pronóstico corresponde a los casos del tipo mixto²⁹³. Las razones de esta inconsistencia han de ser múltiples e incluyen diferencias en la interpretación histológica o las limitaciones propias de una clasificación incorrecta. Estos motivos no deben de influir en nuestro

análisis puesto que hemos realizado nuevas valoraciones sobre preparaciones donde el riesgo de mala clasificación por material escaso es muy bajo²⁷⁸. Pero otras razones pueden ser las dificultades para la medición de un efecto pequeño o que sólo ocurra en pequeños subgrupos. En nuestro caso, la histología se incluyó en el análisis multivariante, sin ser significativa en el univariante, al intuir que existía un efecto negativo en los casos de tipo mixto, un grupo poco representado. El análisis multivariante confirmó estos hallazgos iniciales y, además, la ausencia de diferencias pronósticas entre los tipos intestinal y difuso.

4. Con respecto a la propuesta para el uso de la función de Weibull

4.1. ¿Es necesario un nuevo modelo pronóstico?

Establecer un pronóstico individualizado y fiable en pacientes con cáncer gástrico es un reto difícil de cumplir por dos motivos: a) existe un amplio número de variables que modifican la evolución, muchas de ellas de valor controvertido, y b) los conocimientos sobre como actúan conjuntamente son escasos. Sin embargo es necesario tener algún método para estimar el pronóstico. En la clínica esta información se utiliza para tomar decisiones, informar a pacientes o familiares o incluso para seleccionar grupo de pacientes con riesgo homogéneo para analizar la eficacia de estrategias terapéuticas diferentes.

En los últimos años se han publicado un número importante de estudios donde se determinan los diferentes factores pronóstico en pacientes con cáncer de estómago. Sin embargo los estudios que han analizado cual es el pronóstico derivado del efecto conjunto de estos factores son muy pocos^{206,301}. Uno de ellos se ha centrado en analizar exclusivamente la evolución de los pacientes tras ser intervenidos con afán curativo³⁰¹ y el segundo se ha realizado en Japón con una situación muy diferente a la nuestra²⁰⁶. Como consecuencia la mayoría de las aproximaciones adoptadas para estimar el pronóstico o son inadecuadas o

son cuestionables. Otras aproximaciones, como utilizar la clasificación de Dukes' para el cáncer de colon³⁸⁵, todavía han sido poco probadas pero, al igual que la clasificación TNM, tienen la limitación de no contemplar todo el espectro de factores que inciden sobre la supervivencia.

Por lo tanto no disponemos de un sistema pronóstico que pueda ser aplicado a pacientes occidentales con cualquier tipo de extensión de la enfermedad. Al diseñar uno nuevo se debe tener en cuenta que el deseo de los clínicos es que las predicciones se fundamenten en las características del paciente concreto que le preocupa, algo fuera del alcance de los sistemas más tradicionales como el método de Cox³⁸⁶.

En resumen, los clínicos necesitamos un sistema capaz de predecir de forma fiable el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. Este sistema ha de adaptarse a las circunstancias de nuestros pacientes y sistemas de trabajo, ha de tener en cuenta el efecto conjunto de las variables predictivas para ganar en precisión, ha de ser flexible incluyendo las características individuales de cada caso y ha de mantener la credibilidad clínica y una cierta facilidad de uso.

4.2. ¿Puede la función de Weibull servir para la construcción de ese sistema predictivo?

El método de Cox tiene algunas limitaciones para ser la herramienta capaz de realizar este sistema de estimación del pronóstico. Los modelos paramétricos, sin embargo, si pueden cumplir las condiciones. En concreto permiten un análisis más preciso y la posibilidad de modelar la evolución de la predicción con el conjunto de factores de riesgo que pueden coexistir en un paciente dado. Entre los métodos paramétricos más usados, la función de Weibull provee un modelo para situaciones donde el riesgo de muerte se incrementa o disminuye monótonicamente con el tiempo. Este comportamiento parece apreciarse en los primeros meses tras el diagnóstico de cáncer gástrico. Además el modelo de Weibull ya se ha utilizado³⁰¹. Si bien la función de Gompertz también podría ser una herramienta adecuada,

es preferible usar la de Weibull cuando se analiza mortalidad por una enfermedad determinada como es un solo tipo histológico de cáncer³⁸⁶.

Como ya se ha comentado previamente la gran ventaja del método de Cox es que se puede utilizar prácticamente con cualquier tipo de datos, siempre que se mantenga la asunción de riesgos proporcionales. Por el contrario los métodos paramétricos exigen condiciones previas para su utilización. Por ello, en primer lugar comprobamos que la función de Weibull modeliza correctamente la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico. Para ello utilizamos métodos gráficos³²¹. Estos métodos son los más usados para ver e interpretar datos porque son simples y efectivos. Los gráficos de probabilidad y de riesgo permiten determinar si el modelo de Weibull puede servir para la modelización paramétrica de los datos (Gráficos IV.1. y IV.2.). El primero de ellos se utiliza para muestras completas pero el segundo permite utilizar muestras con datos censurados como la nuestra. Ambos permiten apreciar que la función de Weibull ajusta correctamente la evolución de los pacientes hasta el quinto año tras el diagnóstico que es el período de utilidad clínica. A partir de ese momento la evolución es distinta y ,como ya se apuntó al comentar la supervivencia a partir del 5º año (Gráfica II.25. y apartado 2.12. de la Discusión), su comportamiento debe de ser cercano al de la población general.

Por lo tanto, todo esto sugiere que la mortalidad ocasionada por el cáncer gástrico sigue un comportamiento que se puede modelizar con la función del Weibull y que cuando el tumor ya no es un problema importante, la mortalidad tiene otro patrón diferente, más cercano al de la población de su edad. Lógicamente si conocemos el comportamiento podemos obtener pronósticos más precisos.

4.3. Comparación con el método de riesgos proporcionales de Cox

La realización de los análisis de regresión por ambos métodos se realizaron de forma independiente, siendo el único punto en común el modelo máximo utilizado como punto de partida. En ambos modelos

finales no sólo se encuentran las mismas variables, también los Riesgos Relativos estimados por ambos métodos son prácticamente iguales (ver Tablas III.1. y IV.1.).

Los resultados demuestran que ambos métodos proporcionan, con respecto al Riesgo Relativo, la misma información. Si bien el modelo de Weibull ofrece estimaciones más precisas, las diferencias son mínimas y sin relevancia clínica. Quizá señalar diferencias de matiz que en el caso de las localizaciones en el tercio superior suponen no ser significativas en el modelo de Cox y si en el de Weibull.

El modelo de Weibull permite además un cálculo simple y directo de los Percentiles Relativos, que es un sistema eficiente para comparar grupos, y ofrece un modelo final de gran capacidad de predicción.

4.4. Cómo utilizar la función de Weibull para estimar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico

Nuestro estudio propone dos sistemas que permiten utilizar la función de Weibull para conocer, de una forma precisa y fiable, el pronóstico en pacientes no seleccionados con cáncer gástrico. El primero se detalla en los apartados 4.5. y 4.6. y el segundo ocupa la totalidad del apartado 5 de los Resultados. Ofrecen dos formas diferentes y complementarias de estimar el pronóstico.

4.4.1. Estimación del pronóstico para pacientes individuales

Este sistema se detalla en los apartados 4.5. y 4.6. de Resultados. El modelo final está compuesto por 5 variables clínicamente relevantes que, con diferentes pesos, contienen información sobre el paciente, el tumor y el tratamiento. Las combinaciones posibles entre estas variables determinan 810 grupos de pacientes con características distintas a los que corresponden otras tantas evoluciones. Simplemente introduciendo los datos de un paciente en un programa informático simple (que contiene los coeficientes

obtenidos en la función de Weibull) este método dibuja la evolución de la probabilidad de supervivencia durante los 5 primeros años tras el diagnóstico. La Gráfica tiene la misma interpretación que la de Kaplan – Meier. Por lo tanto es un sistema que se puede adaptar a las características de un paciente determinado. No importa que esa situación en concreto se encuentre poco representada. Puesto que el modelo trabaja con la información de todos los pacientes, el gráfico resultante tendrá el mismo grado de precisión.

No conocemos un sistema similar para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. La práctica más habitual es determinar la categoría de la clasificación TNM^{207,212,213,279,280} o de otras³⁸⁵ y observar el pronóstico que le corresponde en una gráfica Kaplan- Meier. Este sistema es simple pero se basa exclusivamente en la extensión del tumor y no contempla otras características que modifican la evolución. Esto es importante pues ya hemos observado como continuamente se demuestra la importancia de otras condiciones. Entre las muchas conocidas, las siguientes pueden servir como ejemplo: la importancia del tratamiento paliativo reseccionista²⁶⁷, diferentes cirugías con intención curativa^{380,381}, la edad^{281-283,362}, etc. Otro problema a tener en cuenta es que lo habitual es utilizar como guía del pronóstico las clasificaciones, y sus correspondientes evoluciones, realizada en otros Centros y probablemente en un país diferente al nuestro. Es evidente que la clasificación TNM es muy estable, pero en los países occidentales no lo son los protocolos quirúrgicos^{210,387} o el uso de otros tratamientos coadyuvantes²¹⁹. Por estas razones este método puede ser poco preciso.

Una segunda opción es utilizar gráficos que muestran simultáneamente dos o más características en estudio. Haugstvedt et al²⁸¹ mostraron las profundas diferencias que se manifiestan cuando valoramos la supervivencia de pacientes de un mismo estadio, pero de distintas edades, en pacientes intervenidos con intención curativa. Viste et al²³² utilizaron el mismo sistema para evaluar la mortalidad inmediata tras diferentes cirugías para grupos de edad consecutivos. Este tipo de análisis

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

está diseñado para estimar el pronóstico en situaciones muy definidas, no en series generales y aún así tampoco permiten valoraciones teniendo en cuenta todas las variables de influencia.

En la mayoría de los casos, los estudios se han diseñado para conocer que variables tienen influencia sobre la evolución, pero se le ha prestado muy poca atención a como estimar el pronóstico con esa información y menos en casos individuales. La contribución principal de nuestro sistema es que permite integrar todas las variables en un modelo capaz de determinar el pronóstico en grupos de pacientes e incluso para sujetos individuales. La capacidad de predecir la probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico puede ser útil no sólo para dar información al paciente o su familia. Otras utilidades son la ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, clasificar a los pacientes de acuerdo con su pronóstico e instituir tratamientos experimentales. Puesto que inicialmente es difícil de conocer el estadio N de la clasificación TNM³⁶⁷, nuestro sistema permite realizar un modelo para cada una de situaciones posibles y compararlos entre sí. Además del cuidado clínico inmediato, los modelos predictivos permiten la clasificación de la severidad de la enfermedad y por lo tanto son útiles en los ensayos clínicos y en la evaluación de nuevos tratamientos³⁸⁸.

