



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina
Departamento de Radiología, Medicina Física, Oftalmología y
Otorrinolaringología

TESIS DOCTORAL

***Estudio multidisciplinar del Cáncer Gástrico en la
población jiennense. Epidemiología, valor predictivo
del estadiaje radiológico inicial (TCMD) y factores
pronósticos histopatológicos asociados al tumor***

Ana María Carrillo Colmenero

Málaga, noviembre de 2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Ana María Carrillo Colmenero

 <http://orcid.org/0000-0002-9796-2622>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

***Estudio multidisciplinar del Cáncer Gástrico en la población jiennense.
Epidemiología, valor predictivo del estadiaje radiológico inicial (TCMD)
y factores pronósticos histopatológicos asociados al tumor***

Los Directores:

Prof. Dr. Rafael Ruiz Cruces

*Profesor Titular del Departamento de Radiología, Medicina Física, Oftalmología y
Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga*

Prof. Dr. Miguel Ángel Barbancho Fernández

*Profesor Contratado Doctor del Departamento de Fisiología Humana, Histología
Humana, Anatomía Patológica y de la Educación Física y Deportiva de la Universidad
de Málaga*

Memoria de Tesis Doctoral presentada por Ana María Carrillo Colmenero para aspirar
al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga

Ana María Carrillo Colmenero

Málaga, noviembre de 2015



Departamento de Radiología y Medicina Física,
Oftalmología y Otorrinolaringología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

Don **RAFAEL RUIZ CRUCES**, Especialista en Radiología y Profesor Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA

Que Doña **ANA CARRILLO COLMENERO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado "**Estudio multidisciplinar del Cáncer Gástrico en la población jiennense. Epidemiología, valor predictivo del estadiaje radiológico inicial (TCMD) y factores pronósticos histopatológicos asociados al tumor**", la cual reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa pública, para optar al Grado de Doctor

Y para que conste a efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente documento en Málaga a 9 de noviembre de 2015.

Fdo. Dr. Rafael Ruiz Cruces



Departamento de Fisiología Humana, Histología
Humana, Anatomía Patológica y de la Educación
Física y Deportiva
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

Don **MIGUEL ANGEL BARBANCHO FERNANDEZ**, Profesor Contratado Doctor del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y de la Educación Física y Deportiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA

Que Doña **ANA CARRILLO COLMENERO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado "**Estudio multidisciplinar del Cáncer Gástrico en la población jiennense. Epidemiología, valor predictivo del estadiaje radiológico inicial (TCMD) y factores pronósticos histopatológicos asociados al tumor**", la cual reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa pública, para optar al Grado de Doctor

Y para que conste a efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente documento en Málaga a 9 de noviembre de 2015.

Fdo. Dr. Miguel Ángel Barbancho Fernández

Dedicatoria

Quisiera dedicar el presente trabajo a mi familia, fundamentalmente a mis padres y a mi hermana, y muy especialmente a mi hermano, que ha sido mi principal motor motivador; sin el apoyo de los cuales, su realización hubiese sido totalmente imposible. Gracias a la generosidad que han tenido conmigo, al poder permitirme realizar este escrito.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Ruiz Cruces, director de este trabajo y mi compañero de trabajo y de dificultades, que ha tenido un papel fundamental en este trabajo por su apoyo continuo y dedicación, además de darme ánimo y entusiasmo en algunos momentos bajos. A él mi más cariñoso agradecimiento.

De forma similar, mi más afectuoso agradecimiento al Prof. Dr. Barbancho, cuya colaboración como co-director ha guiado mi camino en este proyecto.

Quiero agradecer también al Dr. Del Olmo Escribano, como Jefe de Sección de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General del Complejo Hospitalario de Jaén, mi inicial maestro e incentivador científico; desde que me incorporé hace 9 años al Hospital, hemos compartido momentos de alegría y tristeza; gracias a su interés y a su apoyo en el transcurso de este trabajo y en todo el ámbito profesional en general.

A mis compañeros de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario de Jaén, a mis residentes, a los compañeros de otros Servicios con los que he tenido el placer de trabajar en Comités Multidisciplinares y en cualquier otro ámbito científico, con especial mención a D. Ángel Navarro Sánchez-Ortiz, a Carmen Rosa Garrido de la Organización FIBAO, a Aurora Pola y Teresa Campillo, que me han ayudado tanto en el ámbito profesional como en el personal.

Finalmente mi agradecimiento a cada uno de los investigadores que sobre el área de cáncer gástrico han dedicado tanto esfuerzo, quienes sin su trabajo y entrega, no existiría la divulgación científica compartida.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología	3
1.1.1. Generalidades	3
1.1.2. Tendencias Demográficas	4
1.1.3. Supervivencia	12
1.1.4. Estudios étnicos y migratorios	14
1.1.5. Cambio en el patrón histológico	15
1.1.6. Factores de Riesgo y Factores Protectores	16
1.1.6.1. Factores medioambientales	16
1.1.6.2. Factores dietéticos	17
1.1.6.3. Factores dependientes del huésped	17
1.1.6.3.1. Grupo sanguíneo	17
1.1.6.3.2. Predisposición familiar	17
1.1.6.3.3. Comorbilidades previas	20
1.2. Prevención del Cáncer Gástrico	23
1.3. Patología y biología	24
1.3.1. Consideraciones anatómicas	24
1.3.2. Histopatología	27
1.3.3. Historia Natural	29
1.3.4. Biología molecular	29
1.4. Diagnóstico	31
1.4.1. Signos y síntomas	31
1.4.2. Diagnóstico Histológico	33
1.4.3. Estadificación Tumoral y Estudios de Extensión	34

1.5.	Tratamiento	41
1.5.1.	Cirugía	41
1.5.1.1.	La Extensión de la Gastrectomía	42
1.5.1.2.	Linfadenectomía en el cáncer gástrico	43
1.5.1.3.	Cirugías ampliadas a órganos vecinos	47
1.5.1.4.	Metástasis hepáticas de cáncer gástrico	47
1.5.2.	Radioterapia (RT)	48
1.5.3.	Quimioterapia	48
1.5.3.1.	Tratamiento Complementario de la Enfermedad	
	Localizada	48
1.5.3.2.	Tratamiento Sistémico Quimioterápico de la Enfermedad	
	Avanzada en el Cáncer Gástrico	49
1.5.3.3.	Resumen estado actual quimioterapia	52
1.6.	Manejo Clínico y Paliación	53
1.7.	Justificación del estudio	54
2.	OBJETIVOS - HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
3.	METODOLOGÍA	61
3.1.	Diseño del estudio	63
3.2.	Tipo de estudio	63
3.3.	Características diferenciales del estudio	63
3.3.1.	Ámbito geográfico del estudio	63
3.3.2.	Período de estudio	64
3.3.3.	Criterios de inclusión	64
3.3.4.	Criterios de exclusión	64
3.3.5.	Procedimiento de trabajo radiológico	65
3.4.	VARIABLES ESTUDIADAS	68
3.4.1.	VARIABLES DEPENDIENTES O RESULTADOS ESTUDIADOS	69
3.4.2.	VARIABLES INDEPENDIENTES	69
3.5.	Número de pacientes seleccionados para el estudio investigador	77
3.6.	Análisis estadístico	77
3.7.	Estrategia de búsqueda bibliográfica	78
3.8.	MOTOR DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	79

3.9.	Presentación de citas bibliográficas e imágenes.....	80
3.10.	Apoyo informático utilizado	81
3.11.	Normas éticas	81
4.	RESULTADOS	83
4.1.	Análisis de características epidemiológicas generales.....	85
4.1.1.	Sexo	85
4.1.2.	Edad	86
4.1.3.	Localización	86
4.1.4.	Tamaño.....	87
4.1.5.	Factores genéticos.....	88
4.1.6.	Comorbilidad	88
4.1.6.1.	Diabetes	88
4.1.6.2.	HTA	89
4.1.6.3.	Dislipemia	90
4.1.6.4.	Síndrome ansioso-depresivo.....	90
4.1.7.	Fármacos	91
4.1.8.	Factores de riesgo	91
4.1.8.1.	Enfermedad precursora	91
4.1.8.2.	Tabaco (factor exógeno)	92
4.1.9.	Síntomas	93
4.1.9.1.	Duración de síntomas	93
4.1.9.2.	Presencia de síntomas generales	93
4.1.9.3.	Síntomas de alarma.....	95
4.1.9.3.1.	Pérdida de peso	95
4.1.9.3.2.	Masa palpable	95
4.1.9.3.3.	Anemia	96
4.1.9.3.4.	Sangrado-melena	96
4.1.9.3.5.	Sangrado-hematemesis.....	97
4.1.9.3.6.	Disfagia	97
4.1.9.3.7.	Obstrucción-emesis.....	98
4.1.9.4.	Otros síntomas no directamente relacionados.....	98
4.1.10.	Parámetros analíticos.....	99
4.1.10.1.	Hemoglobina.....	99

4.1.10.2.	Leucocitos-linfocitos	100
4.1.10.3.	Colesterol HDL y LDL	101
4.1.10.4.	Proteinemia.....	102
4.1.10.5.	Marcadores tumorales.....	102
4.1.10.6.	Ferritina	105
4.1.10.7.	Hierro sérico	105
4.1.10.8.	Índice de Saturación de Transferrina	106
4.2.	Líneas de correlación establecidas como hipótesis de trabajo de investigación	106
4.2.1.	1ª Línea: Correlación T clínico con T histológico.....	106
4.2.1.1.	Correlación y análisis estadístico.....	107
4.2.1.2.	Otras asociaciones	108
4.2.2.	2ª Línea: Correlación N clínico con N histológico	109
4.2.2.1.	Correlación N° ganglios + en TC frente a N° ganglios histológicos.....	109
4.2.2.2.	Otras asociaciones	110
4.2.3.	3ª Línea: Correlación entre histología y localización tumoral	111
4.2.4.	4ª Línea: Correlación entre histología y tamaño tumoral	112
4.2.4.1.	Diagnóstico Histológico	113
4.2.4.2.	Tipo Histológico	114
5.	DISCUSIÓN.....	117
5.1.	Epidemiología. Características epidemiológicas en la población jienense	119
5.1.1.	Sexo y Edad	119
5.1.2.	Localización	120
5.1.3.	Tamaño.....	121
5.1.4.	Factores genéticos.....	123
5.1.5.	Comorbilidad	127
5.1.6.	Fármacos	129
5.1.7.	Factores de riesgo	130
5.1.8.	Síntomas	133
5.1.9.	Parámetros analíticos.....	135
5.2.	Diagnóstico radiológico	140

5.2.1.	Estudio de Extensión	140
5.2.2.	Estadios clínicos por TC	141
5.3.	Factores pronósticos y predictivos	147
5.3.1.	Factores pronósticos asociados al tumor. “Otras asociaciones” (2ª Línea)	148
5.3.1.1.	Correlación T histológico vs N histológico (Estadio Patológico)	148
5.3.1.2.	Correlación N histológico y marcadores tumorales.....	150
5.3.2.	3ª Línea de Investigación	151
5.3.3.	4ª Línea de Investigación	153
5.4.	Limitaciones del estudio	154
5.5.	Aplicabilidad clínica	155
6.	CONCLUSIONES	157
7.	BIBLIOGRAFÍA	161
ANEXO 1 - GALERÍA DE IMÁGENES TCMD CON CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA.....		199
ANEXO 2 - Abreviaturas		241
ANEXO 3 - Lista de Figuras.....		247
ANEXO 4 - Lista de Tablas.....		253

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Epidemiología:

1.1.1. Generalidades:

El cáncer gástrico es una enfermedad virulenta que representa una importante causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo (Alberts, 2003; Wu, 2014). Existe una gran variación geográfica en la incidencia de cáncer gástrico, con la incidencia y la mortalidad especialmente elevadas en Japón, China, Corea, Chile y Costa Rica (Alexander, 1997).

La incidencia y mortalidad se han reducido de manera considerable a nivel mundial a lo largo de los últimos 50 años. Las causas que pudieran explicar esta reducción en su incidencia, así como en su impacto sobre la mortalidad, no han sido explicadas de manera coherente por los epidemiólogos. Se debe, probablemente, a una prevención debida a cambios en los factores medioambientales y cambios dietéticos (Karpeh, 1993; Parkin, 1997).

La distribución por raza, sexo y edad también es característica: la incidencia global estandarizada por edad del cáncer gástrico para hombres es aproximadamente 2,2 veces mayor respecto a mujeres desde 1990. Los varones presentan márgenes mayores en todas las regiones, con un ratio que abarca 1,8:1 en África y 2,5:1 en Reino Unido e Irlanda. En general, el ratio es cercano a 1,0 en grupos de edad entre 40-50 años, y más elevado en edades avanzadas, siendo significativamente superior entre la raza negra y los grupos socioeconómicos inferiores, así como en los países en desarrollo (Parkin, 1997; Nomura, 1996). También es más frecuente encontrar ratios elevados hacia los varones en el tipo histológico intestinal respecto a los de tipo difuso. Para los adenocarcinomas de cardias, los hombres se ven afectados 5 veces más que las mujeres

y la raza blanca el doble que la negra. En EEUU, al contrario de lo que ocurre con el adenocarcinoma esofágico, cuya incidencia continuó aumentando, las tasas de adenocarcinoma gástrico se estabilizaron a partir del 1988 (Kubo, 2002). Para los tumores de cardias no se ha observado aumento entre las personas jóvenes ni efecto del grupo de nacimiento, mostrando por ello diferencias epidemiológicas; además, la incidencia de adenocarcinoma de esófago y de cardias es relativamente alta en las clases más acomodadas (Powell, 1990).

1.1.2. Tendencias Demográficas:

Incidencia estimada de Cáncer Gástrico, Mortalidad y Prevalencia Mundial:

A modo de perspectiva global mundial en el año 2012, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimaron casi un millón de nuevos casos de cáncer de estómago (952.000 casos, 6,8% del total), lo que representa el 5º cáncer más común en el mundo, después de los cánceres de pulmón, mama, colon y recto y de próstata. Esto representa un cambio sustancial desde las primeras estimaciones en 1975, cuando el cáncer de estómago fue la neoplasia más común.

El cáncer de estómago es la 3ª causa de muerte por cáncer en ambos sexos en todo el mundo (723.000 muertes, 8,8% del total). La tasa de mortalidad más alta se estima que está en Asia Oriental (24 por 100.000 en hombres, 9,8 por 100.000 en mujeres), la más baja en América del Norte (2,8 y 1,5, respectivamente). Las altas tasas de mortalidad también están presentes en ambos sexos en Europa Central y Oriental, y en América Central y del Sur. La tasa global de mortalidad en descenso ha sido reflejada en el análisis GLOBOCAN 2012, según la OMS, a través de la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC); lo representamos en la siguiente tabla y 4 figuras (extraídas de: [Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012](http://globocon.iarc.fr/Globocan2012-home-iarc/online%20analysis/incidence/mortality) disponible en URL: [http://globocon.iarc.fr/Globocan2012-home-iarc/online analysis/incidence/mortality](http://globocon.iarc.fr/Globocan2012-home-iarc/online%20analysis/incidence/mortality)).

Tabla 1.1 Incidencia mundial estimada, mortalidad y prevalencia en 2012

(<http://globocan.iarc.fr/Globocan2012>)

	Hombre			Mujer			Ambos sexos		
	Casos	Muertes	Prev*	Casos	Muertes	Prev*	Casos	Muertes	Prev*
Mundial	631	496	1031	320	254	509	952	723	1538
Regiones más desarrolladas	175	107	372	99	68	193	275	175	565
Regiones menos desarrolladas	456	362	659	221	186	315	677	548	974

*Proporciones por 100.000 habitantes *Prevención a 5 años en población adulta.*

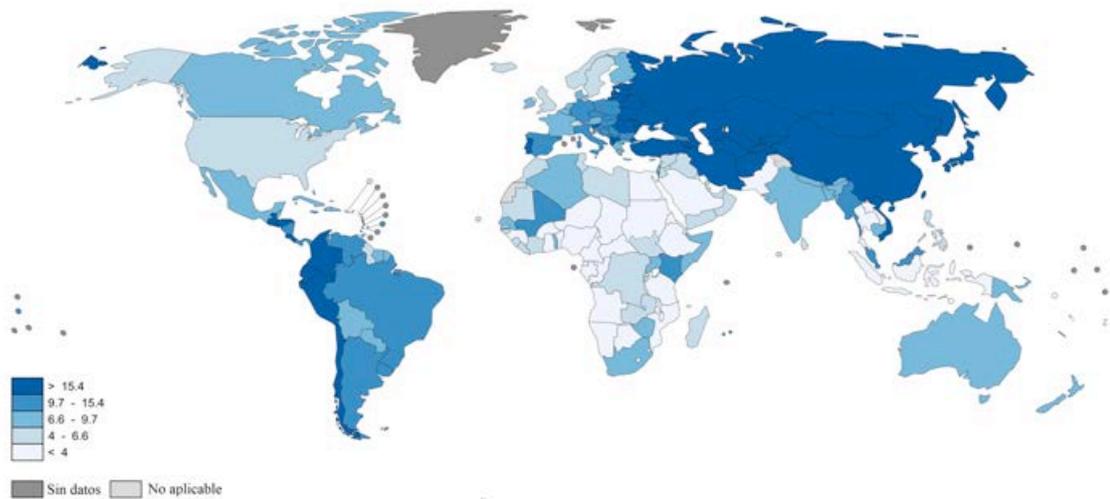


Figura 1.1.- Incidencia estimada de Cáncer Gástrico en varones en el año 2012

(expresada en tasa estandarizada por edad en proporciones por 100,000)

(<http://globocan.iarc.fr/Globocan2012>)

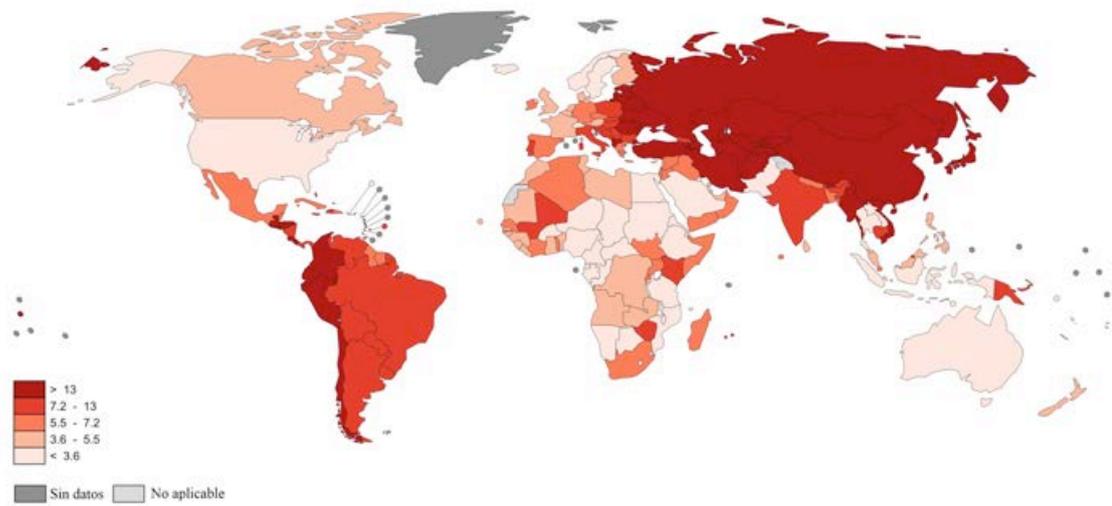


Figura 1. 2.- Incidencia estimada de Mortalidad por Cáncer Gástrico en varones en el año 2012 (en forma de tasas estandarizadas por edad por 100,000)

<http://globocan.iarc.fr/Globocan2012>

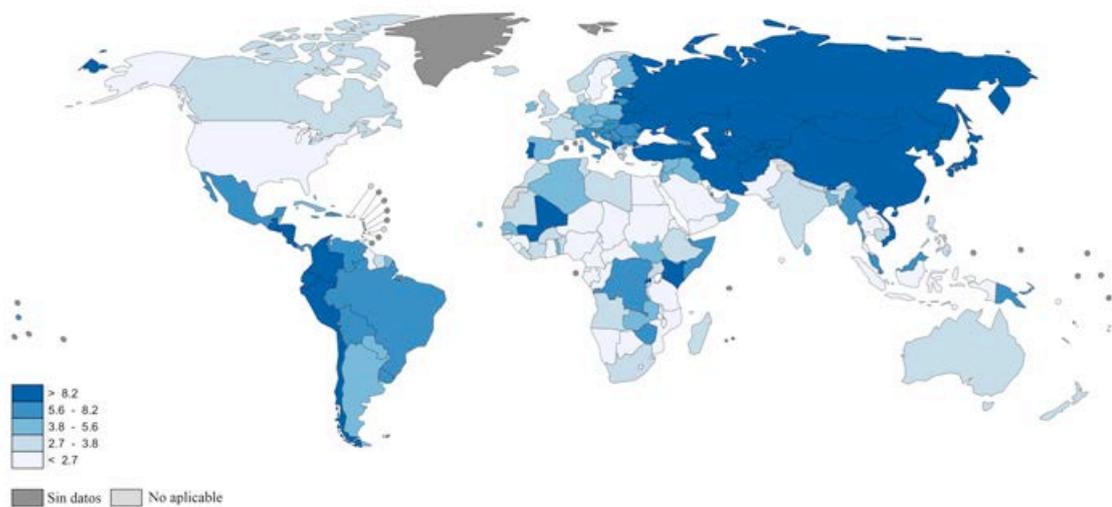


Figura 1.3.- Incidencia estimada de Cáncer Gástrico en mujeres en el año 2012 (tasas estandarizadas por edad por 100,000)