Para comprobar que este sistema ofrecía una estimación adecuada del pronóstico, utilizamos Gráficos de comparación entre la predicción para subgrupos de nuestros pacientes frente a la gráfica de Kaplan-Meier de lo que realmente ocurrió en esos mismos enfermos (Gráficos IV.5. a IV.11.). Realmente el ajuste es excelente en todos los casos. Una simple comparación entre el pronóstico que asigna la clasificación TNM en solitario y estas Gráficas permite apreciar notables diferencias en el pronóstico dentro de cada estadio. Esta es una prueba más de la insuficiencia de la clasificación TNM para establecer pronósticos precisos y de la necesidad de refinar la predicción utilizando sistemas que combinen múltiples variables. Puede sorprender la preferencia por los métodos de inspección visual para mostrar los hallazgos. Las razones incluyen una

interpretación fácil e intuitiva y la ausencia de test numéricos fiables que permitan valorar las diferencias³²¹.

Nuestro modelo esta realizado con variables muy conocidas, fáciles de recoger y con estructuras de categorías ya probadas en estudios previos. Además contienen información de todo el espectro de circunstancias que modifican el pronóstico (tumor, paciente y tratamiento). Por estas razones creemos que nuestro modelo tiene sentido clínico o, dicho de otra forma, es aparente que sus resultados se fundamentan en una combinación lógica de características con trascendencia clínica.

Una utilidad adicional de este sistema es el cálculo de los Percentiles Relativos. Si bien es un concepto poco utilizado en la literatura médica su utilidad clínica es patente³¹⁰. Los Percentiles Relativos son una medida alternativa que sirve para comparar grupos. Es habitual que los médicos estimen el pronóstico y lo comuniquen al paciente utilizando el término "riesgo" como medida del problema. Sin embargo tanto médicos como pacientes entienden mejor la medida en forma de "tiempo". Utilizar el sistema de Weibull permite, por ejemplo, conocer con facilidad, cuanto se modifica el tiempo de supervivencia si cambia una sola característica en un paciente. Por ejemplo en la Gráfica IV.15. se dibujan las evoluciones de las 3 diferentes probabilidades de supervivencia para un mismo paciente según el tipo de cirugía que sea posible realizar. El Percentil Relativo permite estimar con facilidad las diferencias en tiempo de supervivencia entre estas 3 evoluciones. Si lo utilizamos en un paciente individual es útil como un elemento más del juicio clínico o para comunicar resultados³⁸⁹ y si lo aplicamos a grupos permite establecer comparaciones de características o de tratamientos³¹⁰. Creemos que este forma de medida no se ha usado previamente en la valoración del pronóstico del cáncer gástrico.

Es improbable que se use un modelo predictivo si sus predicciones no son claramente mejores que las que pueden alcanzar empíricamente los médicos que debieran usarlo³⁰². Aparentemente la función de Weibull permite establecer predicciones muy precisas y también aporta nuevas

aplicaciones clínicamente útiles. Sin embargo el sistema de validación que proponemos es atípico y probablemente insuficiente. Por este motivo decidimos realizar un segundo sistema de cálculo del pronóstico que permitiese validar la función de Weibull.

4.4.2. Estimación del pronóstico para grupos de pacientes

Validar un modelo pronóstico significa establecer que funciona satisfactoriamente en pacientes diferentes de aquellos en los que fue creado³⁹⁰. En nuestro caso el motivo de crear un modelo es pragmático: ha de ser útil en pacientes futuros. Por este motivo es necesario comprobar previamente la precisión de la predicción.

En el apartado Pacientes y Métodos detallamos la construcción de los modelos sobre los que se basan las predicciones. Para evitar predicciones inadecuadas se controló la cantidad y calidad de las variables incluidas en el modelo, reduciendo el riesgo de sobreoptimismo³⁹¹, y también la categorización de las mismas para disponer de un sistema clínicamente útil³⁰². Ante la ausencia de test numéricos fiables, se utilizaron sistemas de comparación gráfica como forma de evaluar la bondad de ajuste, métodos ya utilizados en otras ocasiones para modelos paramétricos³⁸⁹. Sin embargo no es suficiente puesto que el punto principal en la validación de un sistema pronóstico es demostrar satisfactoriamente que consigue una predicción adecuada en un set diferente de pacientes³⁹⁰.

En nuestro caso decidimos construimos un nuevo sistema pronóstico. Los enfermos atendidos en los Hospitales de Lugo y La Coruña constituyen grupos independientes con respecto al pronóstico y tratamiento, pero cercanos para evitar grandes diferencias en la presentación de la enfermedad. Dividir a los pacientes en dos set, según el hospital donde se realizó el diagnóstico y el tratamiento, permite crear un modelo en uno de ellos y comprobar su funcionamiento en el otro. Este sistema sirve para asegurar la validación externa.

Siguiendo la idea de Marubini³⁰¹, utilizamos la función de Weibull para construir y validar un sistema pronóstico (ver apartado 5 de Resultados). Comenzamos utilizando los pacientes de los Hospitales de Lugo como set de derivación. El análisis de regresión seleccionó las variables y con ellas se creó un sistema de puntuación que permitió clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico diferenciado. Se comprobó, en el mismo set de pacientes, el acuerdo entre la predicción de los grupos y lo que realmente ocurrió (Gráficas V.2, V.3. y V.4.) con grupos de pronóstico cada vez más estrecho. Posteriormente se testó en un segundo set de pacientes (set de validación) confirmándose la calidad de la predicción.

Una forma de analizar la precisión es comprobando que el ajuste sigue siendo bueno cuando incrementamos los grupos de pronóstico al estrechar los límites donde debe de caer la predicción. Es como disparar, a una diana cada vez más pequeña, un mayor número de flechas. Cuando creamos 3 o 4 grupos de pronóstico diferenciado (Gráficos V.5. y V.6.) los ajustes son adecuados. Es evidente que cuando estratificamos en 4 grupos el número de enfermos con probabilidades de supervivencia del 75% o más al cabo de 5 años es muy pequeño. En el caso de 5 grupos el ajuste parece muy bueno pero la ausencia de enfermos con una probabilidad de supervivencia por encima del 80% a los 5 años impide confirmar su capacidad.

Crear grupos de diferente pronóstico es una técnica que se ha utilizado para conocer el pronóstico en otras neoplasias^{392,393}. Desde el punto de vista clínico, los sistemas de 3 o 4 grupos de pronóstico diferenciado son adecuados con fines prácticos. Lo más habitual es utilizar este sistema para agrupar a los pacientes en 3 grupos de pronóstico: bueno, intermedio y malo^{301,392}. La utilidad es fundamentalmente clínica pues permite disponer de una información más precisa, sirve como referencia adicional para decidir tratamientos o crear grupos de pacientes con riesgo homogéneo para evaluar nuevas estrategias terapéuticas.

El sistema de grupos no sólo permite establecer grupos de evolución diferente, estos datos también sirven para validar la función de Weibull como un método para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

4.4.3. ¿Qué sistema utilizar?

Con los datos que presentamos disponemos de dos sistemas para estimar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. El primero de ellos está diseñado para realizar predicciones en pacientes concretos y dar información clínica útil al médico responsable sobre la evolución de la enfermedad o sobre los cambios en el tiempo de supervivencia en razón de determinadas características o tratamientos. El Percentil Relativo además permite comparar grupos en términos de tiempo de supervivencia. Aunque para obtener los resultados se precisa de un ordenador personal, los datos requeridos por el modelo son fáciles de obtener de la actividad clínica diaria, el proceso es muy fácil de realizar y la interpretación es simple.

El segundo sistema permite integrar a nuestro paciente en un grupo de pronóstico diferenciado. Nosotros proponemos utilizar la estratificación en 4 grupos puesto que, desde el punto de vista clínico, la información que aporta el sistema de 3 grupos es pobre. Aplicado a pacientes concretos ofrece menos datos y tiene menor precisión que el sistema previo. La mayor aportación de este método es crear grupos de pronóstico homogéneo lo que puede servir de ayuda para asignar tratamientos o bien para diseñar nuevos protocolos. Si bien el cálculo es engorroso y obliga a disponer de las tablas y gráficos necesarios, su realización e interpretación es muy sencilla.

Ambos sistemas son complementarios y el clínico debe decidir cual es el que cubre mejor sus necesidades en cada momento.

5. Limitaciones del estudio

Los resultados del presente estudio deben de ser interpretados teniendo en cuenta sus posibles limitaciones. En primer lugar los pacientes se han seleccionado a través de registros hospitalarios por lo que el estudio no posee base poblacional. Este es un factor limitante cuando se intenta considerar la evolución de las diferentes características de la enfermedad en el tiempo. Situaciones como la modificación del tipo histológico o de las

localizaciones del tumor durante estos 19 años quedan fuera del alcance de este estudio y cualquier valoración de esta índole ha de realizarse con muchas precauciones. Este es un problema de difícil solución. En nuestra Comunidad no existe un registro de tumores y aunque hemos recogido todos los casos de los Centros que cubren la práctica totalidad de la atención sanitaria en sus respectivas áreas, podría existir un número pequeño de casos que no llegasen a los centros sanitarios.

La precisión del estudio no plantea problemas al incluir la totalidad de los casos diagnosticados y tratados en centros hospitalarios. Tampoco la validez debe de constituir un problema puesto que nuestra serie es totalmente representativa de los pacientes que son diagnosticados y tratados en los centros hospitalarios por este problema. Este posible sesgo de selección podría descartarse puesto que las características generales son similares a las detectadas en otras series de Galicia, España y Europa.

La evaluación retrospectiva de algunas variables puede estar sujeta a diferentes sesgos. Por ejemplo el tiempo de demora diagnóstica desde el comienzo de los síntomas puede verse modificado por un número importante de circunstancias. Sin embargo el determinado en nuestro estudio es similar al apreciado en otros, tanto retrospectivos¹²⁸⁻¹⁴² como prospectivos^{126,144,145}. Por la misma razón podría pensarse que la evaluación del estadio TNM podría ser incorrecta. Sin embargo el porcentaje de pacientes en donde se pudo establecer y la estadificación resultante son totalmente superponibles a los determinados en nuestro entorno en la misma época tanto en estudios retrospectivos^{27,138,197,270,273,274} como prospectivos³¹⁰. Con respecto al resto de las variables que integran el estudio, la mayor parte son datos habituales de la atención médica, que se detallan en las historias de forma rutinaria en cualquier época y no requieren interpretación. Una situación diferente ocurre ante la importante falta de datos correspondientes al tipo histológico y el tamaño del tumor de uno de los Centros. A pesar de tratarse una carencia importante, el hecho de que sólo falten estos datos en el contexto de informes muy completos hacen

que su falta no provoca un sesgo de selección. Por todo ello no hay motivos para suponer la existencia de sesgos que distorsionen los datos recogidos.