<http://globocan.iarc.fr/Globocan2012>

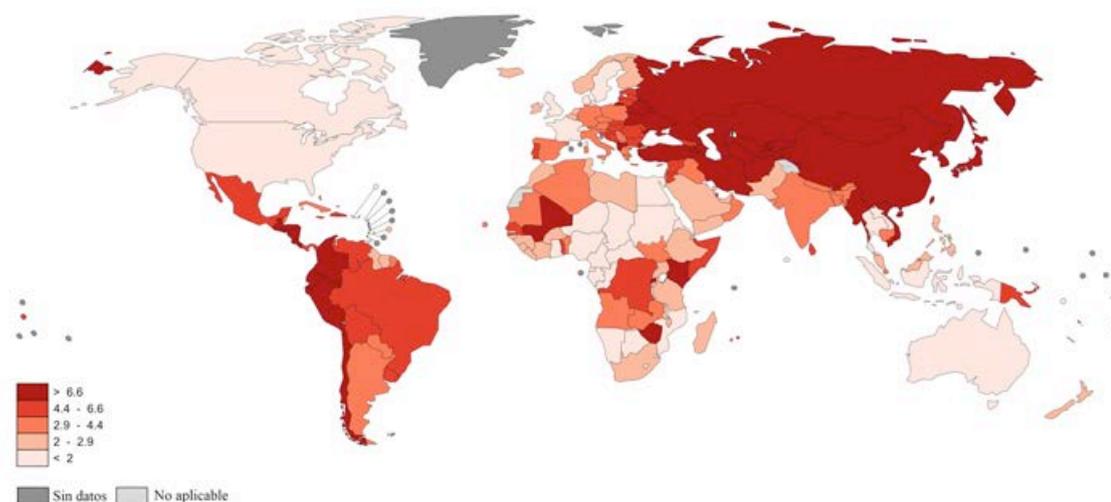


Figura 1.4.- Incidencia estimada de Mortalidad por Cáncer Gástrico en mujeres en el año 2012 (tasas estandarizadas por edad por 100,000)

<http://globocan.iarc.fr/Globocan2012>

El Cáncer en España: Actualización en el Año 2014:

Según la más reciente información recogida a través de las publicaciones realizadas por dos autores: en el año 2014, Ferlay, y en el año 2013, Bray, a través de la IARC, analizamos los distintos parámetros epidemiológicos y, gráficamente, en las Tablas 2 a 5.

(Información extraída a partir de <http://www.iarc.fr/en/publications/list/sp/spub.php>).

- Los **cánceres más frecuentes** en España en 2012 han sido reflejados en la Tabla 2, según número total de casos (orden decreciente).

Tabla 1.2 Cinco localizaciones de cánceres más frecuentes en España 2012

<http://www.iarc.fr/en/publications>

	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Ambos sexos</i>
1º	<i>Próstata</i>	<i>Mama</i>	<i>Colorrectal</i>
2º	<i>Pulmón</i>	<i>Colorrectal</i>	<i>Próstata</i>
3º	<i>Colorrectal</i>	<i>Cuerpo de Útero</i>	<i>Pulmón</i>
4º	<i>Vejiga</i>	<i>Pulmón</i>	<i>Mama</i>
5º	<i>Estómago</i>	<i>Ovario</i>	<i>Vejiga</i>

- La Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en España 2012 por sexos en los tumores más frecuentes se desarrollan como prosigue:

1) Ambos sexos: el cáncer con una mayor incidencia es el colorrectal (15%), y el que produce más alta mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%). El cáncer gástrico ocupa el 6º lugar. Los datos para los tumores más frecuentes se recogen en la Tabla 3 (recoge la incidencia y mortalidad para todas las edades; prevalencia a los 5 años sólo en población adulta; proporciones por 100.000)

Tabla 1.3 Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años, en ambos sexos, en los tumores más frecuentes

(<http://www.iarc.fr/en/publications>)

<i>Cáncer</i>	<i>Incidencia</i>		<i>Mortalidad</i>		<i>Prevalencia a 5 años</i>	
	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Colorrectal</i>	32240	15,0	14700	14,3	89705	15,4
<i>Próstata</i>	27853	12,9	5481	5,3	102559	17,6
<i>Mama</i>	25215	11,7	6075	5,9	104210	17,9
<i>Vejiga</i>	13789	6,4	5007	4,9	47225	8,1
<i>Estómago</i>	7810	3,6	5389	5,2	12611	2,2

2) Hombres: la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%), y la prevalencia a los 5 años mayor para el cáncer de próstata (31,4%). Los datos reflejados en la Tabla 4 para los tumores son los siguientes.

Tabla 1.4 Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en hombres, en orden decreciente, en los 5 tumores más frecuentes

(<http://www.iarc.fr/en/publications>)

<i>HOMBRES</i>	<i>Incidencia</i>		<i>Mortalidad</i>		<i>Prevalencia a 5 años</i>	
<i>Cáncer</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Próstata</i>	27853	21,7	5481	8,6	102559	31,4
<i>Pulmón</i>	21780	16,9	17430	27,4	22768	7,0
<i>Colorrectal</i>	19261	15,0	8742	13,7	53691	16,4
<i>Estómago</i>	4866	3,8	3335	5,2	7913	2,4

3) Mujeres: la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%). Los datos para los 8 tumores más frecuentes son los siguientes, ordenados en orden decreciente.

Tabla 1.5 Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en mujeres, en orden decreciente, en los 5 tumores más frecuentes

(<http://www.iarc.fr/en/publications>)

<i>MUJERES</i>	<i>Incidencia</i>		<i>Mortalidad</i>		<i>Prevalencia a 5 años</i>	
<i>Cáncer</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Mama</i>	25215	29	6075	15,5	104210	40,8
<i>Colorrectal</i>	12979	14,9	5958	15,2	36014	14,1
<i>Cuerpo Útero</i>	2511	5,9	6075	15,5	104210	40,8
<i>Pulmón</i>	4935	5,7	3688	9,4	5380	2,1
<i>Ovario</i>	3236	3,7	1878	4,8	7925	3,1
<i>Páncreas</i>	3032	3,5	2717	6,9	1588	0,6
<i>Estómago</i>	2944	3,4	2054	5,2	4698	1,8

El Cáncer en Andalucía:**Tumores localizados en Estómago:**

La incidencia en la provincia de Jaén entre el 2009 y 2011 según el Registro de Cáncer de Andalucía, junto con otros parámetros epidemiológicos expuestos en las Tablas 6 a 12, fueron facilitados por la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social en Jaén, que dispone de dirección propia en Internet:

[www.juntadeandalucia.es/LaJunta/Salud/Estructura orgánica/Comisiones Técnicas Provinciales del Registro del Cáncer de Andalucía/Delegaciones Territoriales](http://www.juntadeandalucia.es/LaJunta/Salud/EstructuraOrgánica/ComisionesTécnicasProvincialesdelRegistrodelCáncerdeAndalucía/DelegacionesTerritoriales)

Tabla 1.6 Incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén. Período 2009-2011 (Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>Total</i>
INVASIVOS	84	91	85	260
IN SITU	2	1	2	5
Total	86	92	87	265

En dicho período de tiempo presentamos la estimación por sexos en la Tabla 7.

Tabla 1.7 Estimación por sexos de la incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén. Período 2009-2011

(Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

	<i>Hombres</i>			<i>Mujeres</i>		
	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>
INVASIVOS	53	61	57	31	30	28
IN SITU	2	0	1	0	1	1
Total Casos	55	61	58	31	31	29

En cuanto a la distribución por sexos, se representa mediante la siguiente tabla.

Tabla 1.8 Incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén, por sexos, en el período 2009-2011

(Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

<i>Año</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
2009	63,10%	36,90%
2010	67,03%	32,97%
2011	67,06%	32,94%
Media	65,77%	34,23%

Representamos gráficamente el diagnóstico por tipos histológicos mediante la siguiente tabla.

Tabla 1.9 Diagnóstico por tipos histológicos en la provincia de Jaén

(Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

<i>Código CIE-0</i>	<i>Nº casos</i>	<i>%</i>	<i>Diagnóstico Histológico</i>
M81403	95	36,54	<i>Adenocarcinoma</i>
M81443	61	23,46	<i>Adenocarcinoma tipo intestinal</i>
M81453	30	11,54	<i>Carcinoma tipo difuso</i>
M84903	27	10,38	<i>Carcinoma células anillo sello</i>
M80003	25	9,62	<i>Neoplasia maligna</i>

A continuación, expresamos la localización más frecuente en la Tabla 1.10.

Tabla 1.10 Clasificación según localización más frecuente en la provincia de Jaén (Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

<i>Localización más frecuente</i>	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Total</i>	
	<i>Nº casos</i>	<i>%</i>	<i>Nº casos</i>	<i>%</i>	<i>Nº casos</i>	<i>%</i>
C 16.0 Cardias	17	9,94	1	1,12	18	6,92
C16.1 Fondo del estómago	6	3,51	3	3,37	9	3,46
C16.2 Cuerpo del estómago	19	11,11	10	12,24	29	11,15
C16.3 Antro gástrico	25	14,6	28	31,46	53	20,38
C16.4 Píloro	1	0,58	1	1,12	2	0,77
C16.5 Curvatura menor	3	1,75	4	4,49	7	2,69
C16.6 Curvatura mayor	2	1,17	1	1,12	3	1,15
C16.8 Sitios contiguos del estómago	2	1,17	2	2,25	4	1,54
C16.9 Estómago	96	56,14	39	43,82	135	51,92

Y la mayor incidencia por tramos de edad correspondió a pacientes entre 71-80 años, de la forma en que se representa a continuación.

Tabla 1.11 Clasificación según Incidencia por tramos de edad

(Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

<i>Edad</i>	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Total</i>	
<i>< 50 años</i>	7	4,09	9	10,11	16	6,15
<i>De 51 a 60</i>	22	12,87	4	4,49	26	10,
<i>De 61 a 70</i>	41	23,98	18	20,22	59	22,69
<i>De 71 a 80</i>	58	33,92	38	42,70	96	36,92
<i>De 81 a 90</i>	41	23,98	19	21,35	60	23,08
<i>Más de 90</i>	2	1,17	1	1,12	3	1,15
<i>Total</i>	171	100	89	100	260	100

1.1.3. Supervivencia:

Según el Registro de Cáncer de Andalucía (RCA) facilitado por la Delegación Territorial de Igualdad Salud y Política Social en Jaén, la condición para registrar un caso en el RCA es la de residir en Andalucía y haber sido diagnosticado por primera vez de un cáncer con posterioridad a 2007.

Además de la residencia y la fecha de diagnóstico, para la inclusión de un caso en el RCA se utilizan criterios de topografía, morfología y base de diagnóstico y tratamiento.

Se analiza la supervivencia observada a los 5 años desde la fecha del diagnóstico del tumor (Tabla 12). La revisión de la fecha del fallecimiento se ha llevado a cabo tras consulta al INDEF (Índice Nacional de Defunciones) de todos los casos registrados: los del año 2008 se revisaron en noviembre de 2014 y los del año 2009 en febrero de 2015.

Tabla 1.12 Supervivencia según localización topográfica

(Cortesía de la Delegación Territorial de Igualdad, Salud y Política Social de Jaén)

<i>Localización Topográfica</i>	<i>Total Jaén</i>		<i>Casos</i>		<i>Supervivencia</i>	
	<i>Casos</i>	<i>Supervivencia (%)</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>
2009						
<i>Colorrectal</i>	394	49,5	249	145	46,19	55,18
<i>Vejiga</i>	191	52,98	124	37	51,61	59,26
<i>Estómago</i>	85	21,18	54	21	20,37	22,58
<i>Laringe</i>	47	59,58	44	3	59,09	66,67
<i>Pulmón</i>	211	15,17	185	26	14,59	19,23

El análisis de la *supervivencia observada* a los cinco años del diagnóstico inicial del tumor es un indicador útil para la gestión de los casos. Así en la supervivencia influyen el tipo morfológico, las variables ligadas al diagnóstico del tumor y el tratamiento recibido. La supervivencia observada es válida para la comparación provincial, asumiendo que la población de base posee el mismo riesgo de morir por otras causas diferentes al cáncer en cada tramo de edad.

La mayor parte de la disminución en la mortalidad por cáncer gástrico se ha debido a una disminución en la incidencia.

Para el cáncer gástrico la supervivencia a los 5 años ha ido aumentando lentamente en los últimos 40 años. Sin embargo, las tasas de supervivencia relativa a 5 años en Estados Unidos siguen siendo inferiores al 20%.

Los tumores localizados en el cardias tienen un pronóstico mucho peor que los del antro pilórico, con menor supervivencia a los 5 años y mayor mortalidad operatoria.

En Japón, donde los programas de screening masivo son habituales, las tasas de mortalidad por cáncer gástrico en varones han caído a menos de la mitad desde principio de los setenta. Un estudio americano demostró que los cánceres gástricos en personas de origen asiático tenían mejor pronóstico que en los no asiáticos, lo que sugiere que el pronóstico también puede verse afectado por factores relacionados con el huésped (Theuer, 2000).

Se considera cáncer gástrico avanzado a aquél que se diagnostica como enfermedad irresecable, ya sea porque es localmente avanzada (30% de los casos al momento del diagnóstico) o por la presentación como enfermedad metastásica (otro 30%). También se incluyen en esta definición los casos de recaída después de la cirugía (Rivera, 2007). Así, en general, aproximadamente el 84% de los pacientes con cáncer gástrico presentan una enfermedad avanzada.

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico es muy baja, tanto en los países industrializados como en los que están en vías de desarrollo, ya que se diagnostica en etapas avanzadas.

Las variaciones geográficas en las tasas de incidencia de este tumor, las tendencias temporales decrecientes y las variaciones del riesgo en las poblaciones que emigran sugieren que existen factores ambientales que intervienen en la carcinogénesis gástrica.

1.1.4. Estudios étnicos y migratorios:

Hay diferencias importantes en la incidencia entre diferentes grupos étnicos dentro de la misma región. También se ha observado diferencia en la incidencia y mortalidad entre norte y sur de varios países, mientras que en las latitudes geográficas del norte tienen más mortalidad que en las del sur. Éste gradiente es particularmente evidente en el hemisferio norte (Wynder, 1963; Correa, 1982; Wong, 1998), mientras que en el hemisferio sur el riesgo de mortalidad tiende a ser más alto en las zonas localizadas más al sur (Correa, 1970; Cuello, 1976).

En Japón, la mayor mortalidad e incidencia se localizan en el norte. En el Reino Unido, los niveles más bajos se sitúan en el sur y este y los más altos en el norte y oeste, particularmente en el noroeste de Gales (OPCS, 1994). En China, la incidencia y mortalidad varía según las provincias (generalmente más alta en el norte) (Wong, 1988; Chen 1990).

La migración, en particular internacional, puede conducir a un cambio en el riesgo, mientras que la inmigración, especialmente la 2ª y 3ª generación, adopta el estilo de vida y secundariamente los modelos de afectación local de la enfermedad.

Al respecto se han realizado estudios (podemos citar la población japonesa emigrada a Hawaii y a EEUU) que registraron una incidencia menor ([Haenszel 1968](#); [Haenszel, 1972](#)).

1.1.5. Cambio en el patrón histológico:

Los tipos histológicos descritos por Lauren ([Lauren, 1965](#)) describe 2 entidades biológicas diferentes en epidemiología, etiología, patogénesis y comportamiento.

- El **tipo intestinal** es más común en varones y en grupos de mayor edad; es más prevalente en áreas de alto riesgo y ligado a factores ambientales.
- El **tipo difuso o infiltrativo** es igualmente frecuente en ambos sexos, es más común en jóvenes y presenta peor pronóstico que el intestinal.

A nivel mundial se constata una disminución en la incidencia del tipo intestinal en las últimas décadas, coincidiendo con la disminución de la incidencia global. En contra, el tipo difuso ha sido más gradual, de hecho representa aproximadamente el 30% del total en algunas series ([Ikeda, 1995](#)).

A pesar de la disminución global de incidencia de cáncer gástrico, ha habido un aumento de la incidencia de cáncer de cardias ([Dupont, 1978](#); [Kampchöer, 1989](#); [Powell, 1990](#)). Por tanto, ha disminuido la incidencia global de cánceres distales y se ha propuesto el carcinoma de cardias como una entidad diferente al resto de carcinomas gástricos.

Los tumores proximales comparten características demográficas y patológicas con el adenocarcinoma esofágico asociado a esófago de Barret:

- Es más frecuente que ocurra en hombres, paralelamente al aumento de incidencia en varones de carcinoma de esófago distal.

- No se asocian con severas formas de gastritis que cursan con atrofia o metaplasia intestinal.
- Intentan ser más agresivos que aquellos que se originan en localizaciones distales.
- Se asocian con más intensidad a factores ambientales o químicos (alcohol, tabaco), a diferencia de carcinomas distales (Kalish,1984).

1.1.6. Factores de Riesgo y Factores Protectores:

En el origen del cáncer gástrico pueden influir numerosos factores de riesgo (DeVita, 2000).

1.1.6.1. Factores medioambientales:

- Se postula el *hábito tabáquico y trabajadores con contacto con carbón y estaño* (Raj, 2003; Straif, 1999; Jenkins, 2013; Pang, 1996). El tabaco se considera una sustancia cancerígena capaz de producir cáncer de estómago; varios trabajos así lo demuestran (Kueller, 1991).

- *Virus Epstein-Barr*: tiene distintas características clínicopatológicas, como predominancia masculina, preferente afectación cardial o por muñón postquirúrgico, infiltración linfocítica, bajo número de metástasis ganglionares, quizás un pronóstico más favorable e histología difusa no en todos los casos (Chang, 2006; Sakuma, 2004; Kusano, 2006; Murphy, 2009; van Beek, 2004; Wu, 2000; Lee, 2009).

- *Alcohol*: es un factor controvertido, no ha sido demostrado (Barstad, 2005); un estudio europeo demostró que la ingesta de una copa diaria puede ser factor protector (Barstad, 2005), mientras que a altas dosis podría provocar el efecto contrario (Elizalde, 2012).

- *Nivel socioeconómico*: se ha observado que los tumores de la unión gastroesofágica y del estómago proximal aparecen con mayor frecuencia en las clases sociales altas (Powell,1990), mientras que los tumores distales se asocian a clases sociales más bajas (Haenszel, 1958; Wynder, 1963; Berndt, 1968; Barker,1990).

1.1.6.2. Factores dietéticos:

Se han asociado la dieta rica en **nitratos** (Tricker, 1997; You, 1996; Jakszyn, 2006), en **sal**, alimentos **ahumados** y el **bajo consumo** de alimentos ricos en **antioxidantes** (frutas y verduras) (Tsugane, 2007; Lunet, 2007; Liu, 2008; Riboli, 2003; Larsson, 2006; La Vecchia, 1987). El uso de refrigeración de los alimentos ha tenido estrecha relación con la disminución del cáncer gástrico en países desarrollados, probablemente afectando los factores dietéticos antes mencionados.

Algunos elementos **aromáticos y policíclicos** se consideran también elementos carcinogénicos, y la falta de refrigeración tendría que ver con procesos de fermentación. Esto explica el declive de la incidencia del cáncer gástrico en países desarrollados donde se conservan mejor los alimentos refrigerados. Existen varios metaanálisis recientes al respecto, que sugieren asociación entre alimentos en **escabeche** (Ren, 2012; Islami, 2009; Kim, 2010) y algún estudio prospectivo de ingesta de **carne** y mayor riesgo de cáncer esofagogástrico (Cross, 2011).

1.1.6.3. Factores dependientes del huésped:

1.1.6.3.1. Grupo sanguíneo:

El papel genético fue sugerido en un estudio que relacionaba grupos sanguíneos y gastritis crónica (Langman, 1988). Los individuos con grupo A presentan un 20% mayor de probabilidad de cáncer que el resto de grupos (Hoskins, 1965; Aird, 1953; Edgren, 2010). También mostraron un similar incremento en anemia perniciosa. Algunos estudios sugieren que está particularmente asociado al subtipo difuso (Langman, 1988). Es posible que las asociaciones más que por los antígenos de grupos sanguíneos sean por genes estrechamente asociados a ellos.

1.1.6.3.2. Predisposición familiar:

- *Cánceres gástricos difusos hereditarios:*

Aunque la mayoría de cánceres gástricos son esporádicos, existe predisposición familiar hasta en el 10% de casos. El verdadero cáncer gástrico hereditario ocurre en un 1-3% y abarca 3 síndromes mayores resumidos en la Tabla 13: cáncer hereditario difuso, adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago, y cáncer gástrico

familiar intestinal. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es alto en estas familias, pero sólo el primero es genéticamente explicable (Oliveira, 2015).

Tabla 1.13 Síndromes familiares de Cáncer Gástrico

<i>Síndromes familiares de Cáncer Gástrico</i>	<i>Alteración genética</i>
Cáncer Hereditario Gástrico Difuso	Mutación/delección gen CDH 1 Una línea germinal truncando mutación en CTTNA 1
Adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal de estómago	No hay mutaciones heredadas demostradas hasta ahora
Cáncer gástrico familiar intestinal	No hay mutaciones heredadas demostradas hasta ahora

Tabla elaborada en base a Oliveira, 2015

A. Cáncer Hereditario Gástrico Difuso:

Presenta herencia autosómica dominante con alta penetrancia. El riesgo acumulativo para cáncer gástrico a la edad de 80 años para portadores de la mutación CDH1 es mayor del 80% (Fitzgerald, 2010). Los pacientes afectados generalmente son diagnosticados a una edad precoz (media: 38 años). El riesgo en individuos asintomáticos portadores de la mutación es tan alto que justifica la gastrectomía profiláctica, aunque la edad de realización del procedimiento no ha sido aún establecida.

Las mujeres de familias afectadas también sufren mayor riesgo de cáncer de mama, principalmente lobular. El riesgo acumulativo a la edad de 80 años es del 60%, y el incremento del riesgo relativo empieza precozmente (antes de 30 años). Por tanto, deben ser aconsejadas iniciar screening de mama a la edad de 30 años.

B. Adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal de estómago:

Fue inicialmente identificado en el 2012, y caracterizado por la transmisión autosómica dominante de pólipos fúndicos (incluyendo lesiones displásicas y adenocarcinoma de tipo intestinal, o ambos). No se asocia a poliposis duodenal o colorrectal ni a otros síndromes hereditarios gastrointestinales (Worthley, 2012; Yanaru-Fujisawa, 2012). Se caracteriza por penetrancia incompleta. La causa genética no está aún identificada.

C. Cáncer gástrico familiar intestinal:

Debería ser considerado un diagnóstico potencial cuando los informes histológicos concluyen cáncer gástrico tipo intestinal dentro de familias sin poliposis gástrica. Un patrón de herencia autosómica dominante se ha detectado en tales familias (Caldas, 1999). La causa es desconocida (Corso, 2013).

- Otros síndromes hereditarios:

Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis), poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen supresor tumoral p53), síndrome Peutz- Jeghers, poliposis juvenil, síndrome hereditario de cáncer de ovario y mama (BRCA-2), y síndrome de Cowden, como causas bastante raras de cáncer gástrico.

- Otras asociaciones:

- En algunas familias aparece agregación familiar de cánceres gástricos sin identificar claro síndrome hereditario:

* Casos de agrupamiento familiar de infección por H. pylori (Brenner, 2000).

* Predisposición genética a gastritis crónica atrófica, con transmisión mendeliana autosómica recesiva con penetrancia variable dependiente de la edad y del estado de gastritis crónica atrófica de la madre del individuo (Bonney, 1986).

- Polimorfismos genéticos asociados con cáncer gástrico:

* Interleukina IL-1B e interferón gamma, asociados a infección por H. Pylori (El-Omar, 2000; Figueiredo, 2002; Thye, 2003).

* MTHF (metiltetrahidrofolato reductasa): ha sido relacionada en países asiáticos (Zintzaras, 2006).

- Pólipos gástricos: son típicamente y accidentalmente encontrados; su descubrimiento puede ser importante por el potencial maligno de algunos de ellos. Así pues, los adenomas representan un riesgo de malignización, siendo este mayor

en los de más de 2 cm de tamaño; pólipos hiperplásicos y fúndicos constituyen un factor controvertido (Elizalde, 2012).

- Gastropatía hipertrófica y síndromes de inmunodeficiencia: tanto el síndrome de Menétrier (Tersmette,1990) como varios síndromes de inmunodeficiencia (Menetrier,1988; Kinlen,1985) se han ligado a cáncer gástrico. Sin embargo la magnitud de la asociación no está aún bien definida.
- Úlcera gástrica: asociación de úlcera gástrica benigna y cáncer probablemente refleja los mismos factores de riesgo (principalmente infección por H. Pylori) (Ihre,1964; Hirohata,1968; Rollag,1984; Lee,1990)
- Anemia perniciosa: secuela de gastritis autoinmune crónica, asociada con aumento de riesgo de cáncer de tipo intestinal (afectación de células parietales de cuerpo) pero con otros factores predisponentes, variando el riesgo según el área geográfica en cuestión. También predispone a tumores carcinoides, lo más probable por aclorhidria prolongada (Harvey, 1985).

1.1.6.3.3. Comorbilidades previas:

- **Obesidad:**

El exceso de peso se asocia a mayor riesgo de cáncer gástrico (a tal respecto se realizó metanálisis, en pacientes con IMC>25 existía mayor riesgo). (Yang 2009; Turati, 2013).

- **Esófago de Barret:**

El riesgo ha sido muy discutido y los resultados son variables. Se sugiere que el reflujo gastroesofágico crónico favorecería por mecanismos reparativos permanentes; luego se agrega la metaplasia intestinal y finalmente el estímulo irritativo persistente, daría lugar a la displasia que progresaría finalmente al cáncer (Rustgi, 2014).

- **Gastritis atrófica y metaplasia intestinal:**

Estos cambios tienen múltiples causas, destacando la infección por H. pylori y la anemia perniciosa.

- **Cirugía gástrica previa:** el riesgo aumenta con el mayor número de años pasado (15-20 años) desde la cirugía, y tras Billroth II mayor que con Billroth I (probablemente por

el reflujo alcalino mayor), así como el intervalo de tiempo es más largo en aparición de cáncer si el motivo primario de la cirugía gástrica fue benigno a diferencia de si el motivo primario fue maligno (Neugut, 1996; Takeno, 2014; Ahn, 2008; Komatsu, 2012; Tersmette, 1990).

- **Antecedente de radioterapia abdominal por otro tumor primario previo:** ha sido descrito en pacientes con linfoma y cáncer testicular (Henderson, 2012; Morton, 2013).

- **Infección por H. pylori:**

De todos los pacientes infectados por H. pylori sólo una minoría evidencian cáncer gástrico (2-5%). La mayoría desarrollan lesiones no neoplásicas. La historia natural de la enfermedad es bastante variable, y aunque todos los pacientes infectados desarrollan gastritis crónica, no todos desarrollan enfermedad clínica. Es necesaria la confluencia de factores ambientales, bacterianos y del huésped para determinar la evolución natural de la infección.

Existen diferentes cepas bacterianas, cada una con diferentes factores de virulencia (factores de adhesión, toxinas, enzimas). Las cepas más virulentas producen una proteína citotóxica asociada al gen A (CagA+; VacA +) que se ha asociado con mayor daño epitelial y una mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias.

En la mayoría de casos la infección comienza en la infancia, hay un largo período de latencia y tres o cuatro décadas después aparece la neoplasia gástrica. Durante este período tiene lugar un prolongado proceso precanceroso representado por una secuencia de eventos: gastritis crónica activa no atrófica, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma invasivo.

Aproximadamente un 50% de los cánceres de tipo intestinal, correlacionando con la literatura, tienen alteraciones en genes propuestos como genes supresores de tumores (TP53, TP73, APC, TFF, entre otros) (Leung, 2006).

Los pacientes con polimorfismo de alto riesgo (ILIB-511/IL-IRN*2) y bacterias virulentas (CagA+/VacAs1) tienen el más alto riesgo de desarrollar cambios histológicos severos en la mucosa gástrica (Peleteiro, 2010).

Estudios epidemiológicos y diversos metaanálisis muestran una fuerte correlación entre la serología positiva para *H. pylori* y la incidencia de cáncer gástrico (Huang, 2003; Uemura, 2001).

Se han propuesto muchas hipótesis para intentar explicar el rol del *H. pylori*, pero el mecanismo exacto permanece aún por descubrir. El riesgo de carcinogénesis resultaría del daño celular producido por la respuesta inflamatoria inducida por cepas virulentas de la bacteria. La respuesta hiperproliferativa epitelial implica también un aumento del recambio celular, que bajo un estímulo inflamatorio permanente proporciona una presión de selección para la aparición de células epiteliales con fenotipo alterado e inicio ulterior de carcinogénesis (Ramírez Ramos, 2008).

Factores Protectores:

- Los **vegetales y las frutas** protegen la mucosa gástrica reduciendo la incidencia del cáncer gástrico; los antioxidantes, ácido ascórbico, el beta caroteno han demostrado su eficacia en la reducción experimental del desarrollo de cáncer (Tuyurs, 1992). Los antioxidantes son un grupo de químicos que pueden destruir los radicales libres y capaces de evitar su formación. Estos nutrientes incluyen la vitamina C, el betacaroteno, la vitamina E, y el mineral selenio. Los estudios que han analizado el empleo de suplementos dietéticos para reducir el riesgo de cáncer de estómago han arrojado resultados diversos hasta el momento. Existe cierta evidencia científica que indica que las combinaciones de suplementos antioxidantes pueden reducir el riesgo de cáncer de estómago en los individuos con pobre nutrición (Praud, 2015; Li, 2014; Williams, 2013). No obstante, se requiere mayor investigación.

- Antibióticos:

Actualmente se están realizando estudios para determinar si el tratamiento con antibióticos para las personas que están crónicamente infectadas con *H. pylori* ayuda a prevenir el cáncer de estómago. Algunos estudios han encontrado que al tratar la infección se podrían prevenir las anomalías precancerosas, aunque se necesita proseguir la investigación al respecto (Zhang, 2015). Aunque no son realmente quimioprevención, los antibióticos pueden ayudar a prevenir que el cáncer gástrico recurra en algunos casos (Pasechnikov, 2014). Grupos de investigadores asiáticos han mostrado que los

antibióticos pueden reducir el riesgo de que el cáncer gástrico regrese en otra parte del estómago en personas que han sido tratadas con resección endoscópica de la mucosa para estadio inicial de cáncer (Uemura 1997, Fukase 2008). En EEUU y países occidentales se detectan con más frecuencia en etapa más avanzada, con lo que no está claro la utilidad de estos resultados.

- Uso regular de AINEs:

Ha sido inversamente asociado el riesgo de adenocarcinoma distal (Epplein, 2009). Se necesitan más investigaciones para definir mejor si existe realmente un vínculo, lo que junto con sus efectos secundarios, provoca que no se recomienden de rutina para reducir el riesgo de cáncer.

- Hormonas reproductivas:

La incidencia es globalmente más baja en mujeres tanto en áreas de bajo como de alto riesgo. Se postula la influencia de las hormonas reproductivas al respecto mediante estudios antes y posterior a postmenopausia (Freedman, 2007; Duell, 2010).

1.2. Prevención del Cáncer Gástrico:

En las últimas décadas se ha detectado una reducción en la mortalidad por cáncer gástrico debida, en gran parte, a la instauración de medidas de prevención no planificadas. Así pues, la introducción de la refrigeración ha permitido disminuir la utilización de conservantes químicos que, junto con medidas sanitarias en la vivienda y el tratamiento erradicador, han conseguido una disminución en la prevalencia de la infección por *H. pylori*. Dichas medidas de prevención primaria así como secundaria siguen en estudio y las resumimos a continuación.

Las medidas de **prevención primaria** son el conjunto de actividades sanitarias orientadas a evitar la aparición de una enfermedad mediante el control de los agentes causales y factores de riesgo. El objetivo es disminuir la incidencia de la enfermedad. La prevención primaria en el cáncer gástrico comprende diferentes aspectos relacionados con la dieta, el estilo de vida, la obesidad, el consumo de tabaco, la

infección por *H. pylori* y el uso de AINEs (Buiatti, 1990; Blot, 1993; Plummer, 2007; Wong, 2004).

Las medidas de **prevención secundaria** son aquellas orientadas a detener o retardar la progresión de una enfermedad, ya presente en un individuo. Su objetivo es disminuir la prevalencia identificando poblaciones de alto riesgo y llevando a cabo intervenciones para prevenir el desarrollo del problema de salud, en nuestro caso el cáncer gástrico. En determinadas poblaciones de alto riesgo (como Japón), las medidas de prevención secundaria asociadas a programas de screening se han institucionalizado. En la actualidad no existen indicaciones de cribado en la población general ni se ha objetivado una disminución en la mortalidad mediante revisiones endoscópicas periódicas. Los datos que sugieren la necesidad de realizar estrategias de prevención secundaria en individuos con alto riesgo de cáncer gástrico son aquellos con historia de atrofia gástrica severa o metaplasia intestinal, úlcera péptica y cáncer gástrico precoz (Uemura, 1997; Fukase, 2008).

1.3. Patología y biología:

1.3.1. Consideraciones anatómicas:

Las neoplasias malignas se pueden clasificar por: su estirpe histológica, su apariencia macroscópica, su localización y su estadio.

A. Aspecto macroscópico:

La mayoría de los adenocarcinomas gástricos se presentan en los países occidentales como tumores avanzados. La primera **clasificación macroscópica** establecida por **Borrmann** para los mismos señala cuatro tipos en función de la apariencia macroscópica (Fig 5). Así, los tumores **tipo I** son polipoides, los **tipo II** son lesiones ulceradas de bordes sobreelevados, los **tipo III** infiltran la pared gástrica, los **tipo IV** son difusamente infiltrantes y corresponden a la fibrosis tumoral difusa de la pared gástrica o “linitis plástica”, y los **tipo V** inclasificables. Esta clasificación es sencilla aunque tiene la desventaja de que no aporta una información pronóstica fiable, por lo que su interés es fundamentalmente histórico.

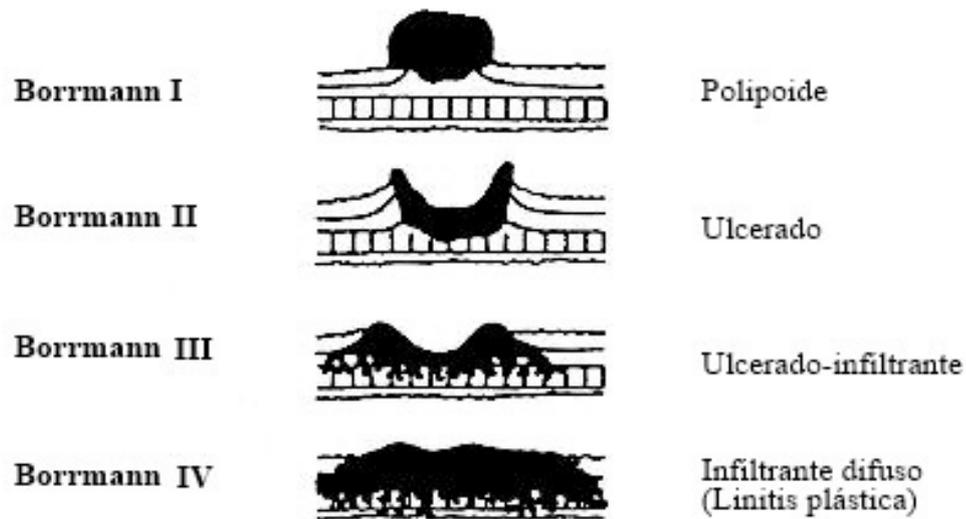


Figura 1.5.- Clasificación de Borrmann basada en el aspecto tumoral (disponible en: [Gastric Cancer. 2011 Jun; 14\(2\):101-12. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English Edition, Japanese Cancer Gastric Association](#))

En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica estableció el concepto de cáncer gástrico precoz el cual se limita a la mucosa y submucosa gástrica (estadios pT1), pudiendo o no haber compromiso ganglionar metastático. En países occidentales (Everett, 1997), su incidencia se encuentra en torno al 15-20% de los casos, siendo más frecuente en series japonesas. Al cáncer precoz se le reconocen tres tipos gráficamente resumidos en la Figura 6. Dichos tipos son:

Tipo I, lesión protruida o polipoide.

Tipo II, superficial subdividido en IIa o elevado; IIb o plano y IIc o deprimido.

Tipo III, excavado; esencialmente en una úlcera de profundidad variada.

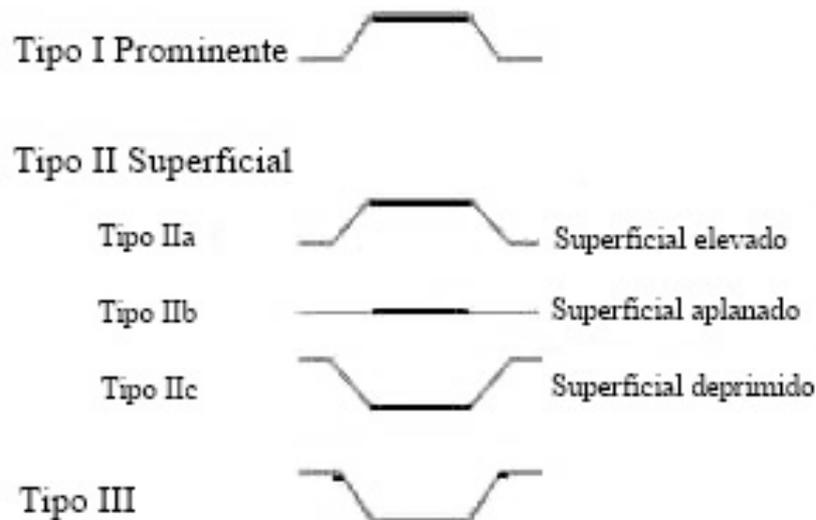


Figura 1.6.- Clasificación de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología Endoscópica
(en: [Gastric Cancer. 2011 Jun; 14\(2\):101-12. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English Edition, Japanese Cancer Gastric Association](#))

B. Clasificación según localización:

Desde el punto de vista anatómico, podemos distinguir 2 tipos fundamentalmente de adenocarcinomas gástricos: los tumores de la unión esofagogástrica y los tumores de cuerpo y antro gástricos. Ambas localizaciones presentan características histopatológicas y clínicas diferenciadas.

La incidencia del adenocarcinoma de la unión, como anteriormente comentamos, ha ido en aumento en los últimos años en los países occidentales ([Pohl, 2005](#); [Botterwek, 2000](#)). Siguiendo la clasificación de Siewert ([Siewert, 2005](#)), los adenocarcinomas de la unión pueden clasificarse en tres subtipos:

Tipo I: Adenocarcinoma de esófago distal. Invade la unión gastroesofágica desde arriba.

Tipo II: Adenocarcinoma de cardias.

Tipo III: Adenocarcinoma gástrico subcardial, que invade la unión desde abajo.

Estos tres tipos presentan diferencias importantes desde el punto de vista demográfico, histológico, biológico, pronóstico y terapéutico (Rusch, 2004). La presencia de metaplasia intestinal (esófago de Barret) es muy frecuente en el tipo I, posible en el tipo II pero muy improbable en el tipo III. Desde el punto de vista molecular, en los tipo I hay una mayor frecuencia de mutaciones en TP53 y una mayor expresión del fenotipo CK7+/CK20- (Shen, 2002; Mattioli, 2007).

El drenaje linfático también es distinto en cada uno de los subtipos, lo que puede tener relevancia en la estadificación y el abordaje quirúrgico. La afectación esofágica por adenocarcinomas gástricos suele depender de la afectación de los vasos linfáticos de la submucosa. Los tumores tipo I se asocian a diseminación proximal hacia el mediastino, lo cual hace necesaria la esofagectomía y disección ganglionar torácica. Siewert propuso, además, la esofagectomía transhiatal para tumores tipo II y gastrectomía total ampliada para tumores tipo III (Mattioli, 2007).

Las localizaciones en cuerpo y antro han sido tradicionalmente las más frecuentes y con mayor asociación a la infección por *H. pylori*. La extensión de los tumores de antro y cuerpo gástricos puede afectar, por extensión transmural, a otros segmentos del tubo digestivo (como duodeno, por extensión a través de la capa muscular) y órganos vecinos, tras extenderse a la serosa. Los tumores de curvatura mayor “altos”, es decir hacia el fundus gástrico, tienden a invadir páncreas e hilio esplénico; los más “bajos” pueden invadir colon transversal, mientras que los que asientan próximos a curvatura menor tienden a invadir diafragma o lóbulo hepático izquierdo.