Una característica clásica de los estudios sobre cáncer gástrico es el largo período de tiempo necesario para diagnosticar y seguir a una cohorte amplia de enfermos. En un plazo largo podrían existir cambios importantes en el tratamiento y dificultar la evaluación. En nuestro caso uno de los motivos que nos indujo a establecer 1993 como límite para la entrada de enfermos es que en ese año se difundieron en Europa resultados muy favorables para la linfadenectomía D2³⁷⁷. Ante la sospecha de que en este momento esta cirugía dejase de ser testimonial, decidimos no incluir más casos y mantener la homogeneidad previa. Como consecuencia las valoraciones no incluyen una técnica que alcanzará, probablemente, mayor difusión en un futuro cercano.

Todavía son relativamente pocos los estudios que utilizan análisis multivariante en el estudio de los factores pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, y la mayoría de ellos son de autores japoneses. En algunas ocasiones han surgido problemas por utilizar sistemas de clasificación de la enfermedad o del tratamiento diferentes o poco conocidos^{210,281,346}. En nuestro caso, la construcción del modelo de regresión se realizó utilizando criterios y definiciones muy difundidas. Puesto que el estudio se plantea para valorar la eficacia de una nueva herramienta, se extremaron los controles para comprobar su idoneidad, (por ejemplo realizando en paralelo los modelos de riesgos proporcionales de Cox). Sin embargo para comprobar la bondad del ajuste es preferible utilizar métodos gráficos, al no existir un test numérico de fiabilidad contrastada^{389,394}.

El desarrollo de un modelo pronóstico está sometido a un importante número de consideraciones. Una desventaja, cuando se analizan tiempos de supervivencia en enfermedades como el cáncer gástrico, es la necesidad de esperar años para tener la cohorte y el número de eventos mínimos. En nuestro caso tanto el tamaño de la muestra como el número de eventos es adecuado a la enfermedad en estudio y completamos el seguimiento en más

del 95% de los casos. Otra consideración de interés es que algunas opiniones sostienen que el proceso, incluyendo la validación externa, debería de realizarse sobre cohortes prospectivas³⁹⁵. Sin embargo la opinión más generalizada es que los estudios retrospectivos son válidos en enfermedades que precisan de un seguimiento largo³⁹⁰.

La credibilidad clínica de un modelo se fundamenta en la selección y estructura de las variables y en el sentido clínico. Pero además los médicos tienden a utilizar menos los sistemas de funcionamiento no transparente (sensación de “caja negra”) o que requieren cálculos complejos³⁰². En el caso del sistema de predicción para pacientes individuales pudiera ocurrir un efecto similar. La necesidad de utilizar un ordenador y no controlar su trabajo puede generar un efecto “caja negra”. La diversidad de situaciones de las que depende la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer gástrico o de otras muchas enfermedades hacen improbable que encontremos una fórmula simple capaz de predecir la probabilidad de supervivencia en todos los pacientes. Para estas situaciones, cada vez más, será preciso recurrir a la ayuda de ordenadores que faciliten los cálculos y generen presentaciones simples de los resultados. En nuestro caso las variables clínicas en que se fundamenta, la correspondencia con el método de Cox, la presentación como una gráfica de interpretación sencilla y la precisión de los resultados debieran de disipar las dudas que pudiesen surgir. En el caso del sistema para grupos el cálculo es manual y engorroso, con números no apropiados para recordar u operar con facilidad con ellos. Sin duda esta es una limitación para su utilización, pero no fue posible determinar un método más simple. Este es un problema común cuando manejamos coeficientes que provienen de sistemas de regresión^{301,392}. En el futuro, nuevos estudios han de centrarse en determinar procedimientos que permitan la simplificación de estos términos.

Por último, con respecto a su aplicación práctica: ¿se puede utilizar nuestro modelo en todos los casos, en todo el mundo?. Algunos autores creen que los modelos pronóstico generados en una población no pueden ser generalizados a otras³⁹⁶. Tiene mayor aceptación el concepto de

generalización que refleja la capacidad del modelo para predecir en pacientes de poblaciones diferentes pero “suficientemente similares”³⁹⁷. Para determinar su posible aplicación en otros ámbitos se proponen una serie de criterios que incluyen desde variaciones geográficas hasta valoraciones de la metodología. Nuestro modelo se ha realizado sobre pacientes con el patrón de enfermedad propio del mundo occidental a quienes se han aplicado actitudes y procedimiento quirúrgicos muy determinados y ha superado una validación externa independiente (nivel jerárquico 2 de la clasificación de Justice et al que va de 0 a 5³⁹⁷). Estas razones sugieren que, en el momento actual, el ámbito donde es aplicable este modelo es nuestro país. La estrategia futura ha de incluir validaciones independientes múltiples, incluso con diferentes períodos de tiempo, para asegurar la precisión del método en situaciones muy diferentes a la nuestra. En resumen, este estudio demuestra que la función de Weibull es una herramienta útil para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico si bien puede ser necesario modificar las variables del modelo para realizar predicciones en circunstancias distintas a las nuestro diseño.

Conclusiones

1. El perfil de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico en las Areas Sanitarias de Lugo y La Coruña corresponde a varones, entre la sexta y séptima década de la vida, localización en tercio inferior y estadios avanzados, hallazgos consistentes con otros países occidentales.
2. La probabilidad de supervivencia al cabo de 5 años de los intervenidos con intención curativa (45%) es superior a la apreciada en la totalidad de los casos (26%) y ambas mejoran las tasas de los países de nuestro entorno.
3. La cirugía paliativa consigue prolongar de forma significativa el tiempo de supervivencia con respecto a las cirugías derivativas tanto en casos con enfermedad local como en pacientes que presentan extensión a distancia.
4. La función paramétrica de Weibull modeliza correctamente la probabilidad de supervivencia hasta el quinto año tras el diagnóstico, lo que se corresponde con el período de tiempo clínicamente útil.
5. Las variables que modifican de manera independiente el pronóstico son la clasificación TNM, la localización del tumor dentro del estómago, el tipo histológico de Laurén, la intención quirúrgica y la edad al diagnóstico.
6. Las variables que no modifican el pronóstico son el sexo, el lugar de residencia, el año del diagnóstico, el tipo de resección realizada y la demora diagnóstica.
7. El perfil de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico que sobreviven 5 o más años se caracteriza por: presentaciones en el tercio inferior, diagnósticos en estadios poco avanzados, tipo intestinal de Laurén y cirugía realizada con intención curativa.
8. En términos de Riesgo Relativo la función de Weibull alcanza un modelo final idéntico al logrado por el método de riesgos proporcionales de Cox.
9. La función de Weibull permite calcular de forma sencilla la evolución de la probabilidad de supervivencia para un paciente concreto.
10. La función de Weibull permite construir y validar un sistema de puntuación capaz de clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico bien diferenciado.

Bibliografía

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

1. Devesa S, Silverman D. Cancer incidence and mortality trends in the United States: 1935 - 74. *J Natl Cancer Inst* 1978; **60**: 545-571.
2. Pollack E, Horm J. Trends in cancer incidence and mortality in the United States, 1969 - 1976. *J Natl Cancer Inst* 1980; **64**: 1091-1103.
3. Viste A, Soreiede O, Glatte E. Stomach cancer: major trends in incidence during introduction of gastroscopy service in Norway. *Scand J Gastroenterol* 1985; **20**: 99-108.
4. DeCarli A, La Vecchia C, Cislighi C, Mezzanotte G, Marubini E. Descriptive epidemiology of gastric cancer in Italy. *Cancer* 1986; **58**: 2560-2569.
5. Breaux J, Bringaze W, Chappuis C, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: A review of 35 years and 1710 cases. *World J Surg* 1990; **14**: 580-586.
6. Nobrega F, Sedlack J, Sedlack R, Dockerty M, Ilstrup D, Kurland L. A decline in carcinoma of the stomach. A diagnostic artifact?. *Mayo Clin Proc* 1983; **58**: 255-260.
7. Wingo P, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA* 1995; **45**: 8-30.
8. Howson C, Hiyama T, Wynder E. The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; **8**: 1-27.
9. Kelsen D. Introduction: Gastric cancer. *Seminars in Oncology* 1996; **23**: 279-280.
10. Neugut A, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; **23**: 281-291.
11. Parkin D, Laara E, Muir C. Estimates of the frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; **41**: 184-197.
12. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. Epidemiology of gastric cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 1994; **3**: 5-10.
13. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, DeCarli A, Benichou J. Attributable risks for stomach cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1995; **60**: 748-752.
14. Barker D, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Cancer* 1990; **575**-578.
15. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; **62**: 136-137.
16. Maartmann-Moe H, Hartveit F. On the reputed decline in gastric carcinoma: necropsy study from western Norway-. *Br Med J* 1985; **290**: 105
17. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Ruiz Tovar M. El cáncer, un problema de salud prioritario. *Bol Epidemiol Semanal* 1995; **3**: 81-84.
18. Senra Varela A, Guzmán Blanco D, Palmeito Troitiño R. La mortalidad por cáncer de estómago en España: evolución desde 1951 a 1977. *Rev Clin Esp* 1982; **4**: 223-226.
19. Parkin D, Muir C, Whelan S, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 1992;
20. López-Abente Ortega, G, Pollán Santamaría, M, Escolar, A, Errezola, M, and Abreira, V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España. <http://www.uca.es/atlas/introdu.html>. 1995.
21. Palmeito Troitiño R, Senra Varela A. Mortalidad por cáncer de estómago en Galicia en el período 1975 a 1980. *Galicia Clin* 1989; **61**: 86-89.
22. Dirección Xeral de Saúde Pública. Análise da Mortalidade en Galicia, 1987. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, 1998;
23. Instituto Nacional de Estadística. España en cifras, 1999. Madrid: 1999;
24. Husemann B. Cardia carcinoma considered as a distinct clinical entity. *Br J Surg* 1989; **76**: 136-139.
25. Golematis B, Tzardis P, Hatzikostas P, et al. Changing pattern of distribution of carcinoma of stomach. *Br J Surg* 1990; **77**: 63-64.
26. Salvon-Harman J, cady B, Nikulasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994; **129**: 381-388.
27. Wanebo H, Kennedy B, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; **218**: 583-592.
28. Antonioli D, Goldman H. Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1982; **50**: 775-781.
29. Paterson I, Easton D, Corbishley C, Gazet J. Changing distribution of adenocarcinoma of stomach. *Br J Surg* 1987; **74**: 481-482.
30. Craanen M, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat G. Time trends in gastric carcinoma of the: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992; **87**: 572-579.
31. Meyers W, Damiano R, Postlethwait R, Rotolo F. Adenocarcinoma of the stomach. Changing patterns over the last 4 decades. *Ann Surg* 1987; **205**: 1-8.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

32. García-Rodeja E, Rabuñal Rey R, Rigueiro Veloso M, Casariego E. Tumour locations and histological types of gastric carcinoma: a time-trend study in Galicia (Spain). *Pathol Int* 1996; **46**: 318
33. Alvarez Cervela L, Casariego E, Castiñeira Pérez M. Supervivencia tras cáncer gástrico: experiencia de 4 décadas consecutivas. *Rev Esp Enf Digest* 1997; **89**: 153
34. Powell J, McConkey C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; **62**: 440-443.
35. Blot W, Devesa S, Kneller R, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; **265**: 1287-1289.
36. McKinney A, Sharp L, Macfarlane G, et al. Oesophageal and gastric cancer in Scotland 1960-1990. *Br J Cancer* 1995; **71**: 411-415.
37. Yang P, Davis S. Epidemiological characteristics of adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach in the United States, 1973 - 1982. *Int J Epidemiol* 1988; **17**: 293-297.
38. Zheng T, Mayne S, Holford T, et al. The time trend and age-period-cohort effects on incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955-1989. *Cancer* 1993; **72**: 330-340.
39. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *APMIS* 1965; **64**: 31-49.
40. Laurén P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1991; **26**: 160-164.
41. Hirota T, Itabashi M, Suzuki K, Yoshida S. Clinicopathologic study of minute and small early gastric cancer. *Pathol Annu* 1980; **15**: 1-19.
42. Ming S, Goldman H, Freiman D. Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Light and electron microscopic study. *Cancer* 1969; **20**: 1418-1429.
43. Nevalainen T, Järvi O. Ultrastructure of intestinal and diffuse gastric carcinoma. *J Pathol* 1977; **122**: 129-136.
44. Mecklin J-P, Nordling S, Saario J. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol* 1988; **23**: 307-311.
45. Matley P, Dent D, Madden M, Price S. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg* 1988; **208**: 593-596.
46. Lehtola J. Family study of gastric carcinoma: with special reference to histological types. *Scand J Gastroenterol* 1978; **13**: 1-54.
47. Correa P, Sasano N, Stemmermann G, Haenszel W. Pathology of gastric carcinoma in Japanese population: comparisons between Miyagi prefecture, Japan, and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1973; **51**: 1449-1459.
48. Meister H, Holubarsch C, Haferkamp O, Schlag P. Gastritis, intestinal metaplasia and displasia versus benign ulcer in stomach and duodenum gastric carcinoma: A histotopographical study. *Pathol Res Pract* 1979; **164**: 256-259.
49. Rubio C, Jessurun J. Low frequency of intestinal metaplasia in gastric biopsies from Mexican patients: A comparison with Japanese and Swedish patients. *Jpn J Cancer Res* 1992; **83**: 491-494.
50. Laurén P, Nevalainen T. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; **71**: 2926-2933.
51. Vollmers H, Dämmrich J, Hensel F, et al. Differential expression of apoptosis receptors on diffuse and intestinal type stomach carcinoma. *Cancer* 1997; **79**: 433-440.
52. Wright P, Quirke P, Attanoos R, Williams G. Molecular pathology of gastric carcinoma: progress and prospects. *Hum Pathol* 1992; **23**: 848-859.
53. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; **119**: 265-272.
54. Ohtani H, Nagura H. Differing microvasculature in the two major types of gastric carcinoma: a conventional, ultrastructural and ultrastructural immunolocalization study of von Willebrand factor. *Virchows Archiv A* 1990; **417**: 29-35.
55. Muñoz N, Connelly R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in United States. *Int J Cancer* 1971; **8**: 157-164.
56. Kato Y, Kitagawa T, Nakamura K, Sugano H. Changes in the histologic types of gastric carcinoma in Japan. *Cancer* 1981; **48**: 2084-2087.
57. Lundegårdh G, Lindgren A, Rohul A, et al. Intestinal and diffuse types of gastric cancer: secular trends in Sweden since 1951. *Br J Cancer* 1991; **64**: 1182-1186.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

58. Locke III G, Talley N, Carpenter H, Harmsen W, Zinsmeister A, Melton III L. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; **109**: 1750-1756.
59. García-Rodeja E, Rabañal Rey R, Rigueiro Veloso M, Casariego E. Evolución de la histología del adenocarcinoma gástrico en Galicia. *Rev Esp Patol* 1995; **28**: 23
60. Haugsvedt T, Viste A, Eide G, et al. Is Laurén histopathological classification of importance in patients with stomach cancer ?. A national experience. *Eur J Surg Oncol* 1992; **18**: 124-130.
61. Chan A, Luk J, Hui W, Lam S. Molecular biology of gastric carcinoma: from laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14**: 1150-1160.
62. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger A, Belli J, Stemmermann G. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; **23**: 292-296.
63. Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. *Natl Cancer Inst Monogr* 1992; **12**: 75-78.
64. Risch H, Jain M, Choi N, et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol* 1985; **122**: 947-959.
65. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case - control study of gastric cancer and diet in Italy. II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990; **45**: 986-991.
66. Boeing H, Frentzel-Beyme R, Berger M, et al. Case- control study of stomach cancer in Germany. *Int J Cancer* 1991; **47**: 858-864.
67. Ramón J, Serra-Majem L, Cedro C, et al. Nutrient intake and gastric cancer risk: A case control study in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; **22**: 983-988.
68. Hansson L-E, Nyrén O, Bergström R, et al. Nutrients and gastric cancer risk. A population - based case - control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994; **57**: 638-644.
69. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, et al. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; **3**: 393-398.
70. Morales Suarez-Varela M, Llopis González A, Tejerizo Pérez M. Impact of nitrates in drinking water on cancer mortality in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol* 1995; **11**: 15-21.
71. McKnight G, Duncan C, Leifert C, Golden M. Dietary nitrate in man: friend or foe? *Br J Nutr* 1999; **81**: 349-358.
72. Pita Fernández, S. Epidemiología del cáncer gástrico. La dieta como factor de riesgo. 25-11-1991. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago. Facultad de Medicina. 25-11-1991.
73. González C, Sanz J, Marcos G, et al. Dietary factors and stomach cancer in Spain: A multi-centre case- control study. *Int J Cancer* 1991; **49**: 513-519.
74. Trichopoulos D, Ouranos G, Day N, et al. Diet and cancer of the stomach: A case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1985; **36**: 291-297.
75. You W, Blot W, Chang Y, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; **48**: 3518-3523.
76. Tuyns A, Kaks R, Haelterman M, et al. Diet and gastric cancer. A case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 1992; **51**: 1-6.
77. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer. review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 317-331.
78. Botterweck A, van den Brandt P, Goldbohm R. Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer* 2000; **88**: 737-748.
79. Williams G, Williams C, Weisburger J. Diet and cancer prevention: the fiberfirst diet. *Toxicol Sci* 1999; **52**: 72-86.
80. Correa P, Fontham E, Pickle L, et al. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana. *J Natl Cancer Inst* 1985; **75**: 645-654.
81. La Vecchia C, Negri E, DeCarli A. A case-control study of diet and gastric cancer in Northern Italy. *Int J Cancer* 1987; **40**: 484-489.
82. Buiatti E, Palli D, DeCarli A. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; **44**: 611-616.
83. Charnley G, Tannenbaum S. Flow cytometric analysis of the effect of sodium chloride on gastric cancer in the rat. *Cancer* 1985; **45**: 5608-5616.
84. Honjo S, Kono S, Yamaguchi M. Salt and geographic variation in stomach cancer mortality in Japan. *Cancer Causes Control* 1994; **5**: 285-286.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

85. Brown L, Silverman D, Pottem L, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco and socioeconomic factors. **Cancer Causes Control** 1994; **5**: 333-340.
86. Vaughan T, Davis S, Kristal A, Thomas D. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1995; **4**: 85-92.
87. Inoue M, Tajima K, Hirose K, Kuroishi T, Gao C, Kitoh T. Life-style and subsite of gastric cancer - joint effect of smoking and drinking habits. **Int J Cancer** 1994; **56**: 494-499.
88. González C, Agudo A, Montes J, Riboli E, Sanz J. Tobacco and alcohol intake in relation to adenocarcinoma of the gastric cardia in Spain. **Cancer Causes Control** 1994; **5**: 88-89.
89. Ji B, Chow W, Yang G, et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. **Cancer** 1996; **77**: 2449-2457.
90. Dorant E, van den Brandt P, Goldbohm R, Hermus R, Sturmans F. Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical view. **Br J Cancer** 1993; **67**: 424-429.
91. Harrison J, Morris D, Hardcastle J. Screening for gastric carcinoma in coal miners. **Gut** 1993; **34**: 494-498.
92. Hagmar L, Linden K, Nilsson A, et al. Cancer incidence and mortality among Swedish Baltic Sea fisherman. **Scand J Work Environ Health** 1992; **18**: 217-214.
93. Sorahan T, Faux A, Cooke M. Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946 - 90. **Occup Environ Med** 1994; **51**: 316-322.
94. Chow W, McLaughlin J, Malke H, et al. Occupation and stomach cancer in a cohort of Swedish men. **Am J Ind Med** 1994; **26**: 511-520.
95. Neagut A, Wylie P. Occupational cancers of the gastrointestinal tract. I. Colon, stomach, and esophagus. **Occupational Medicine** 1987; **2**: 109-135.
96. Mori M, Watanabe M, Tanaka S, Mimori K, Kuwano H, Sugimachi K. Epstein-barr virus-associated carcinomas of the esophagus and stomach. **Arch Pathol Lab Med** 1994; **118** : 998-1001.
97. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. **Lancet** 1990; **336**: 355-357.
98. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach cancer and colorectal cancer. **Cancer** 1992; **70**: 50-55.
99. National Research Council. *Cotbeoir. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR V)*. Washington D.C.: National Academy Press, 1990;
100. Hsing A, Hansson L-E, McLaughlin J, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: A population based cohort study. **Cancer** 1993; **71**: 745-750.
101. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. **J Clin Path** 1985; **38**: 754-764.
102. Nomura A, Stemmermann G, Po-Huang C, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. **N Eng J Med** 1991; **325**: 1132-1136.
103. Parsonnet J, Friedman G, Vandersteen D, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. **N Eng J Med** 1991; **325**: 1127-1131.
104. Forman D, Nevell D, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and the risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. **BMJ** 1991; **302**: 1302-1305.
105. Parsonnet J, Friedman G, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. **Gut** 1997; **40**: 297-301.
106. Kuipers E, Uytterlinda A, Peria A, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. **Lancet** 1995; **345**: 1525-1527.
107. El-Omar E, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. **Gastroenterology** 1997; **113**: 15-24.
108. Ernst P. Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. **Aliment Pharmacol** 1999; **13**: 13-18.
109. El-Omar E, Oien K, Murray L, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. **Gastroenterology** 2000; **118**: 22-30.
110. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - first American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. **Cancer Res** 1992; **52**: 6735-6740.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