1.3.2. Histopatología:

El adenocarcinoma es el tumor más frecuente del estómago, que representa más del 90% de los casos histológicamente verificables. Otros tipos histológicos incluyen linfomas, GIST, melanoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular o carcinoma de células pequeñas.

La OMS (Fenoglio-Preiser, 2000) reconoce 4 tipos de adenocarcinoma gástrico: tubular (incluyendo la variedad de adenocarcinoma tubular poco diferenciado o

“adenocarcinoma sólido”), papilar, mucinoso y “anillo de sello” (aquel en el que más del 50% del tumor se compone de grupos pequeños de células malignas en anillo de sello, con un pronóstico muy pobre).

Desde el punto de vista etiológico, epidemiológico y pronóstico pueden diferenciarse esencialmente dos formas de adenocarcinoma gástrico, siguiendo la **clasificación de Lauren** (Lauren, 1965). Se establecen 2 tipos: tipo intestinal o tipo difuso, con un pequeño porcentaje de tumores mixtos.

Según la citada clasificación de Lauren, en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas, el adenocarcinoma **de tipo intestinal** representa el 52,8%, el **tipo difuso** el 43,3% y el **tipo mixto** el 3,8% (Morales, 1996).

Tipo intestinal:

Se encuentra en general en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico (forma epidémica), en pacientes de edad mayor (media en torno a 65 años), es más común en la parte más distal del estómago y depende más de factores ambientales. Se caracteriza patológicamente por la tendencia a formar glándulas con células similares a las intestinales, en general son mejor diferenciados, mejor delimitados, más compactos, de formación papilar o tubular, y su diseminación es de preferencia hematológica (Hohenberger, 2003). La infección por *H. pylori* representa un factor de riesgo, habiéndose descrito con claridad lesiones premalignas como la gastritis crónica asociada a *H. pylori* o enfermedad autoinmune, metaplasia intestinal, adenoma, displasia y carcinoma in situ (Lambert, 2004; Vauhkonen, 2006).

Tipo difuso:

Tiene una incidencia algo más constante (forma endémica) y parece estar más determinado por factores individuales. Engloba tumores con células poco cohesionadas, indiferenciadas y que no forman glándulas, por tanto sus límites son poco definidos.

Este tipo de tumores se ve más en **mujeres**, a **edades tempranas**; generalmente de localización más proximal, y se ha relacionado con la infección por *H. pylori* (Hohenberger, 2003); sin embargo, no se relaciona con gastritis atrófica, aclorhidria ni

metaplasia intestinal ([AJCC Cancer Staging Manual, 2002](#)). Su diseminación preferente es **linfática**.

Si bien el tipo difuso se asocia a un peor pronóstico, ninguna clasificación histológica es un factor independiente del estadio TNM, que sigue siendo la herramienta pronóstica más potente.

1.3.3. Historia Natural:

La diseminación y extensión del cáncer gástrico puede efectuarse por diferentes vías, incluyendo la afectación locorregional por afectación de órganos adyacentes, la afectación serosa y peritoneal, la afectación linfática y diseminación a través del torrente sanguíneo, con metástasis a distancia.

Más del 50% de los tumores diagnosticados presentan extensión a ganglios linfáticos, siendo ésta una forma precoz de extensión de los tumores gástricos. En algunas series, hasta un 20% de tumores pT1 presentaban invasión ganglionar al diagnóstico ([Maruyama, 1989](#)).

Las localizaciones más frecuentes de **enfermedad metastásica** se sitúan en hígado, ganglios linfáticos, peritoneo, pulmón y hueso. La afectación hepática parece ser más frecuente en los tumores de tipo intestinal. La afectación serosa y peritoneal es muy frecuente en el cáncer gástrico, especialmente de tipo difuso, tanto inicialmente como en las recaídas. Hasta un 35% de pacientes pueden presentar enfermedad peritoneal microscópica al realizarse una laparoscopia diagnóstica en tumores aparentemente localizados. Este número parece ser menor en adenocarcinomas de la unión gastroesofágica ([Roviello, 2003](#); [Marrelli, 2004](#)).

1.3.4. Biología molecular:

Se han descrito múltiples alteraciones genéticas y epigenética en el cáncer gástrico, que en diferentes modelos intentan explicar su etiopatogenia. Estas alteraciones afectarían a oncogenes y genes supresores, genes de reparación del ADN,

reguladores del ciclo celular, moléculas de adhesión y vías de factores de crecimiento y sus receptores.

Esta serie de eventos moleculares ha sido mejor definida en el cáncer gástrico de **tipo intestinal** (Tahara, 2004). Este proceso se inicia con un cuadro de gastritis, que puede estar asociado a infección por la bacteria *H. pylori*; en una segunda fase se produce atrofia de la mucosa o gastritis atrófica, que se caracteriza por una desaparición progresiva de los pliegues y de las capas superficiales que constituyen la mucosa, y se produce hipoclorhidria. Los siguientes pasos hacia el desarrollo tumoral van desde metaplasia intestinal hasta el carcinoma, con el paso intermedio de la displasia. Sin embargo, en algunos casos el desarrollo de cáncer gástrico puede cursar evitando la fase intermedia de displasia y pasar directamente desde la metaplasia hasta la generación de carcinoma. En otros casos se puede generar un tumor de novo desde una mucosa aparentemente sana.

En el caso de tumor de **tipo difuso** no es posible identificar del mismo modo una sucesión de estadios patológicos previos a la génesis del tumor. En ocasiones, se asocia un cuadro de gastritis crónica generada por la infección de *H. pylori*. Cada uno de los tipos tumorales, así como cada una de las fases dentro de un tipo tumoral, se asociaría con la presencia de una serie de distintas alteraciones genéticas (Stock, 2005; Smith, 2006).

En resumen, la gran mayoría de tumores gástricos ocurren espontáneamente, mientras que sólo el 1-3% tienen su origen en alguna **alteración genética hereditaria** (Carneiro, 2008). Las alteraciones génicas más relevantes (Daugherty, 2007; Aoki, 2007) son aquellas que afectan a los genes *CDH1* (E-cadherina), *CTNNB1* (beta-catenina), *APC* (Adenomatous Poliposis Coli) y *TP53* (Tumor protein p53); también se describen otras alteraciones genéticas, como la inestabilidad de microsatélites (Schneider, 2000), modificaciones epigenéticas y desregulación en los patrones de expresión de microARNs (Volinia, 2005; Lu, 2005). Las mutaciones en la línea germinal en el gen *CDH1* (E-cadherina) son responsables para casi un tercio de los tumores hereditarios de tipo difuso, y con menor frecuencia en el tipo intestinal (Machado, 2001). Otras alteraciones genéticas y síndromes que pueden predisponer a los individuos a padecer cáncer de estómago son el síndrome de Lynch (cáncer de colon no hereditario no polipósico), síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen supresor

tumoral p53), mutaciones en el gen BRCA2 (asociado a susceptibilidad a cáncer de mama y ovario) y otros síndromes hereditarios (Cowden, poliposis familiar).

1.4. Diagnóstico:

La mayoría de los individuos portadores de un cáncer gástrico están prácticamente asintomáticos en el momento de la detección de la enfermedad y, sin embargo, la neoplasia en muchas ocasiones se encuentra ya en un estadio avanzado. Así pues, hasta un 50% de los pacientes presentan diseminación tumoral más allá del área locorreional, y más aún, más del otro 50% de enfermos sin diseminación a distancia. Sólo en la mitad de los casos es posible, de entrada, una resección quirúrgica potencialmente curativa o radical.

Estos datos han motivado que a día de hoy se hayan puesto en marcha diferentes programas de cribado poblacional en áreas geográficas con alta incidencia como Japón, Chile o Venezuela, ya que son claramente “coste-efectivas”. Mientras, en el resto de regiones con menor casuística cobran especial importancia los protocolos clínicos encaminados a tratar de lograr un diagnóstico precoz de estos tumores que posibilite una mejora en los resultados obtenidos por las diferentes modalidades terapéuticas aplicadas en estadios iniciales de la enfermedad. Por tanto, la identificación de los denominados “síntomas guía” y la correcta estadificación tumoral (por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas) es de vital importancia.

1.4.1. Signos y síntomas:

El cuadro clínico que con mayor frecuencia afecta a estos pacientes consiste en el denominado “síndrome dispéptico o dispepsia”. Este grupo de síntomas como son la sensación de reflujo gastroesofágico, la pirosis o las referidas como “digestiones pesadas”, suponen una serie de molestias de carácter, en principio, muy inespecífico. De tal manera que tras realizarse un estudio endoscópico en muchos de estos casos, únicamente una pequeña proporción de los individuos son finalmente portadores de patología maligna gástrica (Talley, 1993).

La adecuada selección de los pacientes con dispepsia que necesitan ser “realmente estudiados” mediante esta técnica es muy importante. En este sentido, puede ser de gran ayuda la interpretación e identificación temprana de los denominados “**síntomas guía**”, que en ocasiones acompañan al síndrome dispéptico, ya que esta asociación eleva de forma significativa la probabilidad de que el individuo tenga una neoplasia gástrica.

Estos signos de alarma son:

- Pérdida de peso significativa (mayor de 10% en los últimos 6 meses).
- Disfagia.
- Sangrados procedentes del tracto digestivo alto.
- Anemia.
- Vómitos persistentes.

La presencia de, al menos, uno de éstos junto con molestias de cualquier tipo a nivel abdominal persistentes en el tiempo hacen mandatoria la realización de endoscopia.

El sangrado digestivo “oculto” con o sin anemización secundaria es relativamente frecuente. Sin embargo, la hemorragia digestiva alta franca (hematemesis o melenas) aparece en menos de un 20% de los casos.

Puede ser también un dato de cierta trascendencia dentro de este contexto, que hasta un 25% de los pacientes presentan historia previa de ulcus gástrico ([Wanebo, 1993](#)).

En cuanto a los hallazgos comunes descritos durante el examen físico de estos enfermos, suele corresponderse con la localización y estado de diseminación del tumor. El más frecuente, la existencia de una masa palpable a nivel epigástrico, que refleja gran crecimiento locorregional del tumor primario. Como consecuencia de la extensión tumoral por vía linfática es relativamente frecuente encontrar adenopatías palpables, por ejemplo, a nivel supraclavicular izquierdo (“adenopatía de Virchow”), en región periumbilical (“nódulo de la Hermana María José”) o en la axila izquierda (“adenopatía de Irish”).

En el caso de diseminación peritoneal, pueden aparecer otros signos como la semiología ascítica, la masa ovárica o tumor de Krukenberg, u otros signos y síntomas propios de un cuadro de obstrucción intestinal secundario a dicha afectación.

Otro tipo de síntomas como los atribuidos a los denominados “síndromes paraneoplásicos”, entre los que están algunos como el “síndrome de Trousseau” o la “acantosis Nigricans”, son menos frecuentes como forma de presentación inicial.

1.4.2. Diagnóstico Histológico:

A pesar de tratarse de una prueba invasiva, la endoscopia digestiva superior es, a día de hoy, el procedimiento de referencia en nuestro medio. Mediante esta maniobra, además, se consigue información acerca de la localización tumoral y de la anatomía del estómago del paciente.

El mayor reto diagnóstico en este contexto sería el relacionado con la obtención de un diagnóstico fiable en los casos de pacientes portadores de lesiones incidentes o ulceraciones sospechosas de ser de etiología maligna. Los resultados varían en función de la experiencia y habilidad del endoscopista ([Graham, 1982](#)).

Como una alternativa válida a esta maniobra de toma de múltiples muestras de tejido en úlceras complicadas, en determinados casos con alto riesgo de ocasionar un importante sangrado activo, es de utilidad la asociación de la técnica de obtención de material de citología mediante “cepillado” de la superficie de la lesión a estudio ([Wang, 1991](#)).

Otro aspecto del cáncer gástrico en el que la gastroscopia pierde parte de su valor es en el subgrupo especialmente agresivo de neoplasias, denominado “linitis plástica”; en estos casos, el tumor suele producir infiltración difusa de la capa submucosa, por lo que las muestras endoscópicas convencionales que muchas veces únicamente alcanzan la mucosa gástrica superficial pueden resultar falsamente negativas.

Aunque, en general, dentro del ámbito diagnóstico de los tumores gástricos, los estudios baritados tienen una tasa de falsos negativos de en torno al 50%, con una

sensibilidad para la detección de neoplasias en estadio temprano o precoz de sólo un 14% (Dooley, 1984); en los casos previamente mencionados de pacientes con “linitis plástica”, los tránsitos gastrointestinales muestran de forma característica una ausencia o disminución de la distensibilidad de las paredes del estómago que puede ayudar a establecer este diagnóstico, mejorando así los resultados obtenidos por la endoscopia tradicional.

1.4.3. Estadificación Tumoral y Estudios de Extensión:

Son dos los principales sistemas de estadificación utilizados en el caso de pacientes diagnosticados de cáncer gástrico. Por un lado, está la **Clasificación Japonesa**, basada en sofisticados criterios anatómicos de afectación tumoral encaminados a diferenciar los diversos abordajes quirúrgicos necesarios para alcanzar una resección quirúrgica completa con intención, por tanto, curativa de la enfermedad, en función del estadio observado.

El otro sistema más universalmente aceptado, es el diseñado de forma conjunta por el Comité Americano Contra el Cáncer (**AJCC**) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (**UICC**) y se basa en la nomenclatura del TNM (Tabla 14) (Greene, 2002). Esta clasificación tiene una clara correlación en términos pronósticos o de supervivencia de los pacientes a largo plazo (5 años), ligado directamente al estadio tumoral final asignado, entre I y IV. Dicho estadio resulta a su vez de combinación de los hallazgos obtenidos a nivel local (T: afectación parietal gástrica), regional (N: afectación ganglionar) y sistémico (M: metástasis a distancia).

Tabla 1.14 Estadificación del cáncer gástrico según la AJCC-2002 (Greene, 2002)

ESTADIFICACIÓN CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN AJCC- 2002	
TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser valorado
Tis	Carcinoma in situ
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Invade lámina propia o submucosa
T2	Invade la muscular propia o subserosa T2a: invade muscular propia T2b: invade subserosa
T3	Invade serosa (peritoneo visceral) sin infiltrar estructuras vecinas
T4	Invade estructuras vecinas
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos afectados
N0	Ausencia de ganglios afectados
N1	Metástasis en 1-6 adenopatías regionales
N2	Metástasis en 7-15 adenopatías regionales
N3	Metástasis en más de 15 adenopatías regionales
METÁSTASIS (M)	
Mx	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia

Las tasas de supervivencia que se detallan a continuación (Tabla 15) provienen del Centro de Datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, y fueron publicadas en la 7ª edición del manual de estadificación de la AJCC en 2010. Están basadas en personas diagnosticadas con cáncer de estómago y tratadas con cirugía entre 1991 y 2000 (Hundahl, 2000).

Tabla 1.15 Supervivencia causa-específica de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en función del estadio tumoral (Hundahl, 2000)

<i>Etapa</i>	<i>Supervivencia a los 5 años</i>
Etapa IA	71%
Etapa IB	57%
Etapa IIA	46%
Etapa IIB	33%
Etapa IIIA	20%
Etapa IIIB	14%
Etapa IIIC	9%
Etapa IV	4%

En el caso concreto de neoplasias localizadas en la unión esofagogástrica existe un tercer nivel de clasificación específico, desarrollado por los autores Siewert y Stein, que divide a los enfermos en 3 subclases (I a III) en función del lugar de origen del tumor primario y la proporción del mismo situada en cada una de las localizaciones implicadas (esófago o estómago) (fig. 7). Esta clasificación posee principalmente una connotación de índole terapéutica ya que ayuda a determinar cuál es el abordaje locorregional, fundamentalmente quirúrgico, más apropiado para cada paciente en función de su pertenencia a uno u otro subtipo, por ser capaz de determinar diferentes patrones de diseminación ganglionar en función de éstos (Rudiger, 2000).

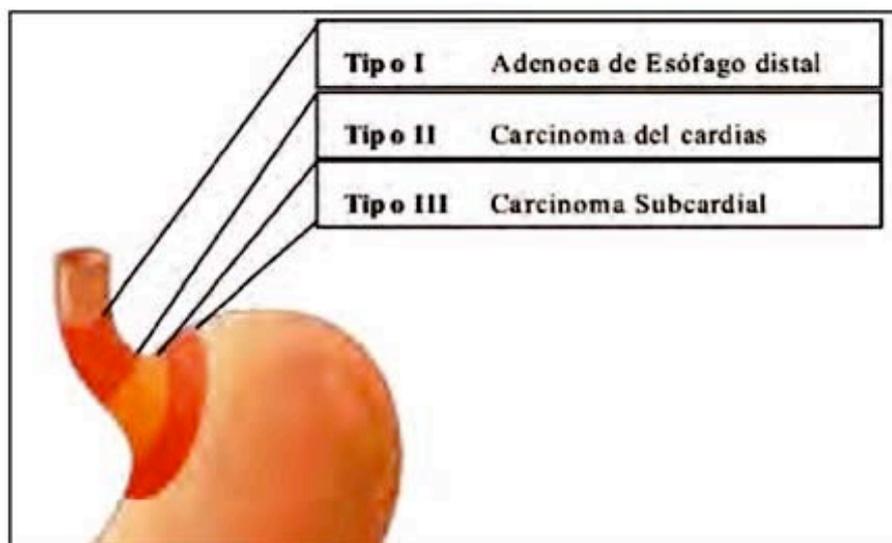


Figura 1.7.- Clasificación de Siewert y Stein para adenocarcinomas localizados a nivel de la unión esofagogástrica (en base a [Rudiger, 2000](#))

Extensión tumoral:

El principal propósito de las exploraciones a plantear en estos pacientes es el de poder clasificarlos correctamente dentro de una de las diferentes categorías o estadios tumorales descritos, tanto por la implicación pronóstica que conlleva como para diseñar la estrategia de tratamiento más adecuada. Así pues, los enfermos con un tumor de extensión locorregional (estadios I a III) serán candidatos a maniobras de intención radical o curativa, mientras que en los casos con enfermedad diseminada (estadio IV) el tratamiento tiene, en principio, un objetivo paliativo.

Como herramienta diagnóstica básica para evaluar a estos individuos poseemos el **TAC o escáner corporal** (torácica y abdominopélvica), actualmente con la moderna tecnología multicorte. Se trata de un método no invasivo, que se caracteriza por su rapidez, disponibilidad y precisión diagnóstica para valorar la existencia de lesiones metastásicas a nivel sistémico (M). Aunque a nivel torácico podría ser suficiente, según algunos autores, la información aportada por una radiografía simple; la capacidad del TC para detectar enfermedad diseminada es superior. Una localización de especial interés de estos enfermos, por su alta tasa de afectación en pacientes con cáncer gástrico, es la peritoneal. El TC tiene francas limitaciones para detectar este tipo de lesiones, especialmente cuándo éstas son inferiores a 0,5 cm, existiendo hasta un 20-

30% de casos con ausencia de alteraciones en el escáner que presentan finalmente diseminación peritoneal objetivada mediante la laparoscopia de estadificación (Feussner, 1999).

Además, la prueba permite determinar la presencia de afectación ganglionar (N). Dado que la detección está basada en el tamaño de las adenopatías observadas, la sensibilidad del test para esta labor disminuye de forma significativa cuando la afectación no provoca aumento en el tamaño ganglionar, aumentando de forma importante en estos supuestos el número de falsos negativos. Del mismo modo, en determinadas ocasiones, adenopatías consideradas como patológicas por ser mayores de las dimensiones consideradas como normales pueden estar en relación con procesos inflamatorios intercurrentes, produciéndose así como resultado de estos hallazgos un crecimiento de la tasa de falsos positivos. Por tanto, la sensibilidad y especificidad, de la TAC para obtener una adecuada estadificación ganglionar locorregional están estimadas entre un 65-97% y un 49-90%, respectivamente, según las técnicas utilizadas (Wakelin, 2002).

En cuanto al grado de infiltración local ocasionado por el tumor primario (T), la TAC es capaz de determinarlo con fiabilidad únicamente del 50 al 70%, siendo complementarias otras pruebas (ecoendoscopia) y maniobras exploratorias para obtener de forma más fidedigna esta información (Minami, 1992).

Entre los test diagnósticos de mayor utilidad a la hora de definir este grado de extensión local figura la **ecoendoscopia (EUS)**. Exceptuando la exploración quirúrgica, ésta es la prueba con mayor capacidad para obtener una tipificación correcta del tumor primario (T), con la ventaja añadida de tratarse de un test mínimamente invasivo (únicamente 0,3% de complicaciones mayores) en relación con la cirugía. Su precisión oscila entre un 77 y un 93%, estando estos resultados condicionados por la habilidad del endoscopista, siendo en cualquier caso superior a la TAC (Kelly, 2001). Por otro lado, en el caso de la utilidad de la EUS para conseguir un estadiaje fiable a nivel locorregional N, su pericia es similar a la lograda por el escáner convencional (65-90%), mejorando estas cifras con la asociación de la punción aspiración guiada (PAAF) de las adenopatías con características sospechosas (Chang, 1994).