111. Craanen M, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat G. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; **33**: 16-20.
112. Blok P, Craanen M, Offerhaus G, Tytgat G. Gastric carcinomas: clinixal, pathogenic and molecular aspects. *Q J Med* 1997; **90**: 735-749.
113. Habano W, Sugai T, Nakamura S, Uesugi N, Yoshida T, Sasou S. Microsatellite instability and mutation of mitochondrial and nuclear DNA in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000; **118**: 835-841.
114. Sheperd T, Tolbert D, Benedetti J, et al. Alterations in exon 4 of the p53 gene in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1039-1044.
115. Blaser M, Pérez-Pérez G, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; **55**: 2111-2115.
116. Kikuchi S, Crabtree J, Kurosawa M, and the Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Association between infections with CagA-positive or -negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in young adults. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 3455-3459.
117. Scott N, Lansdown M, Diament R, et al. *Helicobacter pylori* gastritis and intestinal metaplasia in a gastric cancer family. *Lancet* 1990; **335**: 728
118. Carneiro F, Taveira-Gomes A, Cabral-Correia A, et al. Characteristics of the gastric mucosa of direct relatives of patients with sporadic gastric carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 1993; **2**: 239-246.
119. Brenner H, Bode G, Boeing H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; **118**: 31-35.
120. Parsonnet J. When hereditary is infectious. *Gastroenterology* 2000; **118**: 222-227.
121. Osler W, McCrae T. Cancer of the stomach. Philadelphia: Blakiston, 1900;
122. Adasheck K, Sanger J, Longmire W. Cancer of the stomach. Review of consecutive ten year intervals. *Ann Surg* 1979; **189**: 6-10.
123. Cady B, Ramsden D, Haggitt R. Gastric cancer. Contemporary aspects. *Am J Surg* 1977; **133**: 423-429.
124. Hall T, Moulder J, Hsu H, Achord J, Scott-Conner C. Gastric carcinoma among younger individuals in Mississippi. *South Med J* 1993; **86**: 302-304.
125. Ritchie W. Invited commentary. *World J Surg* 1989; **13**: 230-231.
126. Zilling T, Walther B, Ahren B. Delay in diagnosis of gastric cancer: a prospective study evaluating doactors'- and patients'delay and its influence on five years survival. *Anticancer Res* 1990; **10**: 411-416.
127. Casariego E, Pita Fernández S, Rabuñal Rey R, et al. Metástasis por cáncer gástrico: influencia de la localización del tumor primitivo. *Rev Esp Enf Digest* 1994; **85**: 249-253.
128. Porta Serra M, Belloc Calmet J, Malats Riera N. Estudios españoles sobre la demora diagnóstica y terapéutica del cáncer. Un análisis crítico de su metodología y sus resultados. *Rev Salud Pub* 1989; **1**: 197-226.
129. McGill T, Downey E, Westbrook J, Wade D, de la Garza J. Gastric carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1993; **28**: 1620-1621.
130. VVisset J, Hamy A, Letessier E, Aillet G, Paineau J. Linitis plastica of the stomach. Factors influencing prognosis. *Chirurgie* 1992; **118**: 236-242.
131. Snooks S, Cotter M, Payne R. Gastric cancer : a continuing diagnostic challenge. A district general hospital's experience. *Br J Clin Pract* 1989; **43**: 454-457.
132. Deakin M, Colin-Jones D, Vessey M. Routine practice in the diagnosis of adenocarcinoma of the stomach: a survey of tumours diagnosed in the Portsmouth and Oxford Health Districts 1979-1980. *Postgrad Med J* 1988; **64**: 33-37.
133. Stoddard C, Smith J, Johnson A. Cimetidine, delay in diagnosis, and carcinoma of the stomach. *Lancet* 1980; **8187**: 199-200.
134. Matov V, Ivanov K, Gaidazhieva N. Factors leading to a delay and errors in the diagnosis of cancer of the digestive system. *Vutr Boles* 1979; **18**: 7-15.
135. Kobler E, Nuesch H, Ammann R, Jenny S, Suberli H, Deyhle P. Delay in the diagnosis of stomach neoplasms: consequences in 534 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1976; **106**: 311-312.
136. Diehl J, Hermann R, Cooperman A, Hoerr S. Gastric cancer: a ten-year review. *Ann Surg* 1983; **198**: 9-12.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

137. Weed T, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomach. Why are we falling to improve survival?. *Ann Surg* 1981; **193**: 407-413.
138. Pozo F, Suárez T, Fernández M, et al. Estudio epidemiológico del cáncer gástrico en el área sanitaria del Nalón (Asturias) (1978-1985). *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; **73**: 682-686.
139. Alvarez Cervela L, Casariego E, Castiñeira Pérez M. Cambios en las características del cáncer gástrico en cuatro décadas consecutivas. *Rev Gall Pat Digest* 1999; **5**: 9-13.
140. Casariego E, Pita Fernández S, Alvarez Cervela L, García-Rodeja E, Rabuñal Rey R, Rigueiro Veloso M. Impacto del retraso diagnóstico sobre el pronóstico del cáncer gástrico. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1998; **90** (supl 1):109
141. Casariego E, Pita Fernández S, López de Ullibarri I, García-Rodeja E, Rigueiro Veloso M, Gestal J. Evolución de la demora diagnóstica en el cáncer gástrico. *Cad Aten Primaria* 1999; **6**:138
142. Pita Fernández S, Casariego E, Pértegas S, Vázquez Iglesias J, Rigueiro Veloso M. Demora diagnóstica, grado de invasión y supervivencia en el cáncer gástrico. *Rev Esp Enf Ap Digest* 2000; **92**: 88
143. Malats N, Belloc J, Gallen M, Porta Serra M. Disagreement between hospital medical records and a structured patient interview bon the type and date of the first sympton in cancers of the digestive tract. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995; **43**: 533-540.
144. Mikulin T, Hardcastle J. Gastric cancer. Delay in diagnosis and its causes. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; **23**: 1683-1690.
145. Martin I, Young S, Sue-Ling H, Johnston D. Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ* 1997; **314**: 467-470.
146. Brookes V, Waterhouse J, Powell D. Carcinoma of the stomach: a 10-year survey of results and of factors affecting prognosis. *BMJ* 1965; **i**: 1577-1583.
147. White R, Fitts W. An analysis of twenty years' experience with operations for carcinoma of stomach. *Ann Surg* 1975; **181**: 611-614.
148. ReMine W, Dockerty M, Priestley J. Some factors with influence prognosis in surgical treatment of gastric carcinoma. *Ann Surg* 1953; **138**: 311-316.
149. Novell P. Molecular events in tumour development (editorial). *N Eng J Med* 1988; **319**: 575-577.
150. Rudson R. Cancer biology. New York: Oxford University Press, 1987;
151. Roberts A, Sporn M. Principles of molecular cell biology of cancer: growth factors related to trasformation. In: DeVita V, Hellman S, eds. Principles and practice of oncology, 3rd ed ed. Philadelphia: Lippincott, 1989: 67-80.
152. Hampson L, Shennib H, Louhg J, et al. Early gastric cancer: Is it a distinct clinical entity?. *Can J Surg* 1990; **33**: 349-352.
153. Mitsudomi T, Matsusaka T, Wakasugi K, et al. A clinicopathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: An analysis of 1.630 cases. *World J Surg* 1989; **13**: 225-231.
154. Sandler R, Holland K. Trends in gastric cancer sex ratio in the United States. *Cancer* 1987; **59**: 1032-1034.
155. Maehara Y, Emi Y, Tomisaki S, et al. Age-related characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients. *Cancer* 1996; **77**: 1774-1780.
156. Maehara Y, Orita H, Moriguchi S, Emi Y, Haraguchi M, Sugimachi K. Lower survival rate for patients under 30 years of age and surgically treated for gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1991; **63**: 1015-1017.
157. Maehara Y, Takahashi I, Yoshida S, et al. Postgastrectomy anticancer chemotherapy for stage IV gastric cancer equally tolerable for patients inder and over age 65. *Anticancer Res* 1993; **13**: 27-30.
158. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, et al. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg* 1989; **158**: 14-16.
159. Kampschöer G, Fujii A, Masuda Y. Gastric cancer detected by mass survey: Comparison between mass survey and outpatient selection. *Scand J Gastroenterol* 1989; **24**: 813-817.
160. Livingstone J, yasui W, Tahara E, Wastell C. Are Japonese and European gastric cancer the same biological entity ?. An immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1995; **72**: 976-980.
161. Humphreys C, Kingston R, Robinson C. Stomach cancer - is it a lost cause? *Eur J Surg Oncol* 1995; **21**: 159-161.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

162. Evans D, Craven J, Murphy F, Cleary B. Comparison of "early gastric cancer" in Britain and Japan. *Gut* 1978; **19**: 1-9.
163. Hoare A. Comparative study between endoscopy and radiology in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J* 1975; **1**: 27-30.
164. Nicolasi A, Piga A, Mallocci A, Caló P. Il carcinoma dello stomaco operato. Nostra esperienza. *Minerva Chir* 1992; **47**: 1429-1434.
165. Okamura T, Tsujitani S, Marin P, et al. Adenocarcinoma in the upper third part of the stomach. *Surg Gynecol Obstetr* 1987; **165**: 247-250.
166. Bringaze WI, Chappuis C, Cohn I, et al. Early gastric cancer: 21- year experience. *Ann Surg* 1986; **204**: 103-107.
167. Miller T. Cancer of the stomach in the United States: some progress but mainly bad news. *Gastroenterology* 1994; **107**: 314-316.
168. Kafetz K, Wijesuriya V. Causes and mortality in patients over 75 years with gastrointestinal haemorrhage. *J R Soc Med* 1991; **84**: 32-34.
169. Mann J, Holdstock G, Harman M, Machin D, Loehry C. Scoring system to improve cost effectiveness of open access endoscopy. *BMJ* 1983; **287**: 937-941.
170. Gabrieic J, Owen D. Carcinoma of the stomach in young patients. *Cancer* 1985; **56**: 388-396.
171. Jaspers V, Gillissen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis?. Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; **87**: 13-22.
172. Hamby L, McGrath P, Cibull M, Schwartz R. Gastric carcinoma metastatic to the breast. *J Surg Oncol* 1991; **48**: 117-121.
173. Holdstock G, Bruce S. Endoscopy and gastric cancer. *Gut* 1981; **22**: 673-676.
174. Lundegardh G, Adami H, Malker B. Gastric cancer survival in Sweden. Lack of improvement in 19 years. *Ann Surg* 1986; **204**: 546-551.
175. Lambert R. The role of endoscopy in the prevention of esophagogastric cancer. *Endoscopy* 1999; **31**: 180-199.
176. Chisholm E, Marshall R, Brown D, Cooper E, Giles G. The role of a questionnaire and four biochemical markers to detect cancer risk in a symptomatic population. *Br J Cancer* 1986; **53**: 53-57.
177. Tsubono Y, Fukao A, Hisamichi S, Hosokawa T, Sugawara N. Accuracy of self-report for stomach cancer screening. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**: 977-981.
178. Höfler H. Molecular biology od gastric cancer (Invited commentary). *World J Surg* 1995; **19**: 489-490.
179. Christie J, Shepperd N, Codling B, Valori R. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; **41**: 513-517.
180. Jiménez A, González J, Valle M, Barón F. Historia natural y estudios de extensión del cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1988; **2**: 53-58.
181. Gutiérrez Calvo A, Martín Duce A, Díez Alonso M, et al. ¿ Es posible la implantación y realización, en nuestro país, del sistema de estadiaje y tratamiento quirúrgico japonés para el cáncer gástrico?. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1992; **82**: 394-400.
182. Walls W. The evaluation of malignant gastric neoplasms by ultrasonic B-scanning. *Radiology* 1976; **118**: 159-163.
183. Efsen F, Fishcherman K. Angiography and gastric tumours. *Acta Radiologica Diagnosis* 1974; **15**: 193-197.
184. Picus D, Balfe D, Koehler R, Roper C, Owen J. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology* 1983; **146**: 433-438.
185. Vallgren S, Hedenbro J, Götberg S, Walther B. Preoperative computed tomography for evaluation of tumor growth in patients with gastric carcinoma. *Acta Chir Scand* 1985; **151**: 571-573.
186. Mason R, Rankin S, Taylor P, et al. Computerised tomographic scanning and staging of gastric carcinoma. *Lancet* 1987; **i**: 108
187. Angelelli G, Macarini L, Favia G. Aspetti TC e correlazioni patologiche nell'adenocarcinoma e nel linfoma gastrico. *Radiol Med* 1990; **79**: 191-196.
188. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assesment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; **34**: 604-610.
189. Botet J, Lightdale C, Zauber A, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; **181**: 426-433.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

190. Sendler A, Dittler H, Feussner H, et al. Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 1995; **19**: 501-508.
191. Dittler H, Siewert J. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993; **25**: 162-166.
192. Lightdale C. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging and follow-up of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy* 1992; (suppl 1): 297-300.
193. Bergman J, Fockens P. Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. *Eur J Ultrasound* 1999; **10**: 127-138.
194. Grimm H, Binmoeller K, Hamper K, Koch J, Henne-Bruns D, Soehendra N. Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy* 1993; **25**: 224-230.
195. Heintz A, Mildenerger P, Georg M, Braunstein S, Junginger T. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric cancer. Results of studies in vitro. *Endoscopy* 1993; **25**: 231-235.
196. Champault G, Barrat C. Laparoscopy in the staging of cancer of the stomach. *J Chir* 1999; **136**: 150-155.
197. Hallisey M, Allum W, Roginski C, Fielding J. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 1988; **62**: 440-444.
198. Kriplani A, Kapur B. Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1991; **37**: 441-443.
199. Possik R, Franco E, Pires E, Wonhrath D, Ferreira E. Sensitivity, specificity, and predictive value of laparoscopy for the staging of gastric cancer and for the detection of liver metastases. *Cancer* 1986; **58**: 1-7.
200. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999; **72**: 60-64.
201. Ota K, Nakajima T, Ishihara S, Omayo S, Wakabayashi K, Nishi M. Treatment of recurrent gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994; **21**: 1806-1812.
202. Goh P, So J. Role of laparoscopy in the management of stomach cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; **16**: 321-326.
203. Behrs O, Myers M. AJCC. Manual for staging of cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1987;
204. Borrmann R. Guchwulste des Magens and Duodenums. In: Henke F, Lubarsch O, eds. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie., Berlin: Springer, 1926: 865
205. Watanabe M, Jass J, Sobin L. Histologic Typing of oesophageal and gastric tumors. Berlin: Springer - Verlag, 1990;
206. Maetani S, Tobe T, Hirakawa A, Kashiwara S, Kuramoto S. Parametric survival analysis of gastric cancer patients. *Cancer* 1980; **46**: 2709-2716.
207. Hayashi H, Ochiai T, Suzuki T. Superiority of a new UICC-TNM staging system for gastric carcinoma. *Surgery* 2000; **127**: 129-135.
208. Fielding J, Roginski C, Ellis D, et al. Clinicopathological staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1984; **71**: 677-680.
209. Takemoto T, Tada M, Dittler H, Rösch T, Siewert J. Impact of staging on treatment of gastric cancer. *Endoscopy* 1993; **25**: 46-50.
210. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, Stützer H, Zieschang J. Has there been any improvement in the staging of gastric cancer ?. Findings from the German Gastric Cancer TNM Study Group. *Cancer* 1989; **64**: 2465-2481.
211. Kennedy B. Evolution of the international gastric cancer staging classification. *Scand J Gastroenterol* 1987; **22**: 8-10.
212. Hermanek P, Sobin L. TNM classification of malignant tumors. Berlin: Springer, 1987;
213. Hermanek P, Wittekind M. News of TNM and its use for classification of gastric cancer. *World J Surg* 1995; **19**: 491-495.
214. Russo A, Bazan V, Migliavacca M, et al. Prognostic significance of DNA ploidy, S-phase fraction, and tissue levels of aspartic, cysteine, and serine proteases in operable gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 178-184.
215. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and over expression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; **85**: 1894-1902.
216. Yoo C, Noh S, Kim H, Lee H, Min J. Prognostic significance of CD44 and nm23 expression in patients with stage II and stage IIIA gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1999; **71**: 22-28.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

217. Yoo C, Noh S, Kim Y, Min J. Comparison of prognostic significance of nodal staging between old (4th edition) and new (5th edition) UICC TNM classification for gastric carcinoma. *International Union Against Cancer. World J Surg* 1999; **23**: 492-497.
218. Adam Y, Efron G. Trends and controversies in the management of carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstetr* 1989; **169**: 371-385.
219. Meyer H, Jähne J, Wilke H. Perspective of surgery and multimodality treatment in gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; **119**: 384-394.
220. Fink U, Stein H, Schuhmacher C, Wilke H. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. *World J Surg* 1995; **19**: 509-516.
221. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the Gastric Cancer Study in Surgery. *Jpn J Surg* 1981; **11**: 127-139.
222. Cavallaro V, Mirone I, Bonaccorso R, Lizzio A, Gagliano G. Early gastric cancer. *Minerva Chir* 1999; **54**: 257-260.
223. Haruma K, Hosokawa Y, Fukuda M, et al. Endoscopic therapy in patients with inoperable early gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; **85**: 522-526.
224. Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990; **77**: 1330-1334.
225. Inoue H, Tani M, Nagai K, et al. Treatment of esophageal and gastric tumors. *Endoscopy* 1999; **31**: 47-55.
226. Maehara Y, Okuyama T, Oshiro T, et al. Early carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstetr* 1993; **177**: 593-597.
227. Cady B, Rossi R, Silverman M, Piccione W, Heck T. Gastric adenocarcinoma. A disease in transition. *Arch Surg* 1989; **124**: 303-308.
228. Lortat-Jacob J, Hiuli R, Estenner B, Clot P. Intérêt de la gastrectomie totale pour le traitement des cancers de l'estomac. Etude de 482 interventions radicales. *Chirurgie* 1975; **101**: 59-67.
229. Pichlmayr R, Meyer H. Indications for total gastrectomy. *Nutrition* 1988; **4**: 165-168.
230. Papachristou D, Fortner J. Choice of operative procedure for adenocarcinoma of the gastric antrum. A study based on TNM classification. *J Surg Oncol* 1982; **21**: 241-244.
231. Bandoh T, Isoyama T, Toyoshima H. Total gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surgery* 1991; **109**: 136-142.
232. Viste A, Haugstvedt T, Eide G, Soreiede O, and the Norwegian Stomach Cancer Trial Members. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988; **207**: 7-12.
233. Gennari L, Bozzetti F, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for cancer of the lower two-thirds of the stomach: a new approach of an old problem. *Br J Surg* 1986; **73**: 534b-538.
234. Vuolo G, Roviello A, De Stefano A, Pinto E, Trapassi S, Carli A. Morbilità e mortalità postoperatoria dopo interventi chirurgici per carcinomi gastrici in fase avanzata. *Minerva Chir* 1992; **47**: 101-108.
235. Santidrián Martínez J, Echevarría García Sanfrechoso A, Oleagoitia Cilauren J, Ulacia beristain M, Hernández Calvo J. Adenocarcinoma gástrico; táctica quirúrgica y supervivencia a largo plazo. *Cirugia Esp* 1988; **43**: 379-387.
236. De Miguel J. Cáncer gástrico: táctica quirúrgica y resultados a largo plazo. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1980; **58**: 373-378.
237. Gouzi J, Huguier M, Fagniez P, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum: A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; **209**: 162-167.
238. Koga S, Nishimura O, Iwai N, et al. Clinical evaluation of longterm survival after total gastrectomy. *Am J Surg* 1979; **138**: 635-638.
239. Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. Reconstruction after gastrectomy and quality of life. *World J Surg* 1995; **19**: 558-564.
240. Msika S, Kianmanesh R. Le traitement des cancers de l'estomac. *Chirurgie* 1999; **124**: 560-567.
241. Siewert J, Stein H, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancers of the cardia. *Semin Surg Oncol* 1999; **17**: 125-131.
242. Roder J, Bonenkamp M, Craven J, et al. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: Update. *World J Surg* 1995; **19**: 546-553.
243. Shiu M, Moore E, Sanders M, et al. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1987; **122**: 1347-1351.
244. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 1999; **125**: 325-331.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