A pesar de estos resultados, a día de hoy, las principales guías internacionales de actuación en cuanto al manejo del cáncer gástrico consideran esta exploración como recomendable, pero no imprescindible, dentro de la estadificación de estos pacientes (Guía NCCN: National Comprehensive Cancer Network). Una de las situaciones clínicas en las cuáles la EUS puede aportar un mayor rendimiento sería en aquellos casos con presencia de tumores gástricos en estadio precoz (T1), con el objetivo de poder llevar a cabo, durante ese mismo acto, una resección endoscópica de estas lesiones como alternativa terapéutica.

En estos últimos años son múltiples los intentos encaminados a tratar de mejorar los resultados logrados con las diferentes modalidades diagnósticas utilizadas durante el proceso de estadificación del paciente con cáncer gástrico. En este sentido destacan las mejoras realizadas en los equipos para la obtención de las imágenes de **TAC** (tecnología multicorte, de hasta 256 detectores, software de postprocesado más específicos) y los ensayos realizados mediante el uso de la **tomografía por emisión de positrones (PET)**, con fluorodesoxiglucosa (FDG) como radiotrazador de elección para este objetivo, o de la asociación de esta última con el escáner convencional (**PET-TAC**).

Con **PET-TC** se aportan resultados de sensibilidad para el diagnóstico del tumor primario (T) de entre el 35 y el 98% en función de las distintas series consultadas. Su utilidad es directamente proporcional al tamaño e histología de la lesión, correspondiéndose los valores más bajos con neoplasias en etapas precoces o early gastric cancer (EGC), con tumores gástricos inferiores a los 3 cm de diámetro y tumores de tipo difuso; y los más elevados, en el otro extremo, a los pacientes con enfermedad localmente avanzada y dimensiones tumorales superiores a 3 cm. Este mismo parámetro, referido a la capacidad de la PET para la detección de adenopatías locorreionales (N), es notablemente inferior al conseguido con el estudio mediante TAC. Sin embargo, la especificidad de la prueba en este mismo contexto es del 97%, superando por tanto al escáner. Por último, ambas pruebas diagnósticas presentan una precisión en términos globales de en torno al 70% para esta labor, no existiendo, por tanto, diferencias notables entre ellas ([Kota, 2006](#); [Mijin, 2005](#)).

En cuanto a la localización de diseminación tumoral a nivel sistémico (M), parecen existir datos controvertidos a favor de una mayor sensibilidad de la PET en comparación con la TAC ([Chen, 2005](#)). Este valor, sin embargo, se ve disminuido en el

caso de afectación peritoneal, bajando su sensibilidad hasta un escaso 50% (Yoshioka, 2003).

A la vista de estos datos, y teniendo en cuenta que no todos los centros hoy en día disponen de acceso fácil a este tipo de tecnología, las principales guías médicas no consideran aún como imprescindible la utilización rutinaria de este test diagnóstico en todos los enfermos con este tipo de neoplasias, aunque parece interesante continuar investigando sobre las potenciales aportaciones de la misma de cara a su futura integración dentro de las diversas exploraciones consideradas como estándar en estos pacientes.

La determinación sérica de los conocidos como **marcadores tumorales** en el cáncer gástrico, como en casi todas las neoplasias sólidas, a pesar de ser realizada de forma habitual en la mayoría de las personas con este diagnóstico, no es un test de gran utilidad por poseer unas tasas de sensibilidad y especificidad muy pobres. Algunas de estas proteínas séricas, elevadas en aproximadamente sólo un tercio de los enfermos con neoplasias gástricas, son el CEA, el CA125, el CA 19.9 y el CA 72.4 (Lai, 2002). Existen, por otro lado, publicaciones con información contradictoria acerca de la potencial validez pronóstica de niveles elevados de estas sustancias en sangre, no estando claro si la presencia de esta circunstancia en el momento del diagnóstico está ligada o no a una peor respuesta a los tratamientos, y por tanto a una peor evolución de estos pacientes (Mihmanli, 2004; Duraker, 2001).

Por tanto, ya hemos expuesto que existen una serie de importantes limitaciones en las pruebas de imagen para obtener una adecuada estadificación tumoral, especialmente a nivel de algunas localizaciones concretas (como el peritoneo). Teniendo en cuenta la trascendencia clínica para elaborar un adecuado plan terapéutico para cada caso concreto, se considera aconsejable la realización de la denominada **laparoscopia de estadificación** como gold estándar para obtener el estadio o extensión real de la neoplasia en estos pacientes. A pesar de ser una maniobra evidentemente más invasiva que las anteriores, añade como principales ventajas la posibilidad de poder visualizar directamente la superficie hepática, el peritoneo o las adenopatías situadas a nivel locorregional, así como la posibilidad de tomar biopsias de aquellas zonas o lesiones que se consideren sospechosas de estar afectas. Según las últimas recomendaciones actuales reflejadas en guías clínicas internacionales se considera

indicada esta exploración en pacientes con tumores primarios **mayores de una etapa local T1**, evaluada mediante EUS, con ausencia de lesiones metastásicas confirmadas (estadio IV), que no vayan a requerir la realización de una gastrectomía paliativa. Así mismo, sería también deseable su realización en aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos dirigidos a evaluar la actividad de terapias neoadyuvantes (según la Guía NCCN).

El paciente con cáncer gástrico debe someterse a un adecuado estudio de extensión que permita identificar a aquellos que van a beneficiarse de la cirugía y que permita la mejor estrategia. De acuerdo con las recomendaciones de la NCCN es imprescindible una exploración física completa, buscando especialmente las adenopatías supraclaviculares izquierdas, masas periumbilicales y tacto rectal sugestivo de masa tumoral en el fondo de saco de Douglas. Además, debe añadirse un análisis de laboratorio de rutina, una TAC abdominal y pélvica, radiología torácica y una endoscopia con biopsia (NCCN, 2008).

1.5. Tratamiento:

1.5.1. Cirugía:

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico; sin embargo, esta opción sólo es adecuada para localizados cánceres resecables (Alexander, 1997).

Existen unos principios básicos que deben respetarse ante cualquier planteamiento quirúrgico de un cáncer gástrico. Y hay una considerable evidencia científica acerca de los procedimientos estandarizados actuales para su tratamiento. Sin embargo, cada caso tiene particularidades y hay múltiples factores que tienen influencia sobre la estrategia quirúrgica a seguir. El estadiaje del cáncer primario, con posible diseminación, el tipo de diseminación, el estado general de salud del paciente, la edad, son todos factores que deben valorarse. Ante cualquier resección gástrica por cáncer se plantean las siguientes cuestiones:

- La extensión de la gastrectomía.
- La linfadenectomía.
- Gastrectomías extendidas.
- Metástasis hepáticas.

1.5.1.1. La Extensión de la Gastrectomía:

El objetivo fundamental en la cirugía del cáncer gástrico es extirpar la lesión primaria adecuadamente. El tipo de gastrectomía a efectuar para conseguir este control local de la enfermedad depende de la localización del cáncer y del margen necesario para asegurar que no queden células neoplásicas en el margen anastomótico (conseguir R0).

La extensión del cáncer dentro de la pared gástrica ocurre por invasión directa o por diseminación a través de los vasos submucosos y subserosos (Raime, 2001). Una vez el cáncer ha penetrado la submucosa, a través del plexo linfático se inicia una rápida vía de diseminación. Los cánceres de tipo difuso suelen tener una diseminación predominante a través de esta vía de manera que, en sus formas más agresivas, toda la submucosa queda invadida, produciendo una linitis plástica. Tanto el esófago como el duodeno pueden quedar afectados por la diseminación a través de esta vía, lo que debe tenerse presente al planificar una intervención quirúrgica.

Así pues, por la comunidad científica se acepta que el tipo difuso del cáncer gástrico requiere un margen de resección más amplio que el tipo intestinal. Sin embargo, hay trabajos que al examinar los bordes de resección demuestran que un margen de 5 cm es suficiente en ambos tipos (Raime, 2001), intestinal y difuso.

Para facilitar el estadiaje previo, algunos autores apoyan la utilización de la laparoscopia diagnóstica (Sarela, 2006) y de hecho, está incluida en el protocolo de la NCCN. De forma similar se ha comenzado a plantear la utilización de la ecoendoscopia en la estadificación (Tsendsuren, 2006), aunque aún se necesitan más estudios para acabar de ajustar el papel que puede jugar en el estadiaje del cáncer gástrico.

En términos generales, para aquellos pacientes con lesiones en el estómago proximal, en cuerpo gástrico y para aquellas en el tercio distal gástrico pero en las que no se puede obtener un margen proximal de 5 cm con seguridad, la **gastrectomía total**

es la intervención de elección. Para lesiones que afectan el cardias o la unión gastroesofágica, es posible que requieran una **esofagogastrectomía**. Las lesiones situadas en el tercio distal del estómago son tributarias de una **gastrectomía subtotal**.

Las **gastrectomías proximales** tienen indicación en pacientes con cáncer de tercio proximal gástrico T1-T2, poco evolucionados localmente, una forma de presentación actualmente en países occidentales muy poco frecuente. Los autores orientales, con mayor incidencia de tumores en estadios precoces, han publicado técnicas encaminadas a preservar el estómago distal, en casos muy seleccionados. El problema es siempre evitar el reflujo alcalino, que puede llegar a ser muy molesto e invalidante para el paciente. En el mundo occidental, con mayor incidencia de cáncer proximal y habitualmente avanzado, la indicación de estas técnicas es menor. Igualmente, la gastrectomía con preservación pilórica puede aplicarse en cáncer gástrico distal o medio del estómago, T1/T2, y en el cual pueda asegurarse un margen de 5cm necesario de límite oncológico.

1.5.1.2. Linfadenectomía en el cáncer gástrico:

Descripción de campos ganglionares gástricos:

El conocimiento de la localización de los campos ganglionares gástricos es el punto de partida para llegar a la comprensión de las diferentes resecciones ganglionares; así pues describimos en la **Tabla 16** los territorios ganglionares esquematizados en la figura 8. Para facilitar la comprensión, agruparemos en 4 niveles (N1 a N4) los diferentes grupos ganglionares. Estos marcarán el nivel a resecar según cada tipo de linfadenectomía, aunque con variaciones según la localización del tumor. Se consideran los grupos N3 y N4 como metástasis a distancia, motivo por el que los agrupamos en un único grupo.

Tabla 1.16 Localización de los diferentes grupos ganglionares y nivel al que corresponden (basada en: [Gastric Cancer. 2011 Jun; 14\(2\):101-12. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition](#))

<i>Nivel</i>	<i>Localización</i>	<i>Grupo</i>
N1	Perigástricos	1. Paracardial derecho 2. Paracardial izquierdo 3. Curvatura menor 4. Curvatura mayor 5. Suprapilórico 6. Infrapilórico
N2	Alrededor del tronco celíaco y sus ramas	7. A. gástrica izda. 8. A. hepática común 9. Tronco celíaco 10. Hilio esplénico 11. A. esplénica
N3- N4	Ligamento hepatoduodenal, retropancreáticos, plexo celíaco, vasos mesentéricos superiores, paraaórticos, diafragmáticos	12. Hilio hepático 13. Retropancreáticos 14. Vasos mesentéricos Superiores 15. A cólica media 16. Paraaórticos 17. Cara anterior cabeza de páncreas 18. Borde inferior páncreas 20. Hiato esofágico 110. Paraesofágico en tórax inferior 111. Supradiafragmático 112. Mediastino posterior

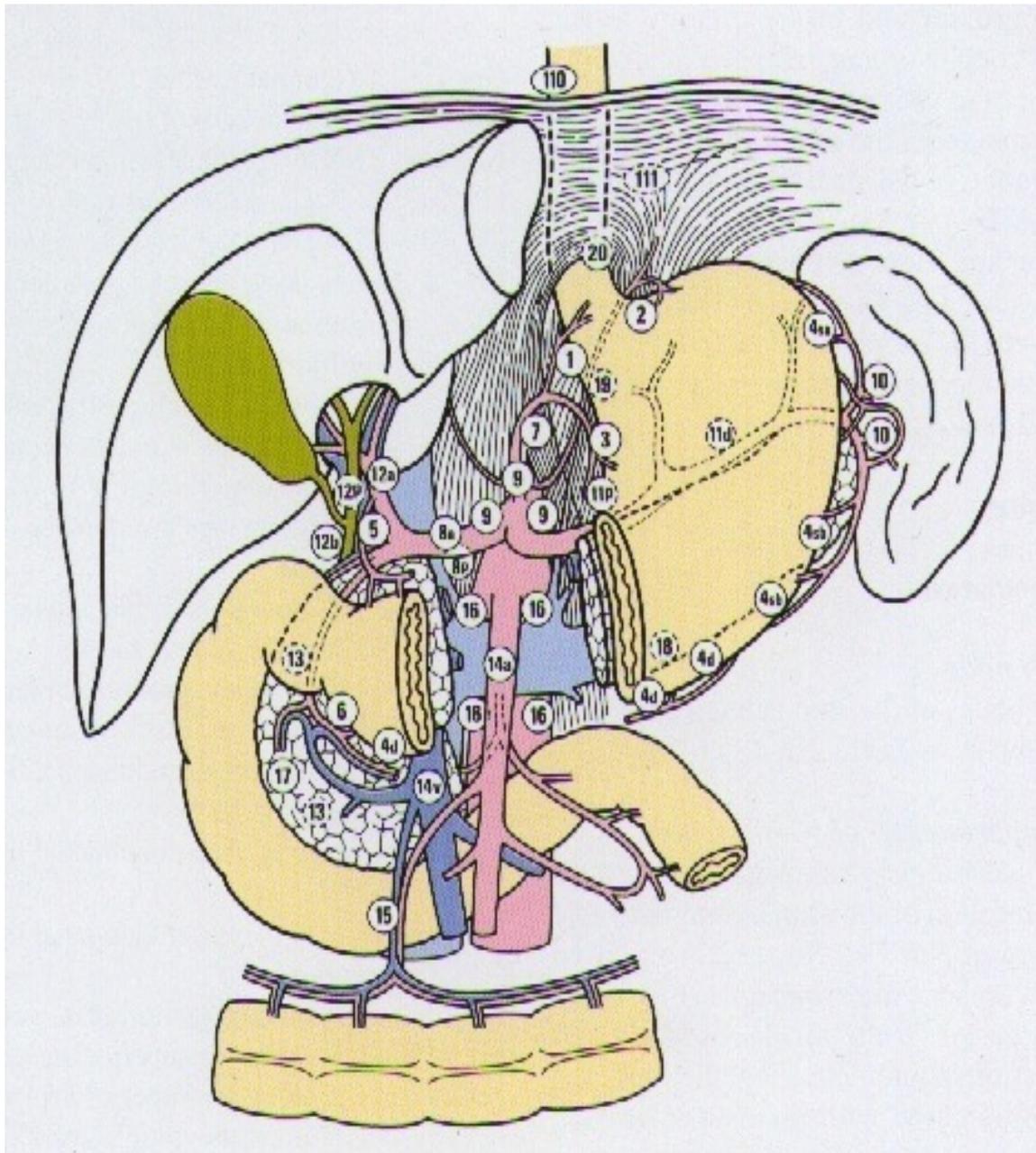


Figura 1.8.- Esquema de los territorios ganglionares según la Asociación Japonesa Contra el Cáncer Gástrico (JCGC, 1998)

Indicaciones de linfadenectomía:

Definición de linfadenectomía:

D0: linfadenectomía incompleta del grupo N1.

D1: linfadenectomía que incluye el grupo N1 (Compartimento I), omento mayor y menor.

D2: linfadenectomía que incluye el grupo N1 y N2 (Compartimento II), incluyendo burssectomía.

D3: linfadenectomía que incluye D2 y el grupo N3.

D4: linfadenectomía que incluye N3 y el grupo N4.

La linfadenectomía D2 recibe el nombre de linfadenectomía extendida, mientras la linfadenectomía D3 y D4 se denominan como superextendidas.

En función de la localización del tumor varían los grupos ganglionares a resear. Por ejemplo, en un tumor de estómago distal una linfadenectomía D1 se limita a los grupos 3, 4, 5 y 6 (excluyendo de los grupos 1 y 2), mientras que para una linfadenectomía D2 se requerirían los grupos 3-6 más 1, 7, 8, 9 (**Tabla 17**). Los campos ganglionares a resear en cada caso se hallan reflejados en la edición inglesa de la Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico ([JCGC, 1998](#)).

Tabla 1.17 Grupos Ganglionares a resear en función de la localización del tumor (tercio proximal, medio o distal) y en función de la extensión de la linfadenectomía (D1-2) ([Parrilla, 2001](#))

<i>Localización del tumor</i>	Grupos ganglionares (JRSGC)	
	1ª Estación (N1)	2ª Estación (N2)
<i>Antro</i>	3,4,5,6	1,7,8,9,12a
<i>Antro-Cuerpo</i>	3,4,5,6	1,7,8,9,12a
<i>Cuerpo</i>	1,3,4,5,6	2*,7,8,9,10*,11,12a
<i>Cuerpo-Antro</i>	1,3,4,5,6	2*,7,8,9,10*,11,12a
<i>Cuerpo-Fondo</i>	1,3,4,5,6	2*,7,8,9,10*,11,12a
<i>Fondo</i>	1,2,3,4	5,6,7,8,9,10,11,12a
<i>Fondo-Cuerpo</i>	1,2,3,4	5,6,7,8,9,10,11,12a
<i>Antro-Cuerpo-Fondo</i>	1,2,3,4,5,6	7,8,9,10,11,12a

(*): Éstos grupos se preservan en caso de gastrectomía subtotal

1.5.1.3. Cirugías ampliadas a órganos vecinos:

Las resecciones extendidas son aquellas en las que la disección va más allá de la gastrectomía total o subtotal con linfadenectomía D2. Pueden considerarse dos grandes grupos. La resección de los grupos ganglionares 13 a 16 y la resección en bloque de órganos vecinos.

La diseminación a los órganos adyacentes puede darse a través de dos mecanismos diferentes:

- a) *Diseminación intramural*, bien por crecimiento directo o vía linfáticos al esófago u al duodeno. En estos casos, extender el margen de resección distal o proximalmente suele ser suficiente para asegurar la curación.
- b) *Diseminación transmural* a los órganos vecinos, como el páncreas, lóbulo hepático izquierdo o mesocolon transversal. La resección en bloque del órgano afectado es la actitud recomendable cuando el paciente está en un estado de salud óptimo para aguantar los dos procedimientos y no hay diseminación a distancia (NCCN). Si el paciente no está en condiciones para una resección radical, la gastrectomía está todavía aceptada, dado que en un tercio de los casos los márgenes serán libres.

1.5.1.4. Metástasis hepáticas de cáncer gástrico:

El tratamiento óptimo del cáncer gástrico con metástasis hepáticas sin diseminación peritoneal u otras metástasis a distancia constituye un tema motivo de discusión. Aproximadamente entre un 5-14% de pacientes con cáncer gástrico presentarán metástasis hepáticas sincrónicas o metacrónicas; de éstos, un 40% tienen diseminación peritoneal simultánea. La supervivencia en estos casos suele oscilar alrededor de los 6 meses de media. No hay muchas series publicadas sobre la resección de metástasis hepáticas en cáncer gástrico y suelen tratarse de series cortas, retrospectivas, sin aleatorización, de un solo centro, y con protocolos de tratamiento muy diferentes, lo que dificulta extraer conclusiones basadas en la evidencia ([Ambiru, 2001](#)).

1.5.2. Radioterapia (RT):

La cirugía, con extirpación completa y con márgenes negativos (R0) del tumor y las adenopatías, es el tratamiento de elección y el único potencialmente curativo del cáncer gástrico. Sin embargo, para estadios avanzados, la cirugía es necesaria pero no suficiente, porque a pesar de la exéresis R0 para tumores T3-4 o N+, la tasa de recidiva con componente locorregional es hasta un 60%, y en un 20% de los casos la recidiva es exclusivamente locorregional. Si a esto unimos que el rescate después de la recidiva es muy improbable, un tratamiento como la radioterapia puede tener un papel en auge, ya que al mejorar el control locorregional, aumenta la probabilidad de curación.

1.5.3. Quimioterapia:

1.5.3.1. Tratamiento Complementario de la Enfermedad Localizada:

El pronóstico del cáncer gástrico (CG) depende directamente del estadio y la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo pero, como la mayoría de países occidentales tienen estadios avanzados en el momento del diagnóstico, la cirugía sólo consigue supervivencias prolongadas en el 20-30% de los casos ([van de Velde, 2008](#)). El pronóstico de los pacientes japoneses es más favorable por los programas de detección precoz y la resección quirúrgica con una disección sistemática de los ganglios linfáticos ([Ohtsu, 2006](#)), es decir, con una linfadenectomía D2.