245. Smith J, Shiu M, Kelsey L, Brennan M. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1991; **126**: 1469-1473.
246. Takagi K, Ohashi J, Ohta K. Significance of combined resection of adjacent organs for carcinoma of the stomach. *Surg Ther* 1980; **12**: 667-675.
247. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resection for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; **347**: 995-999.
248. Kasakura Y, Fujii M, mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer ?. *Am J Surg* 2000; **179** : 237-242.
249. Hirano T, Kusano H, Miura T, et al. Unresectable gastric cancer at laparotomy: Treatments and results. *Res Surg* 1991; **3**: 1-4.
250. Adachi Y, Ogawa Y, Sasaki Y, Yukaya H, Mori M, Sugimachi K. Surgical results in patients with gastric carcinoma involving the mesocolon. *Am J Surg* 1992; **163**: 437-439.
251. Yao J, Shimada K, Ajani J. Adjuvant therapy for gastric carcinoma: closing out the century. *Oncology (Huntingt)* 1999; **13**: 1485-1494.
252. Nakajima M, Ohta K, Ohyama S, Hamajima N. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy trials for gastric cancer at the Cancer Institute Hospital, Tokyo. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 27-31.
253. Douglass H, Nava H, Smith J. Multimodality therapy for completely resected (R0) gastric cancer (excluding japanese trials). In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 17-26.
254. Shimada K, Ajani J. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials. *Cancer* 1999; **86**: 1657-1668.
255. Kitamura M, Nakajima T, Ohta K, et al. Adjuvant chemotherapy of gastric cancer: JCOG experience. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 32-41.
256. Kubota T, Otani Y, Kumai K, Kitajima M. Future clinical trial of adjuvant chemotherapy with sensitivity test. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 163-169.
257. Yamaguchi T, Okamoto K, Takahashi I, et al. Targeting chemotherapy of peritoneally disseminated gastric cancer with monoclonal antibody drug conjugates. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 183-186.
258. Ohta K, Ohyama S, Takahashi I, Nakajima T. Usefulness of intraperitoneal administration of cisplatin using reservoir for advanced gastric cancer complicated by peritoneal dissemination. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokio: Springer, 1999: 66-70.
259. Minsky B. The role of radiation therapy in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; **23**: 390-396.
260. Miki Y. Future perspectives of gene therapy for gastric cancer. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 187-193.
261. Kim J, Lee J, Yu H, Yang H. Result of 11.946 gastric cancer treatment with immunochemosurgery. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; **27**: 206-214.
262. Anónimo. Appendix: tabular analysis of CIH (Cancer Institute Hospital) database. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: Springer, 1999: 195-267.
263. Nielsen J, Aagaard J, Toftgaard C. Gastric cancer with special reference to prognostic factors. *Acta Chir Scand* 1985; **151**: 49-55.
264. Soreide O, Lillestol J, Viste A, Bjerkeset T. Factors influencing survival in patients with cancer of the stomach. *Acta Chir Scand* 1982; **148**: 367-372.
265. Cunningham D, Hole D, Taggart D, Soukop M, Carter D, McArdle C. Evaluation of the prognostic factors in gastric cancer: the effect of chemotherapy on survival. *Br J Surg* 1987; **74**: 715-720.
266. Maguire A, Porta Serra M, Sanz J, Ruano I, Malats Riera N, Piñol J. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J cancer* 1996; **32A**: 1303-1309.
267. Doglietto G, Pacelli F, Caprino P, Sgadari A, Crucitti F. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer. *World J Surg* 2000; **24** : 459-463.
268. Tas F, Aykan N, Aydener A, et al. The roles of chemotherapy and surgery in gastric carcinoma: the influence of the prognostic factors on survival. *Am J Clin Oncol* 2000; **23**: 53-57.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

269. Hundahl S, Stemmermann G, Oishi A. Racial factors cannot explain superior Japanese outcomes in stomach cancer. *Arch Surg* 1996; **131**: 170-175.
270. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelsher A, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993; **71**: 2918-2925.
271. Schlemper R, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Lancet* 1997; **349**: 1725-1729.
272. Sakamoto J, Yasue M. Do Japanese statistics on gastric carcinoma need to be revised? *Lancet* 1997; **349**: 1711.
273. Schmitz-Moormann P, Hermanek P, Himmelmann G. Morphological predictors of survival in early and advanced gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; **118**: 296-302.
274. Armstrong C, Dent D. Factors influencing prognosis in carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstetr* 1986; **162**: 343-348.
275. Dupont J, Lee J, Burton G, Cohn I. Adenocarcinoma of stomach: review of 1497 cases. *Cancer* 1978; **41**: 941-947.
276. Harrison J, Fielding J. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 1995; **19**: 496-500.
277. Boland C, Scheiman J. Tumors of stomach. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 1353-1379.
278. Davessar K, Pezzullo J, Kessimian N, Hale J, Jauregui H. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol* 1990; **21**: 325-332.
279. Hermanek P. The superiority of the New International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer TNM Staging of gastric Carcinoma. *Cancer* 2000; **88**: 1763-1765.
280. Hermanek P, Altendorf-Hofmann A, Mansmann U, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W. Improvements in staging of gastric carcinoma from using the new edition of TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24**: 536-541.
281. Haugstvedt T, Viste A, Eide G, Soreide O, and the Norwegian Stomach Cancer Trial Members. Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Br J Surg* 1993; **80**: 475-480.
282. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric cancer. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; **70**: 1030-1037.
283. Dhar D, Kubota H, Tachibana M, et al. Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World J Surg* 2000; **24**: 588-593.
284. Roder J, Böttcher K, Siewert J, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; **72**: 2089-2097.
285. Wu C, Hsieh M, Lo S, et al. Prognostic indicators for survival after curative resection for patients with carcinoma of the stomach. *Dig Dis Sci* 1997; **42**: 1265-1269.
286. Janssen C, Lie R, Bassoe C, Maartmann-Moe H, Matre R. The influence of the host on the course of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1992; **66**: 870-874.
287. Bako G, Ferenczi L, Hanson J, Hill G, Dewar R. Factors influencing the survival of patients with cancer of the stomach. *Clin Invest Med* 1985; **8**: 22-28.
288. Arveux P, Faivre J, Boutron MC, et al. Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery. A population based study using multivariate crude and relative survival analysis. *Dig Dis Sci* 1992; **37**: 757-763.
289. Doglietto G, Pacelli F, Caprino P, et al. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients. *Am J Surg* 1999; **65**: 352-355.
290. Kakeji Y, Maehara Y, Tomoda M, et al. Long-term survival of patients with stage IV gastric carcinoma. *Cancer* 1998; **82**: 2307-2311.
291. Landry J, Tepper J, Wood W, Moulton E, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol* 1990; **19**: 1357-1362.
292. Thybusch-Bemhardt A, Schmidt C, Kuchler T, Schmid A, Henne-Bruns D, Kremer B. Quality of life following radical surgical treatment of gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; **23**: 503-508.
293. Borch K, Jönsson B, Tarpila E, et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; **87**: 618-626.
294. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Hagiwara A, Taniguchi H, Takahashi T. Recent advances in surgical treatment have improved the survival of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998; **82**: 1233-1237.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

295. Cuschieri A. Surgical treatment of patients with invasive gastric cancer: dogma, debate and data. **Eur J Surg Oncol** 1999; **25**: 205-208.
296. Fielding J, Powell D, Allum W, Waterhouse J, McConkey C. Cancer of the stomach. London: Macmillan, 1989;
297. Roviello F, Marrelli D, Vindigni C, De Stefano A, Spina D, Pinto E. P53 accumulation is a prognostic factor in intestinal-type gastric carcinoma but not in the diffuse type. **Ann Surg Oncol** 1999; **6**: 739-745.
298. Takano Y, Kato Y, van Diest P, Masuda M, Mitomi H, Okayasu I. Cyclin D⁺ overexpression and lack of p27 correlate positively and cyclin E inversely with a poor prognosis in gastric cancer. **Am J Pathol** 2000; **156**: 585-594.
299. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. **Cancer** 2000; **88**: 577-583.
300. Maehara Y, Kakeji Y, Watanabe A, et al. Clinical implications of serum anti-p53 antibodies for patients with gastric carcinoma. **Cancer** 1999; **85**: 302-308.
301. Marubini E, Bonfanti G, Bozzetti F, et al. A prognostic score for patients resected for gastric cancer. **Eur J cancer** 1993; **29A**: 845-850.
302. Wyatt J, Altman D. Commentary: Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten?. **BMJ** 1995; **311**: 1539-1541.
303. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. **J Pathol Bacteriol** 1932; **35**: 323-331.
304. Teasdale C, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. **Lancet** 1974; **ii**: 81-84.
305. Knaus W, Wagner D, Lynn J. Short term mortality predictions for critically ill hospitalised adults: science y ethics. **Science** 1991; **254**: 389-394.
306. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM Staging for gastric carcinoma. **Cancer** 2000; **88**: 1796-1800.
307. Maetani S, Tobe T, Hirakawa A, Kashiwara S, Kuramoto S. Computer-aided stage classification of malignant disease: Comparison with the conventional staging in gastric carcinoma. **J Jap Cancer Ther (English abstracts of Proceedings of the XVI Congress Of the Japan Society for Cancer Therapy)**. 1979; 375-376.(Abstract)
308. Lee E. Some well-known survival distributions and their applications. In: Anonymous Statistical methods for survival data analysis., Belmont: Lifetime Learning Publications, 1980: 157-185.
309. Abaira V, Pérez de Vargas A. Métodos multivariantes en bioestadística. Madrid: Ed. Centro de Estudios Ramón Areces S.A., 1996;
310. Muñoz A, Sunyer J. Comparison of semiparametric and parametric survival models for the analysis of bronchial responsiveness. **Am J Respir Crit Care** 1996; **154** : s234-s239
311. Cytel Statistical Software. Parametric regression for failure time data. In: Anonymous EGRET for Windows. Software for the analysis of biomedical and epidemiological studies. 2nd ed. Cambridge: Cytel Software Corporation, 1999: 229-242.
312. Anónimo. Padrón Municipal 1995. <http://www.xunta.es> . 2000.
313. Excelentísima Diputación Provincial de Lugo. Boletín Provincial de Lugo. 10-10-1987.
314. UICC. TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. Berlin: Springer-Verlag, 1993;
315. UICC. TNM Classification of Malignant Tumors (5th ed.). New York: Wiley, 1997; 59-62.
316. UICC. TNM Classification of Malignant Tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1992;
317. Saario I, Schröder E-M, Tolppanen M, Lempinen M. Factors influencing 5-year survival in gastric malignancies after total gastrectomy. **Ann Chir Gynaecol** 1986; **75**: 23-27.
318. Nakamura K, Sugano H, Tagaki K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: Its histogenesis and histological appearances. **GANN** 1968; **59**: 251-258.
319. Esaki Y, Hirokawa K, Yamashiro M. Multiple gastric cancers in the aged with special reference to intramucosal cancers. **Cancer** 1987; **59**: 560-565.
320. Ming S-C. Gastric carcinoma: A pathobiological classification. **Cancer** 1977; **39**: 2475-2485.
321. Lee E. Graphical methods for survival distribution fitting and goodness-of-fit tests. In: Anonymous Statistical methods for survival data analysis., Belmont: Lifetime Learning Publications, 1980: 186-229.
322. Miller R. Survival analysis. New York: John Wiley and Sons., 1981;

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

323. Centers for Disease Control. Epi Info. (5.00). 1990. Atlanta.
324. Abaira, V and Zaplana, J. PRESTA: Un paquete de procesamientos estadísticos. 101. 1984. Gijón, Resúmenes de la Conferencia Iberoamericana de Bioingeniería
325. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T, Feinstein A. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; **49**: 1373-1379.
326. Feinstein A. Multivariate Analysis: an Introduction. New Haven: 1996;
327. SPSS Inc. SPSS 8.01S for Windows. Standard version. 31-7-1998.
328. Cytel Software Corporation. EGRET for Windows 2.01. 1999.
329. Mathsoft, Inc. S - PLUS 4.5 Professional Release 1. 1998.
330. Amorosi A, Bianchi S, Buiatti E, Cipriani F, Palli D, Zampi G. Gastric cancer in a high-risk area in Italy. Histopathologic patterns according to Lauren's classification. *Cancer* 1988; **62**: 2191-2196.
331. Parsonnet J, Blaser M, Pérez-Pérez G, Hargrett-Bean N, Tauxe R. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; **102**: 41-46.
332. Taylor R, Menzies N, Lovell D, La-Brooy S, Misiewicz J. Misleading response of malignant gastric ulcers to cimetidine. *Lancet* 1976; **i**: 686-688.
333. Rothwell J, Feehan E, Reid I, Walsh T, Hennessy T. Delay in treatment for oesophageal cancer. *Br J Surg* 1997; **84**: 690-693.
334. Bodner E, Pointner R, Glaser K. Natural history of early gastric cancer. *Lancet* 1988; **2**: 631
335. Tsukuma H, Mishina T, Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer. *Int J Cancer* 1983; **31**: 421-426.
336. Ganesh A. Long survival of patients with untreated gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; **84**: 160
337. Adachi Y, Mori M, Sugimachi K. Persistence of mucosal gastric carcinomas for 8 and 6 years in two patients. *Arch Pathol Lab Med* 1990; **114**: 1046-1048.
338. Eckardt V, Willems D, Kanzler G, Remmele W, Bettendorf U, Paulus W. Eighty months persistence of poorly differentiated early gastric cancer. *Gastroenterology* 1984; **87**: 719-724.
339. Safatle-Ribeiro A, Ribeiro U, Reynolds J, et al. Morphologic, histologic, and molecular similarities between adenocarcinomas arising in the gastric stump and the intact stomach. *Cancer* 1996; **78**: 2288-2299.
340. Muñoz N, Asvall J. Time trends of diffuse and intestinal types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; **8**: 144-157.
341. Muotinho Ribeiro M, Alexandre Sarmiento J, Sobrinho Simões M, Bastos J. Prognostic significance of Laurén and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer* 1981; **47**: 780-784.
342. Thomas R, Sobin L. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; **75 (suppl 1)**: 154-170.
343. Kampschöer G, Nakajima T, van de Velde C. Changing patterns in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1989; **76**: 914-916.
344. Roder J, Böttcher K, Siewert J, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993; **72**: 2089-2097.
345. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995; **333**: 32-41.
346. Msika S, Tazi M, Benhamiche A, Couillault C, Harb M, Faivre J. Population based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br J Surg* 1997; **84**: 1474-1478.
347. Hamilton P, Wyatt J, Quirke P, et al. Morphometry of gastric carcinoma: its association with patient survival, tumour stage, and DNA ploidy. *J Pathol* 1992; **168**: 201-208.
348. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 137-140.
349. Ishii T, Ikegami N, Hosoda Y, Koide O, Kaneko O. The biological behaviour of gastric cancer. *J Pathol* 1981; **134**: 97-115.
350. Hansson L-E, Ekström A, Bergström R, Nyrén O. Carcinoma of the gastric cardia: surgical practices and short-term operative results in a defined Swedish population. *World J Surg* 2000; **24**: 473-478.
351. Ishii Y, Ochiai A, Yamada T, et al. Integrin $\alpha 6 \beta 4$ as a suppressor and a predictive marker for peritoneal dissemination in human gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; **118**: 497-506.
352. Duarte I, Llanos O. Patterns of metastases in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. *Hum Pathol* 1981; **12**: 237-242.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

353. Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastases in gastric cancer by histologic type and age. *Cancer* 1989; **65**: 2086-2090.
354. Wu C, Hsieh M, Lo S, Tsay S, Lui W, P'eng F. Lymph node metastasis from carcinoma of the distal one-third of the stomach. *Cancer* 1994; **73**: 2059-2064.
355. Fujita S, Suzuki H, Kinoshita M, Hirohashi S. Inhibition of cell attachment, invasion and metastasis of human carcinoma cells by anti-integrin β_1 subunit antibody. *Jpn J Cancer Res* 1992; **83**: 1317-1326.
356. Douglass H, Nava H. Gastric adenocarcinoma-management of the primary disease. *Semin Oncol* 1985; **12**: 32-45.
357. Thompson G, van Heerden J, Sarr M. Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress?. *Lancet* 1993; **342**: 713-718.
358. Arai Y. Management of liver metastases. In: Nakajima T, Yamaguchi T, eds. Multimodality therapy for gastric cancer., Tokyo: SSpringer-Verlag, 1999: 83-89.
359. Irvin T, Bridger J. Gastric cancer: an audit of 122 consecutive cases and the results of R₁ gastrectomy. *Br J Surg* 1988; **75**: 106-109.
360. Anonymous Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare study. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995;
361. Coebergh J, Van Der Heijden L, Jansen - Heijnen M. Cancer incidence and survival in the South East of The Netherlands, 1955 - 1994. Eindhoven: IKZ, 1995;
362. Kubota H, Kotoh T, Dhar D, et al. Gastric resection in the aged (> or = 80 years) with gastric carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Aust N Z J Surg* 2000; **70**: 254-257.
363. Tso P, Bringaze W, Dauterive A, Correa P, Cohn I. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987; **59**: 1362-1365.
364. Swynnerton B, Truelove S. Carcinoma of the stomach. *BMJ* 1952; **1**: 287-292.
365. Fielding J, Ellis D, Jones B, et al. Natural history of "early" gastric cancer: results of a 10-year regional survey. *Br Med J* 1980; **281**: 965-967.
366. Kikuchi S, Hiki Y, Shimao H, Sakakibara Y, Kakita A. Tumor volume: a novel prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2000; **385**: 225-228.
367. Furtwängler A, Sontheimer J, Fisher A, Rogaczewski B, Rückauer K, Farthmann E. Local staging and assessment of resectability of gastric cancer by endoscopic ultrasonography. In: Siewert J, Roder J, eds. Progress in gastric cancer research, 1997, Bologna: Monduzzi Editore, 1997: 121-125.
368. Casariego E, Pita Fernández S, Rigueiro Veloso M, Rabuñal Rey R, García-Rodeja E. Supervivencia tras el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico con metástasis hepáticas. *Rev Esp Enf Ap Digest* 2000; **92**: 145
369. Shimoyama S, Shimizu N, Kaminishi M. Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced cancer. *World J Surg* 1999; **23**: 284-292.
370. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer* 1996; **77**: 2445-2448.
371. Asencio A, Aguiló J, Arroyo A, et al. Estudio Delphi de la Sociedad Valenciana de Cirugía: tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. *Cir Esp* 2000; **67**: 276-280.
372. Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, et al. Prognosis of patients after curative resection for gastric cancer: a multifactorial approach. *Surg Gynecol Obstetr* 1986; **162**: 223-234.
373. Mishina Y, Hirayama R. The role of lymph node surgery in gastric cancer. *World J Surg* 1987; **406**-411.
374. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastasis of gastric cancer: general pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; **210**: 596-602.
375. Dent D, Madden M, Price S. Controlled trials and the R1/R2 controversy in the management of gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1993; **2**: 433-441.
376. Bonenkamp I, Songun J, Hermans M, Sasako K, Welvaart K, Plukker J. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; **345**: 745-748.
377. Siewert J, Böttcher K, Roder J, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; **80**: 1015-1018.
378. Haugstvedt T, Viste A, Eide G, Soreide O. The surgical benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. *World J Surg* 1989; **13**: 617-622.

SUPERVIVENCIA DEL CANCER GASTRICO

379. Asencio F, Camacho J, García A, Martínez M, delgado F. Cáncer gástrico: revisión de su tratamiento quirúrgico. *Cir Esp* 1986; 40: 1323-1328.
380. Oñate Ocaña L, Aiello Crocifoglio V, Mondragón Sánchez R, Rúaiz Molina J. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 210-217.
381. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 1285-1289.
382. Akoh J, Macintyre I. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1992; 79: 293-299.
383. ReMine W. Palliative operations for incurable gastric cancer. *World J Surg* 1979; 3 : 721-724.
384. Tieso herreros A, Fernández Fernández L, Tejero Cebrián E. Prognostic significance of histological type in gastric carcinomawith invasion confined to the stomach wall. *Br J Surg* 1994; 81: 626-627.
385. Adachi Y, Suematsu T, Yasuda K, Shiromizu A, Shiraishi N, Kitano S. Clinicopathologic study of gastric cancer based on Dukes' classification. *World J Surg* 1999; 23: 499-502.
386. Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Assesment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat Med* 1999; 18: 2529-2545.
387. Cuschieri A. Gastrectomy for gastric cancer: definitions and objectives. *Br J Surg* 1986; 73: 513-514.
388. Knaus W, harrell F, Fisher C, et al. The clinical evaluation of new drugs for sepsis. A prospective study design based on survival analysis. *JAMA* 1993; 46: 261-271.
389. Muñoz A, Xu J. Models for the incubation period of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med* 1996; 15: 2459-2473.
390. Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19: 453-473.
391. Harrell F, Lee K, Califf R, Pryor D, Rosati R. Regression modelling strategies for improved prognostic modelling. *Stat Med* 1984; 3: 143-152.
392. Vander Poorten V, Balm A, Hilgers F, et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2057-2067.
393. Huang X, Soong S, McCarthy W, Urist M, Balch C. Classification of localized melanoma by the exponential survival trees method. *Cancer* 1997; 79: 1122-1128.
394. Veugelers P, Cornelisse P, Craib K, et al. Models of survival in HIV infection and their use in the quantification of treatment benefits. *Am J Epidemiol* 1998; 148 : 487-496.
395. Arnbjornsson E. Scoring system for computer-aided diagnosis of acute appendicitis: the value of prospective versus retrospective studies. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 159-166.
396. Pilkington S. APACHE scoring and prediction of survival in intensive care. *BMJ* 1995; 310: 1197
397. Justice A, Covinsky K, Berlin J. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999; 130: 515-524.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744273