Se han desarrollado dos estrategias terapéuticas para aumentar las tasas de curación del CG localizado: realizar una resección quirúrgica más amplia y/o administrar radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y/o inmunoterapia complementarias. Estas terapias complementarias se han investigado como tratamiento único o en combinación, de forma adyuvante y/o neoadyuvante.

En cuanto a la elección de tratamiento adyuvante vs neoadyuvante, para poder establecer comparaciones directas entre los resultados de los estudios del INT 0116, el MAGIC, el FFGD9703 y el ACTS-GC, deberíamos carecer de limitaciones como las debidas a diferencias en la selección de pacientes, en las técnicas quirúrgicas y en

cuanto al diseño de los estudios. Por tanto, no es posible realizar comparación directa en las tasas de supervivencia ni decidir cuál es la mejor opción (Tabla 18).

No obstante, los tres grandes estudios randomizados (el estudio americano INT 0116, con quimiorradioterapia postquirúrgica, el estudio europeo MAGIC con quimioterapia de combinación perioperatoria y el estudio japonés ACTS-G con monoterapia adyuvante) y el estudio francés FFCD 9703 con esquema preoperatorio, han conseguido demostrar el beneficio del tratamiento complementario frente a la cirugía aislada.

Tabla 1.18 Resumen comparativo de los resultados de los estudios INT 0116, MAGIC, FFCD 9703 y ACT-S

	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tratamientos</i>	<i>Resultados</i>	<i>p</i>
INT 0116	559	Cirugía 5FU/LV+RT postcirugía	SG mediana 27 meses 36 meses	0,006
MAGIC	503	Cirugía ECF perioperatorio	SG a 5 años 23% 36%	0,009
FFCD 9703	224	Cirugía FP preoperatorio	SG a 5 años 24% 38%	0,002
ACTS-GC	1059	Cirugía S-1 adyuvante	SG a 3 años 70% 80%	0,003

5FU: 5 fluorouracilo. LV: leucovorín. ECF: epirubicina. FP: cisplatino. SG: supervivencia global

(Resumen basado en los resultados más destacables de dichos estudios)

1.5.3.2. Tratamiento Sistémico Quimioterápico de la Enfermedad Avanzada en el Cáncer Gástrico:

El beneficio del tratamiento quimioterápico en la enfermedad avanzada frente al tratamiento de soporte ha sido demostrado en varios estudios con diferentes esquemas de tratamiento. En todos existía un aumento significativo de la supervivencia global y, en algunos, además mejoría en la calidad de vida. Wagner y cols. (Wagner, 2006) realizaron un metanálisis publicado en 2006 donde se incluían tres estudios randomizados con un total de 184 pacientes, en los que se estudiaba tratamiento quimioterápico; en todos ellos se utilizó poliquimioterapia frente a mejor tratamiento de

soporte sólo; la mediana de supervivencia fue de 11 meses en el grupo de tratamiento con quimioterapia frente a 4,5 meses en el grupo de sólo tratamiento de soporte. También existía una mayor supervivencia libre de progresión (7 meses vs 2,5 meses). La calidad de vida fue significativamente superior en los brazos de tratamiento. En este metanálisis también se incluyeron 11 estudios con esquemas en monoterapia y poliquimioterapia, observando un beneficio, aunque pequeño, estadísticamente significativo, en la supervivencia, peor a expensas de una mayor toxicidad.

En el estudio Glimelius y cols. (Glimelius, 1994), donde se comparaba tratamiento quimioterápico más tratamiento de soporte frente a tratamiento de soporte, además de beneficio significativo en la calidad de vida del brazo del tratamiento con quimioterapia (supervivencia ajustada a calidad de vida en brazo con quimioterapia de 12 meses vs 6 meses en brazo sólo con tratamiento de soporte), se observaba que este beneficio se perdía cuando la quimioterapia se administraba al aparecer los síntomas, lo que apoya el inicio precoz del tratamiento.

El fármaco más utilizado en el cáncer gástrico ha sido de la familia de fluoropirimidinas (S-1, UFT, 5-FU), el denominado 5-fluorouracilo (5-FU); ya en los años 60 se empezó a usar en monoterapia y posteriormente combinado con otros fármacos, siendo los más habituales 5-FU-adriamicina, mitomicina-C (FAM), etopósido-leucovorín -5-FU (ELF) y 5-FU-adriamicina-metotrexato (FAMTX); así pues, en 1991 comparando en estudio fase III comparativo de esquema FAM vs FAMTX existía superioridad en respuestas y supervivencia del brazo FAMTX, por lo que pasó a ser considerado el esquema estándar de tratamiento del cáncer gástrico metastático (Wils,1991).

Otros fármacos han sido evaluados en monoterapia en distintos estudios (capecitabina, epirubicina, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, irinotecán), con diferentes tasas de respuestas, aunque no están comparados unos con otros, con lo que es difícil establecer la superioridad de uno de ellos. Además, al estar realizados estos trabajos en épocas diferentes, con criterios de valoración de respuesta distintos a los actuales, y sobre poblaciones diferentes (algunas exclusivamente asiáticas) deben ser interpretados con cuidado, y confirmada en poblaciones occidentales (fundamentalmente aquellos con S-1).

Múltiples fármacos han demostrado actividad en el cáncer gástrico, como tumor quimiosensible con tasas de respuestas en torno al 20-40% pero de corta duración y con pocas respuestas completas. Sin embargo, la combinación de diferentes antineoplásicos ha demostrado aumentar las tasas de respuesta (Tabla 19); en dicha tabla realizamos un resumen de los distintos autores citados.

Tabla 1.19 Tasas de respuesta en esquema poliquimioterapia

<i>Fármaco</i>	<i>Tasas Respuesta (%)</i>	<i>Mediana de Sv global</i>
<i>FAMTX (Webb, 1997)</i>	21%	6,1 meses
<i>CF (van Cutsem, 2006)</i>	25%	8,6 meses
<i>IF (Dank, 2008)</i>	32%	9 meses
<i>ECF (Webb, 1997)</i>	45%	8,7 meses
<i>EOF (Cunningham, 2008)</i>	42,4%	9,3 meses
<i>DCF (van Cutsem, 2006)</i>	37%	9,2 meses
<i>CX (Kang, 2009)</i>	41%	10,7 meses
<i>ECX (Cunnigham, 2008)</i>	46,4%	9,9 meses
<i>EOX (Cunnigham, 2008)</i>	47,9%	11,2 meses

FAMTX: 5-FU-adriamicina-metotrexato; CF: cisplatino-5-FU en infusión continua; IF: irinotecán-ácido folínico; ECF: epirubicina-5 FU en infusión continua cisplatino; EOF: epirubicina-oxaliplatino-5FU en infusión continua; DCF: docetaxel-cisplatino-FU; CX: cisplatino-capecitabina; ECX: epirubicina-cisplatino-capecitabina; EOX: epirubicina-oxaliplatino-capecitabina

Desde la aparición del esquema FAMTX como estándar, numerosos estudios se han llevado a cabo, sobre todo con la incorporación del cisplatino y la infusión continua del 5-FU. Los esquemas más utilizados son las combinaciones de etopósido-adriamicina-cisplatino (EAP), 5-FU-leucovorín-epirubicina-cisplatino (FLEP), cisplatino -5-FU en infusión continua (CF), cisplatino-epirubicina-leucovorín-5-FU (PELF) y epirubicina-5-FU en infusión continua-cisplatino (ECF). Existen nueve estudios que comparan poliquimioterapia sin cisplatino vs quimioterapia con cisplatino; en seis de ellos la tasa de respuesta fue más alta en el brazo de cisplatino.

Aunque actualmente no queda aclarado cuál es el tratamiento estándar, en el metanálisis de Weger y cols. (Wagner, 2005) para la Cochrane lo que se demuestra es el beneficio estadísticamente significativo de la poliquimioterapia sobre la monoterapia; sin embargo, la diferencia en toxicidad no fue estadísticamente significativa y fue superior en la poliquimioterapia. La mortalidad relacionada con el tratamiento también fue mayor (2,1%) en poliquimioterapia vs monoterapia (0,9%).

El **papel de las terapias biológicas** en la enfermedad avanzada está por definir, de manera que el conocimiento de los factores moleculares que influyen en la neoplasia gástrica (sobreexpresión y/o amplificación de proteínas, genes involucrados, etc.) permite estudiar el papel de los nuevos fármacos contra dianas celulares específicas como EGFR, VEGF, HER-2 (Taberero, 2005).

1.5.3.3. Resumen estado actual quimioterapia:

Desafortunadamente, la mayoría de los cánceres gástricos son diagnosticados en una etapa avanzada, haciendo el tratamiento curativo con cirugía inviable. Como la cirugía no es generalmente una opción en el tratamiento de cáncer avanzado, las opciones actuales suelen ser la quimioterapia, la radioterapia paliativa, y el mejor tratamiento de soporte (BSC) (Alexander, 1997).

La cuestión de si la quimioterapia aumenta la supervivencia en comparación con el BSC solo en el manejo del cáncer gástrico avanzado ha sido demostrada en varios estudios (Wagner, 2006, Glimelius 1994).

Además, la quimioterapia en combinación de varios fármacos mejora la supervivencia en comparación con un solo fármaco 5-FU. Todos los pacientes deben ser sometidos a pruebas de HER-2, y trastuzumab, debe añadirse a una fluoropirimidina estándar / régimen de cisplatino en pacientes con tumores HER-2 positivos. Dos y tres drogas-incluyendo los regímenes de 5-FU, cisplatino, con o sin antraciclinas, así como los regímenes de irinotecan o docetaxel que contienen son opciones razonables para pacientes HER-2 negativos (Wagner, 2010).

1.6. Manejo Clínico y Paliación:

Una vez diagnosticado el paciente y procedido a su estadificación mediante la clasificación TNM clínica, empleando la letra c como prefijo, cTNM, permitirá la orientación de la terapia multimodal.

Así pues podemos resumir en el siguiente algoritmo diagnóstico el manejo clínico actual del cáncer gástrico (García, 2013).

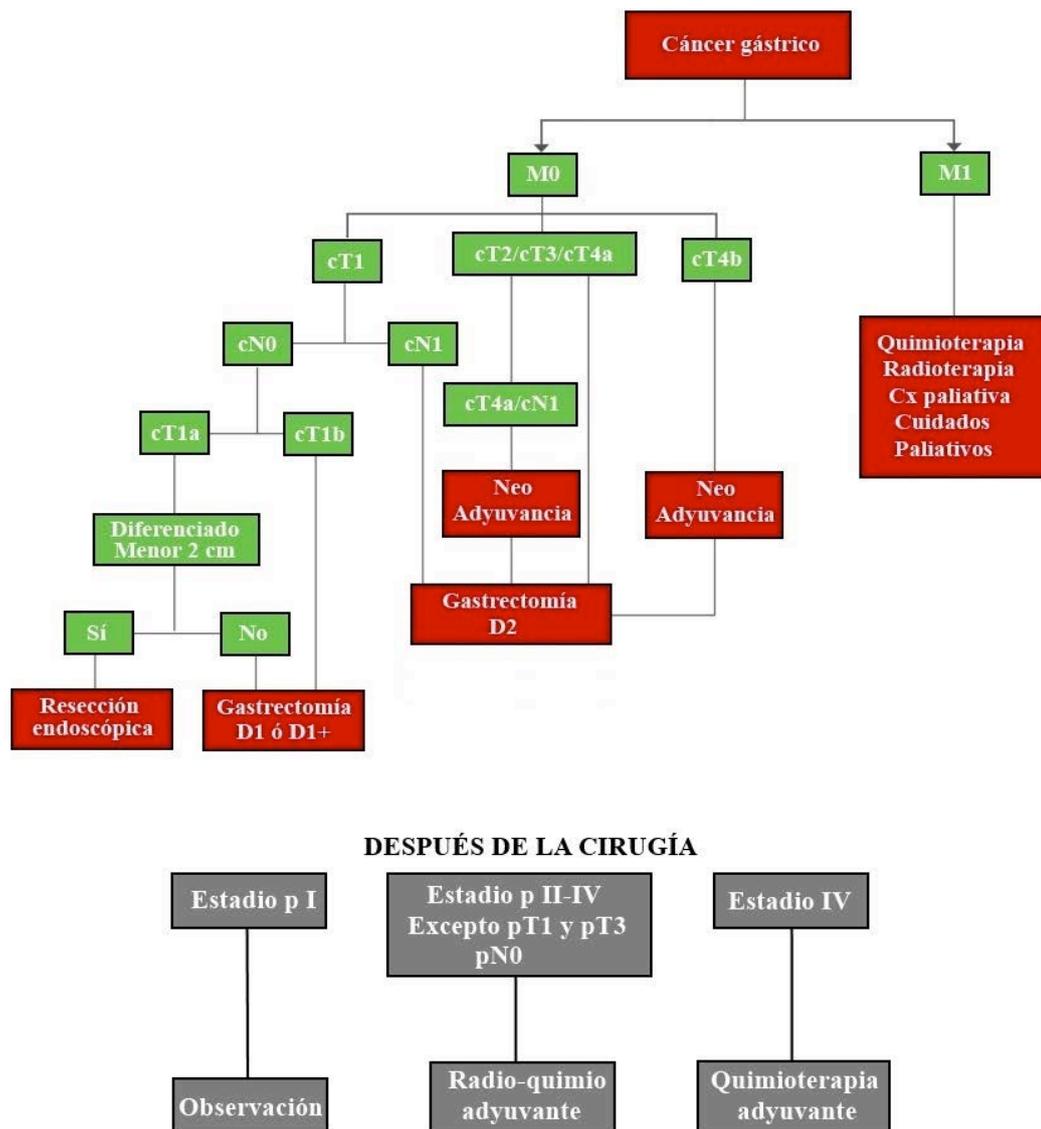


Figura 1.9.- Esquema general del manejo del cáncer gástrico (García, 2013)

En nuestro Centro la neoadyuvancia constituye un tratamiento complementario a pacientes con estadios mayores a T1, ya que valora la respuesta tumoral, posibilita una cirugía ulterior más radical y aumenta las posibilidades de cirugía R0.

Existe un porcentaje significativo de pacientes que se presentan con tumores localmente avanzados o diseminados al momento del diagnóstico y que el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. La paliación en cáncer gástrico está indicada para obstrucción, en tumores proximales y distales o el sangrado manifestado por hemorragia digestiva. Las alternativas disponibles comprenden desde la paliación endoscópica, la cirugía derivativa y la resección gástrica paliativa ([Hartgrink, 2002](#)). Existe un importante debate en la literatura más reciente en la utilización de stents como alternativa a la clásica cirugía paliativa; algunos estudios muestran que los stents son una técnica relativamente segura con alta tasa de éxitos y baja tasa de complicaciones mayores, indicada para evitar derivar al paciente a hospitales regionales ([Trotter, 2015](#)), independientemente a la quimioterapia; y la quimioterapia concurrente después del stent puede prolongar la supervivencia, si bien se podría incrementar la tasa de reintervención y migración del stent ([Miyabe, 2015](#)). La quimioterapia adyuvante se administra si tras la cirugía fue R0, si no la opción es QT paliativa. La elección de alguna de estas alternativas depende del contexto clínico y del buen criterio del equipo tratante ([Samarasam, 2006](#)). En nuestro centro, en general, se prefiere la cirugía clásica paliativa.

1.7. Justificación del estudio:

En resumen, el cáncer gástrico es una enfermedad que cursa con una alta mortalidad a pesar de los cambios diagnósticos y terapéuticos acontecidos en el último cuarto del siglo XX y principios del siglo XXI.

Existen múltiples estudios que evalúan separadamente todos sus aspectos (epidemiológicos, clínicos, pronóstico y, especialmente, su manejo), a pesar de lo cual, no queda claro cuáles son los factores asociados al desarrollo de esta enfermedad ni cuáles son los factores asociados a su mortalidad sobre los que podamos incidir para modificar la historia natural de la enfermedad.

Además, la mayoría de estos estudios se realizan sobre ensayos clínicos, habitualmente sobre una población seleccionada (especialmente proclive a la enfermedad).

Son necesarios estudios multicéntricos que evalúen de forma interrelacionada los distintos aspectos de la enfermedad (epidemiológicos, clínicos, pronóstico y manejo).

En base al razonamiento anterior, consideramos la realización de este trabajo de investigación sobre una población no seleccionada, representada por un registro clínico continuo, con el fin de conocer mejor la epidemiología, los factores predictores del desarrollo del cáncer gástrico, el estadiaje clínico, el manejo clínico y el pronóstico. A partir de nuestra base de datos hospitalaria disponible desde el año 2003 e integrada en el comité multidisciplinar de cáncer esófago-gástrico (a partir del 2007), realizamos la primera fase del estudio en forma de aproximación epidemiológica a la población jienense.

Simultáneamente, la evolución de la incorporación de la tecnología multicorte en la Tomografía Computarizada (**TCMD**) en la práctica clínica ha supuesto un aporte añadido en la precisión diagnóstica del estadiaje y seguimiento de la enfermedad tumoral.

El alto grado de complejidad que afecta a la epidemiología, histología, diagnóstico y tratamiento en el estudio del carcinoma gástrico constituye un reto para la investigación científica multidisciplinar y lo convierte en un candidato especialmente válido para implementar nuevas estrategias de abordaje.

Capítulo 2

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS - HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Nuestra hipótesis de trabajo pretende evaluar los factores multidisciplinarios que implican la aparición del cáncer gástrico, seleccionando la población jiennense. De esta forma, tendremos parámetros que nos permitan un mejor abordaje multidisciplinario de esta enfermedad.

Como objetivo principal estimaremos la implicación de factores epidemiológicos implicados en el estadio de presentación del cáncer gástrico, así como el valor de la Tomografía Computarizada Multicorte (TCMD) en el estadiaje radiológico inicial versus los grados histológicos de extensión tumoral.

Como objetivos específicos estudiaremos las siguientes correlaciones secundarias entre el estadiaje radiológico de la afectación parietal (T) por TCMD (T clínico) vs distintos parámetros clínicos e histológicos; por otra parte, establecemos correlaciones entre distintos factores pronósticos y predictivos (afectación ganglionar histológica, histología, localización y tamaño):

- Correlación entre estadiaje T clínico y parámetros clínicos
- Correlación entre estadiaje T clínico y parámetros analíticos
- Correlación entre estadiaje T clínico y localización tumoral
- Correlación entre estadiaje T clínico e histología clasificada según su agresividad
- Correlación entre estadiaje T histológico y estadiaje N histológico
- Correlación entre estadiaje N histológico y marcadores tumorales
- Correlación entre histología tumoral y localización tumoral
- Correlación entre histología tumoral y tamaño tumoral

Capítulo 3

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA:

3.1. Diseño del estudio:

Consta de las siguientes etapas:

3.1.1. Selección de pacientes e inclusión en base de datos creada para tal fin. Los pacientes fueron codificados por un número, correspondiente a su historia clínica.

3.1.2. Recopilación de información de las bases de datos de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico de las instituciones descritas a continuación: Complejo Hospitalario de Jaén y hospitales comarcales periféricos: Hospital San Juan de Dios de Úbeda, Hospital San Agustín de Linares, Hospital Alto Guadalquivir y Hospital Segura de la Sierra.

3.2. Tipo de estudio:

Estudio observacional, realizado sobre una cohorte retrospectiva. Dicho estudio se realiza sobre un registro hospitalario multicéntrico de nuestra provincia. La inclusión se realizó de forma prospectiva y consecutiva, incluyendo todos los casos incidentes tras la cirugía, y el análisis fue realizado de forma retrospectiva.

3.3. Características diferenciales del estudio:

3.3.1. Ámbito geográfico del estudio:

El ámbito territorial para el desarrollo del estudio se constituyó a partir de las comarcas de la provincia de Jaén, incluyendo la capital.

3.3.2. Período de estudio:

Los pacientes incluidos pertenecían al período temporal comprendido desde enero 2007 hasta junio 2014.

3.3.3. Criterios de inclusión:

Para el presente estudio fueron seleccionados exclusivamente pacientes diagnosticados de carcinoma de estómago.

Así pues, se consideraron pacientes candidatos aquellos poseedores de un diagnóstico anatomopatológico de carcinoma gástrico invasor en cualquiera de sus variantes, mediante biopsia obtenida endoscópicamente.

Se incluyeron tanto pacientes con diagnóstico de novo como recidivas.

Todos los pacientes fueron presentados en el Comité de Tumores Esofago-gástricos constituido en nuestro centro. Se procedió, según las guías de práctica clínica NCCN/ESMO (National Comprehensive Cancer Network / European Society for Medical Oncology), a establecer el estadio y manejo clínico de los pacientes. Los casos susceptibles de curación, y también aquellos casos individualizados por motivo paliativo, fueron sometidos a cirugía.

3.3.4. Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes que presentaban tumoraciones gástricas con anatomía patológica diferente al carcinoma (estirpe neuroendocrina, GIST y otros tumores de la unión esófago-gástrica).

3.3.5. Procedimiento de trabajo radiológico:

A. Justificación de la técnica:

El diagnóstico por imagen mediante TCMD (TC multidetector) ha supuesto una revolución de la tecnología TC, que ha permitido, aplicando el protocolo técnico establecido, modificar la actitud clínica y terapéutica a seguir.

Se caracteriza por su gran precisión en el estadiaje prequirúrgico TNM (aprox.79%, 82% y 100% respectivamente) (Lee 2012; Yan, 2009; Kim, 2012; Chen, 2007; D'Elia, 2000; Kumano, 2005); igualmente se han publicado similares resultados en evaluación preoperatoria de cáncer de remanente gástrico (83%,78% y 85%) (Lee, 2009)

Las reconstrucciones MPR (multiplanares) junto con la gastroscopia virtual (GV), constituyen una posible alternativa prometedora en el estadiaje local a la endoscopia tradicional, con similares resultados (Shen 2011; Lee, 2010; Park, 2010); no son excluyentes; como principales ventajas de la GV figuran ser una técnica no invasiva, que al combinarla con cambios posicionales (oblicuo posterior, izquierdo prono) mejora la precisión diagnóstica T, es capaz de permitir tanto la valoración intra como extraluminal, no es operador dependiente y carece de campo limitado de visión.

Asimismo, las reconstrucciones MPR en conjunción con las reconstrucciones 3D han permitido elevar la precisión diagnóstica en el diagnóstico y estadiaje de la lesión (T) (Chen, 2007; Moschetta, 2010; Kim, 2009), siendo controvertido en la estadificación N (Morgagni, 2012; Park 2010; Bhandari, 2004).

La información dispensada por el TCMD permite caracterizar tipos especiales histológicos y ayuda en el diagnóstico diferencial (Park, 1999; Horton, 2003; Johnson, 2010).

EUS (Ecoendoscopia), TC y RM (Resonancia Magnética Nuclear) muestran resultados similares en términos de precisión diagnóstica en T y en valoración de afectación serosa (Anzidei, 2009; Hwang, 2010); sin embargo, EUS y RM presentan limitación en el estadiaje a distancia, y menor disponibilidad; y en el caso de la RM el

prolongado tiempo de exploración, con el consiguiente aumento de artefactos y elevado coste, suponen desventajas añadidas.

El PET-TC presenta menor sensibilidad global aunque alta especificidad tanto en T como en N tumoral, debiendo utilizarse como prueba complementaria. (Dassen, 2009; Mukai, 2006; Lim, 2006; Yun, 2005; Ha, 2011; Ozkan, 2011). Según la NCCN, se recomienda en pacientes con enfermedad no metastásica evidente para descartar enfermedad oculta que altere el manejo clínico; también la guía de cáncer gástrico de la ESMO sugiere que el PET- TAC puede mejorar el estadiaje clínico detectando ganglios afectos o enfermedad metastásica. Sin embargo, las cifras de sensibilidad de PET y PET- TC en la detección de cáncer gástrico son bajas comparadas con otros tumores; la detección se ve influenciada por el tamaño tumoral, tipo histológico, localización, captación fisiológica de pared gástrica y por la biología tumoral (Park, 2014; Wu 2014, Blencowe, 2013; Makis, 2012; Smyth, 2012).

La disponibilidad hospitalaria, accesibilidad y rapidez son ventajas añadidas al TCMD. Por todo ello, el TCMD se erige como una herramienta de 1ª línea en el estadiaje prequirúrgico del cáncer gástrico, capaz de alterar el manejo clínico del paciente (detección de variantes anatómicas y anomalías vasculares, variar la estrategia quirúrgica y permitir el reestadiaje del paciente tras quimio-radioterapia o cirugía).

B. Protocolo técnico de estudio:

Adquisición imagen TC:

Como protocolo técnico empleamos un equipo TOSHIBA AQUILION® multicorte de 16 detectores. Se realizaron estudios bifásicos (fase arterial y venosa) en decúbito supino tras hidrodistensión gástrica con 500-1000 ml de contraste oral negativo (según tolerancia del paciente, intentando administrar la máxima cantidad posible), y en pacientes no colaboradores gránulos efervescentes (bicarbonato sódico: 1,8 gramos, JUSTEGAS®); tras inyección de 120 ml de contraste intravenoso no iónico yodado: iomeprol (IOMERON®) a un caudal de 3ml/s mediante inyector automático MEDRAD® a través de vena antecubital con catéter de 18 Gauges.

El algoritmo empleado incluye: pitch 23, 120 kV, 50 mA, D-FOV: 400, Scan time (total sec): 0.5 (7.7), modo helicoidal, grosor de corte: 1 mm, y Rango: 300.0.

El postprocesado de las imágenes se realizó en una consola de trabajo específica.

Las imágenes axiales (row data) fueron reconstruidas a 2 mm en modo multiplanar de rutina y de 1 mm para reconstrucciones 3D de forma complementaria puntual (Volumen Rendering no específico).

Análisis de Imagen:

Tres radiólogos seniors de la Sección de Radiología Abdominal de nuestro centro evaluaron las imágenes.

En el informe radiológico se reflejó:

1. La localización tumoral.
2. El grado de invasión de la pared (estadiaje “T”), según los criterios de la Tabla 1 (Minami, 1992; D`Elia, 2000; Kim, 2005).
3. Afectación ganglionar (estadiaje “N”) según los criterios de la literatura científica (Shinohara, 2005; Fukuya, 1995).

Se consideraron ganglios sospechosos de malignidad aquellos ganglios perigástricos (localizados a menos de 3cm de distancia a la lesión) de más de 6mm de eje corto y a los ganglios extraperigástricos (definidos como aquellos localizados a más de 3 cm del tumor) de más de 8mm de eje corto. Otros criterios analizados fueron: forma redondeada (diámetro longitudinal-transverso < 1.5), hilio graso excéntrico o ausente, realce con contraste marcado (> 85 UH: Unidades Hounsfield) en fase venosa o realce heterogéneo, presencia de un acúmulo de 3 o más ganglios con disposición “en racimo” (independientemente de su tamaño), aspecto de necrosis ganglionar o bien la existencia de bandas de grasa reticulares periganglionares.

Se denominó como estadiaje clínico al estadiaje preoperatorio según la clasificación TNM obtenido mediante la información proporcionada por el equipo de TC multidetector.

Tabla 3.1 Criterios de invasión de pared gástrica según TC

Estadio	Criterios TC
T	
Tx	No se puede valorar el tumor primario
T0	Sin alteración de la pared demostrable
T1	Engrosamiento focal de la capa interna, banda de hipoatenuación en capa externa (submucosa) y claro plano graso alrededor del tumor
T2	Engrosamiento focal o difuso de la pared con afectación transmural, borde externo bien delimitado y plano graso conservado alrededor del tumor
T3	Tumor transmural con borde externo irregular o nodular y/o infiltración de la grasa perigástrica
T4	Obliteración de plano graso entre el tumor y estructuras vecinas o invasión de órganos adyacentes
N	
N0	No adenopatías metastásicas
N1	Metástasis en 1-6 adenopatías regionales
N2	Metástasis en 7-15 adenopatías regionales
N3	Metástasis en más de 15 adenopatías regionales
M	
M0	Metástasis a distancia
M1	Sin metástasis a distancia

3.4. Variables estudiadas:

3.4.1 Variables dependientes

3.4.2 Variables independientes

Variables utilizadas en el estudio:

Todas las variables estudiadas han sido extraídas de la base de datos centralizada del Hospital Médico-Quirúrgico.

Se han reflejado tanto las variables independientes, como las variables dependientes o variables resultados consideradas.

3.4.1. Variables dependientes o variables resultados estudiadas:

- Estadiaje T clínico.
- Estadiaje N clínico.

3.4.2. Variables independientes:

Fueron consideradas las siguientes variables independientes. Se clasificaron en forma de una categoría genérica denominada “Datos registrados”, que engloba a las diferentes 5 subcategorías que a continuación describimos.

Datos Registrados

Se generó, inicialmente, un formulario de ítems con respecto al abordaje integral del paciente diagnosticado de carcinoma gástrico, con la finalidad de unificar criterios y establecer un protocolo de actuación común. Los datos se agruparon en cinco parcelas:

- a) Datos de filiación/identificación.
- b) Datos al ingreso.
- c) Datos al alta.
- d) Datos específicos.
- e) Nomenclatura específica para realizar las hipótesis de trabajo investigador.

a) Datos de filiación:

Como datos de filiación se incluyeron los datos personales y administrativos, es decir, domicilio, teléfonos y número de Historia Clínica.

Edad: expresada como variable continua y en años completos.

Sexo: en forma de variable dicotómica con dos categorías, mujer/hombre.

b) Datos del ingreso:

Fecha de ingreso: queda recogida la fecha de ingreso desde urgencias o si el paciente estaba ya ingresado en el hospital, la fecha de ingreso en Cirugía.

Procedencia: urgencias, quirófano, otros servicios, otro hospital y otros.

Motivo de ingreso: se traduce en alguno o varios de los siguientes síntomas de alarma, representado como variable cualitativa que presenta 7 categorías diferentes:

- ✓ Pérdida de peso >10% en los últimos 6 meses.
- ✓ Anorexia.
- ✓ Anemia.
- ✓ Masa palpable.
- ✓ Sangrado (hematemesis/melena).
- ✓ Disfagia.
- ✓ Obstrucción o vómitos.

Tiempo de Evolución o duración de síntomas (desde el inicio de los síntomas): se trata de una variable cuantitativa expresada en forma de número de días, meses o años.

Epidemiología y Patogenia:

- **Factores de Riesgo:** se incluyeron las dos subcategorías siguientes:

- ✓ *Tabaco:* expresada como variable cualitativa dicotómica (Sí/No), definido como pacientes con actual o previo hábito tabáquico.
- ✓ *Antecedentes personales:* cuantificados como variable cualitativa nominal (anemia perniciosa, pólipos, cirugía gástrica previa).

- **Comorbilidad:**

- ✓ *Hipertensión arterial sistémica (HTA):* es una variable cualitativa dicotómica (Sí/No), confirmada en más de una ocasión, esté en tratamiento o no.
- ✓ *Dislipemia:* definida como elevación de cifras de colesterol y/o triglicéridos, y expresada como variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

- ✓ *Diabetes Mellitus (DM)*: al ser también considerada variable cualitativa dicotómica (Sí/No), incluye a pacientes tanto en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) como con insulina.
- ✓ *Síndrome ansioso-depresivo*: reflejado en forma de variable cualitativa dicotómica (Sí/No).

c) Datos al alta

Fecha de alta: Se define como la fecha de salida del paciente de la planta de cirugía.

Estancia: es una variable cuantitativa continua. Se expresa como el número de días, desde el ingreso hasta el alta.

d) Datos específicos:

En este apartado hemos recogido los principales parámetros que caracterizan al paciente tumoral gástrico, clasificándolo en las 4 grandes áreas de recogida de información que describimos como datos clínicos, datos de laboratorio, datos radiológicos y datos histológicos.

A. DATOS CLINICOS:

Se observaron una serie de parámetros clínicos que describimos a continuación en forma de dos tipos de subcategorías:

- **Exploración física:** cuantificada como los siguientes ítems: masa, palidez, pérdida peso, hepatomegalia, ascitis, adenopatía supraclavicular, nódulo periumbilical y púrpura.

- **Síntomas:** incluyen los síntomas de alarma, otros síntomas genéricos de dolor epigástrico, y otros síntomas más vagos y en principio inespecíficos con respecto a la patología tumoral gástrica. De forma explícita los explicaremos en nomenclatura específica.

B. DATOS DE LABORATORIO:

Son parámetros de interés epidemiológico en la patología tumoral que nos ocupa, y en tanto en cuanto se pueden establecer correlaciones secundarias de

interés científico y multidisciplinar. Los podemos clasificar en éstos 3 grandes subgrupos de estudio:

- Hemograma y bioquímica básicas.
- Marcadores tumorales: CEA, CEA 19,9, alfafetoproteína, CA 125, CA 15-3.
- Otros datos analíticos: ferritina, transferrina, hierro, colesterol y cociente HDL/LDL, triglicéridos, ácido úrico, índice saturación transferrina, entre otros.

C. RADIOLÓGICOS:

Se refiere al **Estadaje radiológico por TC multicorte (Estadaje Clínico)**: es la principal herramienta en la estadificación prequirúrgica del paciente, en forma de aproximación al T y N tumoral (Greene, 2002), como se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 3.2 Grupos pronósticos según Estadio

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis (in situ)	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N1	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

D. HISTOLÓGICOS:

Consisten en la recopilación de datos morfológicos (tamaño de la pieza) y de datos puramente histológicos (estadaje histológico, tipo histológico, grado de diferenciación, aspecto morfológico y grado de invasión):

1. El **tamaño tumoral** en la pieza histológica, que fue recogido como variable cuantitativa medida en centímetros.
2. El **estadaje histológico** (estadaje o diagnóstico histológico según clasificación TNM). Fue basado en la clasificación del Comité estadounidense de Patólogos (CAP) y la Asociación Americana contra el Cáncer 2002 (Greene, 2002). En el informe anatomopatológico se utilizó el protocolo CAP para examinar los especímenes, que incluye la clasificación TNM.
3. El **tipo histológico**, basado en la clasificación de Lauren, cuyas características diferenciales se resumen en la Tabla 4.
4. El **grado de diferenciación** se estableció siguiendo la clasificación de grado histológico de la CAP:
 - ✓ No: *aplicable*,
 - ✓ Gx: *no puede ser establecida*,
 - ✓ G1: *bien diferenciado*,
 - ✓ G2: *moderadamente diferenciado*,
 - ✓ G3: *pobrementemente diferenciado*,
 - ✓ G4: *indiferenciado*.
5. El **aspecto morfológico** constituyó una subcategoría inspirada en la clasificación de Borrmann (según 4 tipos: polipoide, ulcerado, ulcerado-infiltrante e infiltrativo difuso).
6. El **grado de invasión se clasificó como** la posibilidad de invasión perineural o linfovascular, así como de órganos vecinos.

Tabla 3.3 Clasificación de Lauren de adenocarcinoma gástrico según tipo histológico

<i>Clasificación de Lauren</i>		
<i>Intestinal (53%)</i>	<i>Difuso (33%)</i>	<i>Mixto (14%)</i>
<p><i>1. Bien o moderadamente diferenciados</i></p> <p><i>2. Formaciones glandulares que recuerdan a las células intestinales</i></p> <p><i>3. Patrón polipoide o ulcerado (tipo I y II Borrmann)</i></p> <p><i>4. Varones > 60 años</i></p> <p><i>5. Diseminación hematógena</i></p> <p><i>6. Antro</i></p> <p><i>7. Asociado a gastritis atrófica</i></p> <p><i>8. Zonas alta incidencia (influencia ambiental)</i></p>	<p><i>1. Más del 50% de células anillo sello</i></p> <p><i>2. Mal diferenciado, “linitis plástica”</i></p> <p><i>3. Patrón infiltrativo</i></p> <p><i>4. Afecta a pacientes jóvenes (< 50 años)</i></p> <p><i>5. Predominio mujeres</i></p> <p><i>6. Fundus y cuerpo</i></p> <p><i>7. Peor pronóstico</i></p> <p><i>8. Frecuencia similar en regiones de alto y bajo riesgo (factor genético)</i></p>	<p>Aproximadamente igual porcentaje de intestinal y difuso</p>

e) Nomenclatura específica:

Con esta denominación se incluyeron distintas agrupaciones de distintas subcategorías creadas especialmente para nuestro estudio con la intencionalidad de posibilitar su ulterior análisis estadístico. En ocasiones, y debido al escaso número de pacientes en algunas de las subcategorías, fue necesario realizar agrupaciones o exclusiones, que justificaremos debidamente en cada caso. Se constituyeron las siguientes agrupaciones:

- Agrupación de categorías de síntomas:

- ✓ **Síntomas de alarma:** incluyendo obstrucción, disfagia, masa, sangrado (melena, hematemesis, anemia), pérdida de peso.
- ✓ **Síntomas digestivos inespecíficos:** que engloba a los síntomas: dispepsia, síndrome ulceroso y anorexia.
- ✓ **Otra sintomatología:** son aquellos síntomas indeterminados o no directamente relacionados, como ictericia, abdomen agudo y obstrucción de colon.

- Agrupación de los subtipos de histología según clasificación de Lauren:

Fue realizada la siguiente agrupación en tres subtipos:

- Intestinal.
- Difuso.
- Mixto.

Se excluyó la categoría “mixto” en los análisis estadísticos de las líneas de trabajo siguientes: correlación secundaria entre histología y tamaño tumoral e histología y localización tumoral, por presentar tan escaso número de pacientes que impedía el análisis posterior. No fue posible asimilarlo a otra subcategoría debido a las implicaciones clínicas y epidemiológicas condicionantes.

- Agrupación de la histología tumoral según su índice de agresividad:

Esta clasificación fue creada combinando criterios de distintas clasificaciones histológicas (clasificación de grado histológico de la CAP, clasificación de Lauren y presencia o no de invasión linfovascular y/o perineural), comprendiendo tres subcategorías:

1. Agresividad Alta: se constituyó a expensas de los siguientes subgrupos histológicos, típicamente considerados de alto potencial maligno por su indiferenciación y tendencia a la infiltración:

- Intestinal pobremente diferenciado.
- Difuso.
- Invasión perineural y/o linfovascular presente.

2. Agresividad Media: en esta categoría se incluyó al siguiente subgrupo, por sus características anatomopatológicas, con un potencial de diseminación intermedio:

- Intestinal moderadamente diferenciado.

3. Agresividad Baja: se configuró a partir de los siguientes subgrupos de histología, caracterizados por su bajo potencial de diseminación locorregional y a distancia:

- Intestinal bien diferenciado.
- Tubular.
- Sin invasión perineural ni linfovascular.

El subtipo Papilar fue desestimado por indeterminado en cuanto a su agresividad histológica.

- Agrupación ganglionar:

Se consideraron, en términos de *estadiaje clínico*, **N+** a aquellos pacientes con ganglios positivos y **N-** a aquellos carentes de ganglios sospechosos de malignidad.

Se denominaron en cuanto a *estadiaje anatomo-patológico*, **N+** los pacientes con ganglios histológicamente confirmados con infiltración tumoral y **N-** los pacientes con ganglios no afectados (englobando linfadenitis crónica reactiva y ganglios linfáticos normales).

- Agrupación en el Estadiaje T (según el tamaño tumoral):

Tanto en el Estadiaje T clínico como histológico se realizó la siguiente agrupación de las subcategorías mostradas:

- **No visible (Tx):** se denominó con el número 0. Esta categoría se excluyó del postprocesado estadístico por los siguientes motivos: el mínimo número de subcategorías.
- **Afectación Mural Gástrica (Estadios T1, T2):** para el análisis estadístico se denominó como categoría I.
- **Afectación Transmural Gástrica (Estadios T3, T4):** siguiendo la nomenclatura anterior, se denominó categoría II.

- Agrupación según la localización tumoral:

En las siguientes 3 subcategorías se resumen las posibles áreas de localización tumoral en nuestra serie de pacientes, de forma que fuese posible su manejo estadístico:

- Agrupación de cardias, fundus y boca anastomótica.
- Agrupación de cuerpo gástrico con afectación total de estómago.
- Antro gástrico.

3.5. Número de pacientes seleccionados para el estudio investigador:

Después de realizar la evaluación preliminar de todos los casos de cáncer gástrico documentados en nuestra base de datos en el período de tiempo citado, así como de realizar la inclusión de todos aquellos susceptibles de cumplir los criterios prefijados, el número total de pacientes seleccionados para el estudio ha sido de 104.

3.6. Análisis estadístico:

El análisis estadístico se ha realizado según la siguiente metodología:

Los datos recogidos sobre las variables dependientes e independientes mencionadas en este estudio se registraron en una base de datos anonimizada, construida para tal fin y procesados estadísticamente mediante el programa estadístico SPSS v21.

En primer lugar se realiza un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables de la base de datos; para ello, en el caso de las variables cualitativas, se presenta una tabla de frecuencias (número de casos y porcentaje) y, como representación gráfica, el gráfico de sectores. Para el caso de las variables cuantitativas se presentará para cada una de ellas: media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo y, como representación gráfica, el diagrama de caja y bigotes. Con ello se podrán conocer las características epidemiológicas y los factores implicados en el estadio de presentación del cáncer gástrico.

A través del análisis bivalente se estudiarán el resto de objetivos planteados.

Para determinar la concordancia entre dos variables cualitativas se analizará el Índice Kappa. Y para estudiar las relaciones entre dos variables cualitativas se realizará el Chi-cuadrado (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2).

A continuación, para estudiar las diferentes correlaciones, previamente se estudiará la normalidad de las variables cuantitativas a través del test de Shapiro Wilks. Y tras este análisis, para determinar la correlación entre dos variables cuantitativas, se

calculará el coeficiente de correlación de Pearson, o Spearman según si se cumple la hipótesis de normalidad.

Para determinar la capacidad diagnóstica del estadiaje N clínico frente al N histológico (gold standard) se analizará la evaluación de test diagnósticos mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Para todos los análisis se considerará significativo un valor $\alpha=0.05$

3.7. Estrategia de búsqueda bibliográfica:

La bibliografía, selección y análisis de estudios relevantes se ha realizado en dos fases:

A. Bases de Datos referenciales:

- a. **Medline/Pubmed** (1990-2015).- MEDLINE cubre la literatura internacional en biomedicina, incluyendo los campos afines de la salud y las ciencias biológicas y físicas, humanidades y ciencias de la información y su relación con la medicina y la atención de la salud. La información se indexa desde aproximadamente 3.900 revistas publicadas en todo el mundo.
- b. **Embase** (1980-2015).- Es la versión automatizada del Excerpta Médica y actualmente cuenta con una fuente más de 25 millones de registros de más de 7.000 revistas de más de 70 países en un índice por Emtree, diccionario de sinónimos que también incluye las clasificaciones MeSH. Además, cuenta con más de 5 millones de artículos y ponencias que se indexan sólo en Embase y todo el contenido de MEDLINE producido por la National Library of Medicine (NLM).
- c. **IME** (1971-2015) (Índice Médico Español).- Base de Datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que recoge referencias bibliográficas de unas 321 revistas médicas españolas.

B. Bases de Datos sobre MBE (Medicina Basada en la Evidencia): Esta fase ha tenido como objetivo localizar e identificar Revisiones Sistemáticas actualizadas y, en ausencia de ellas, estudios primarios del más alto nivel de calidad disponible.

a. The Cochrane Library: La Colaboración Cochrane es una organización internacional, que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992.

The Cochrane Library agrupa las siguientes BBDD:

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- The Cochrane Review Methodology Database (CRMD)

b. Best Evidence: Recurso de MBE del ACP Journal Club. Incluye 150 revistas médicas.

3.8. Motor de búsqueda bibliográfica:

Los descriptores pubmed utilizados han sido (Ingles/español):

- Stomach neoplasms (neoplasias gástricas)
- Multidetector computed tomography (tomografía computarizada multidetector)
- Gastroscopy (gastroscopia)
- Endosonography (endosonografía)
- Magnetic resonance spectroscopy (espectroscopia de resonancia magnética)
- Image processing computer assisted (equipo de procesamiento de imagen asistida)
- Positron Emission Tomography (PET)
- Neoplasm Staging (estadiaje tumoral)
- Adenopathies (adenopatías)

- Gender, age, location, size, medical genetics, diabetes, hypertension, dyslipidemia, anxious depressive syndrome, anti-inflammatory non-steroidal, tobacco, alarm symptoms, hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, protein.

Los descriptores del tesoro EMBASE utilizados (Inglés/español):

- Stomach cancer
- Multidetector computed tomography (TC multidetector)
- Computer assisted emission tomography (tomografía axial computarizada)
- Image processing (procesamiento de imagen)
- Nuclear magnetic resonante spectroscopy (espectroscopia de resonancia magnética nuclear)
- Scintiscanning (medicina nuclear, PET)
- Endoscopic echography (ecografía endoscópica)

3.9. Presentación de citas bibliográficas e imágenes:

Las citas han sido referenciadas según las actuales normas de publicación del estilo de Harvard. www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/ecimed/harvard.pdf.

Las imágenes de TAC multicorte expuestas en el Anexo 1 proceden de estudios de extensión realizados en la Unidad de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario de Jaén y de forma complementaria de alguno de sus Centros Comarcales, tras haber solicitado el consentimiento informado a los pacientes y de acuerdo a principios éticos y a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. Así mismo, en el texto se incorporan otras figuras extraídas de Internet, donde consta que son accesibles, libres y gratuitas, en relación al texto y/o artículos referenciados. El resto de figuras que se incorporan han sido creadas directamente para el desarrollo de esta tesis doctoral.

3.10. Apoyo informático utilizado:

La edición del texto ha sido realizada con el programa estadístico SPSS v21. De igual forma se utilizan los programas: Word®, Power Point®, Microsoft Excel® y gráficos de apoyo según variables cualitativas y cuantitativas.

3.11. Normas éticas:

Nuestro estudio de investigación ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario de Jaén, siguiendo las normas éticas y legales que rigen nuestro Estado.

Según la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) para la investigación biomédica. También se tiene en consideración la Ley de Autonomía del Paciente 41/2002.

El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos que participan en el estudio se ajusta a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre, informando al paciente de sus derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Corrección y Oposición). Se asegura el anonimato de los sujetos y confidencialidad de los datos, los cuales no estarán accesibles a personas ajenas al estudio; para ello se disociarán las muestras de los datos personales sensibles para su adecuada protección durante el análisis de los casos.

Se informó a los pacientes candidatos a entrar en el proyecto a través de una Hoja de Información al Paciente. Además, todos los pacientes participantes en el estudio prestaron previamente su consentimiento informado y voluntario para el uso de su información.

Capítulo 4

RESULTADOS

4. RESULTADOS:

4.1. Análisis de características epidemiológicas generales:

En este primer bloque de estudio nuestra intención ha sido reflejar los principales caracteres epidemiológicos extraídos de nuestra muestra poblacional. Los resultados obtenidos se han presentado en toda su extensión con formulación estadística en formato de tablas de frecuencia y porcentajes de “Variables Cualitativas y Cuantitativas”. A continuación exponemos un análisis a modo de resumen de las mismas.

4.1.1. Sexo:

Se ha representado dicha variable cualitativa nominal mediante el siguiente gráfico de sectores, que refleja gráficamente el porcentaje válido de mujeres y varones. El porcentaje de pacientes perdidos fue nulo.

Así pues, de los 104 pacientes que presentaron cáncer gástrico, el 68,3% de ellos eran varones y el 31,7% restante mujeres.

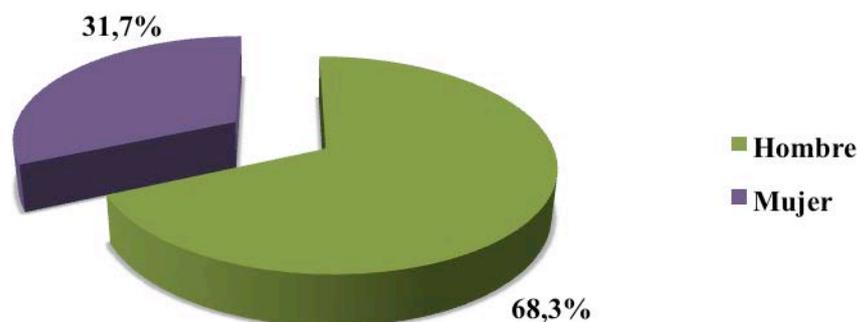


Figura 4.1.- Gráfico representativo de la variable sexo

4.1.2. Edad:

Mediante el siguiente gráfico hemos expresado la información de dicha variable cuantitativa: 64,68 años de media, con una desviación típica de 12,2. El porcentaje de pacientes perdidos fue nulo en este apartado.

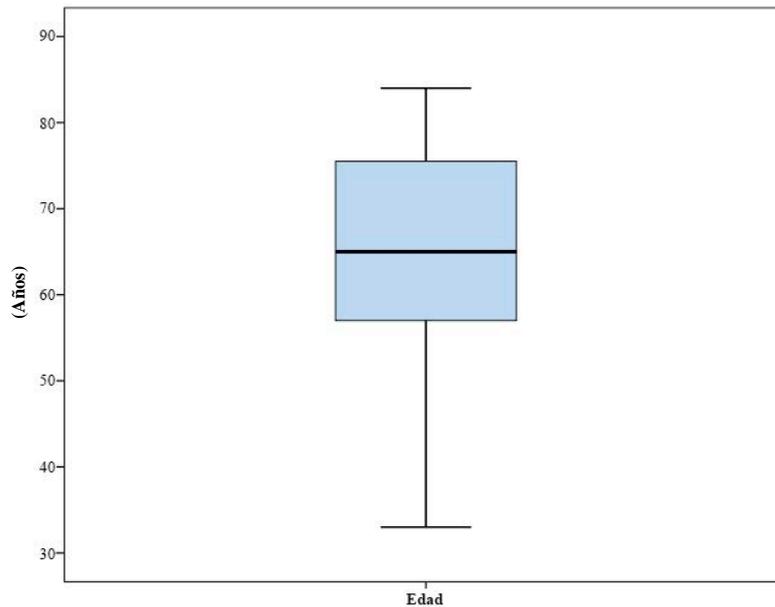


Figura 4.2.- Gráfico representativo de la variable edad

4.1.3. Localización:

Se obtuvo un porcentaje válido expresado en los dos siguientes gráficos de sectores, con un porcentaje de pacientes no válidos cuantificado en una frecuencia del 1%.

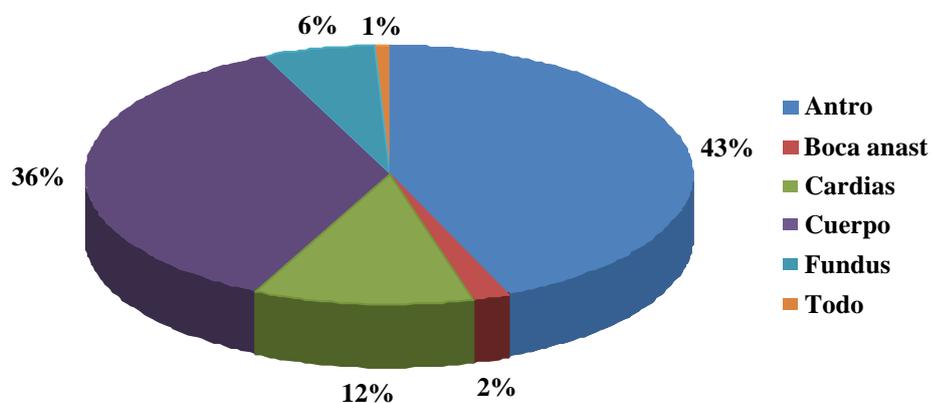


Figura 4.3.- Representación gráfica de porcentaje válido por localización tumoral

En el gráfico representado en la siguiente figura se agruparon las distintas subcategorías de localización para posibilitar el análisis estadístico ulterior.

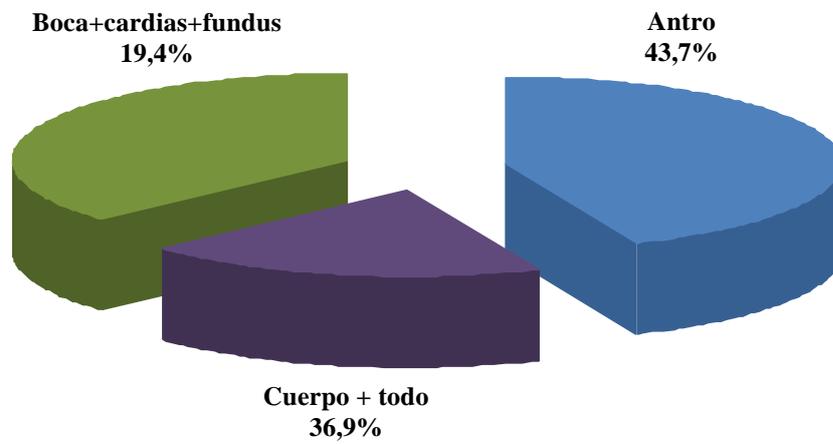


Figura 4.4.- Representación gráfica de la localización tumoral agrupada por categorías

4.1.4. Tamaño:

Como parámetro cuantitativo numérico, medido en la pieza histológica, se expresó en centímetros, obteniendo una media de 5,5 cm, con una desviación típica de 3,679. Para su representación gráfica mostramos un diagrama de cajas y bigotes.

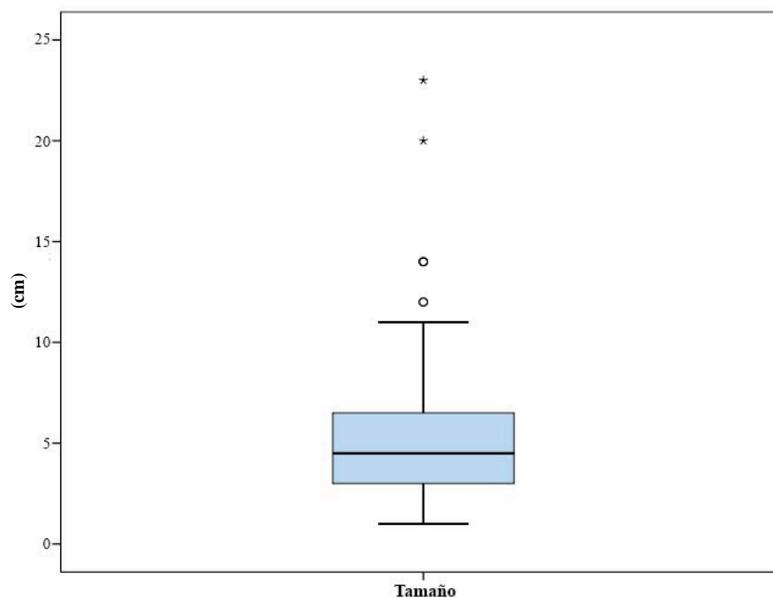


Figura 4.5.- Representación gráfica del tamaño tumoral de la pieza macroscópica

4.1.5. Factores genéticos:

Tan sólo 2 pacientes de nuestra serie presentaron como predisposición genética síndrome de Lynch; si bien debemos aclarar en este aspecto tan específico y que requiere estudio genético confirmatorio, que hubo un alto porcentaje de pacientes con información al respecto no documentada en forma de datos perdidos del sistema (90,4%).

Aunque otros 5 pacientes presentaron antecedentes personales de otro tipo de cáncer extragástrico, no pudo ser demostrado por no reunir el resto de criterios necesarios, que se trataran de cánceres familiares hereditarios, y se catalogaron como esporádicos.

Como dato anecdótico se detectó un paciente HLA B27 positivo.

4.1.6. Comorbilidad:

La recogida de datos en este ítem se ha realizado en todos los pacientes de tal manera que no existieron datos perdidos del sistema.

4.1.6.1. Diabetes:

Podemos resumir en nuestra población de estudio el porcentaje válido de pacientes diabéticos como 21,2%, tal y como se muestra en la Figura 4.6.

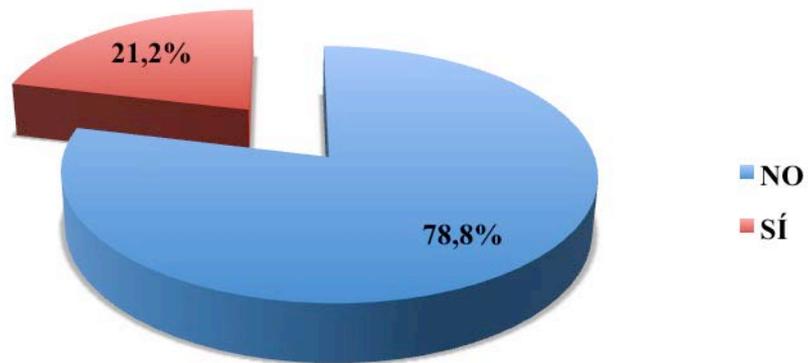


Figura 4.6.- Representación del porcentaje válido de pacientes diabéticos

4.1.6.2. HTA:

El porcentaje válido de pacientes hipertensos constituyó el 23,1%.

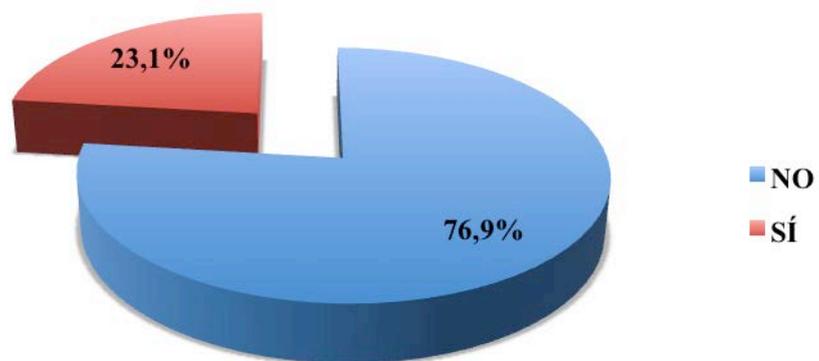


Figura 4.7.- Representación del porcentaje válido de pacientes con hipertensión

4.1.6.3. Dislipemia:

En cuanto al porcentaje válido de pacientes con anomalías en el metabolismo de lípidos séricos, se cuantificó en un 14,4%.

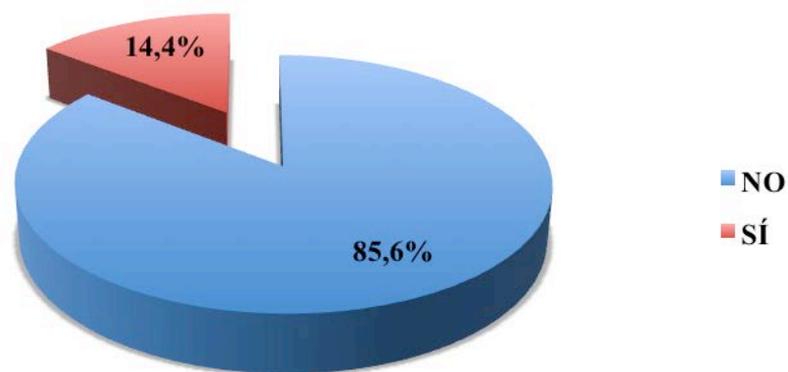


Figura 4.8.- Representación del porcentaje válido de pacientes dislipémicos

4.1.6.4. Síndrome ansioso-depresivo:

Obtuvimos un porcentaje válido en nuestra población de estudio que alcanzó el 4,8%.

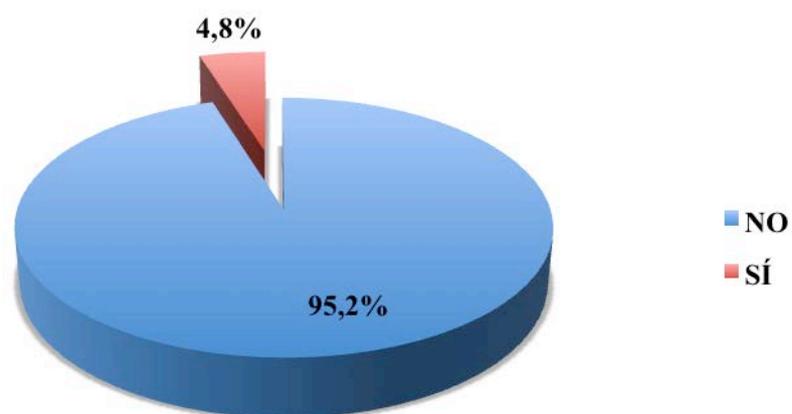


Figura 4.9.- Representación gráfica del porcentaje válido de pacientes diagnosticados de síndrome ansioso-depresivo

4.1.7. Fármacos:

El porcentaje válido de pacientes que presentaban antecedentes de ingesta farmacológica de AINE, antiácidos o ambos, se especifica a continuación. Debemos tener en cuenta que el porcentaje de pacientes no válidos en este ítem alcanzó un total del 78,8%.

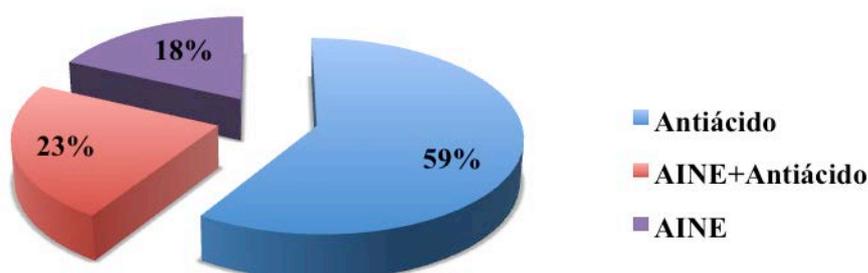


Figura 4.10.- Representación gráfica de pacientes con ingesta farmacológica

4.1.8. Factores de riesgo:

4.1.8.1. Enfermedad precursora:

Hemos realizado dos tipos de gráficos resumen, de un lado reflejando la afectación pormenorizada de las distintas posibilidades de enfermedades desencadenantes y, por otro, la representación agrupada (en forma de enfermedad péptica presente o ausente); ambos expresados en forma de porcentaje válido. En cuanto a los datos no válidos del gráfico inicial detallado de enfermedad precursora, se tradujeron numéricamente en 71,2%.

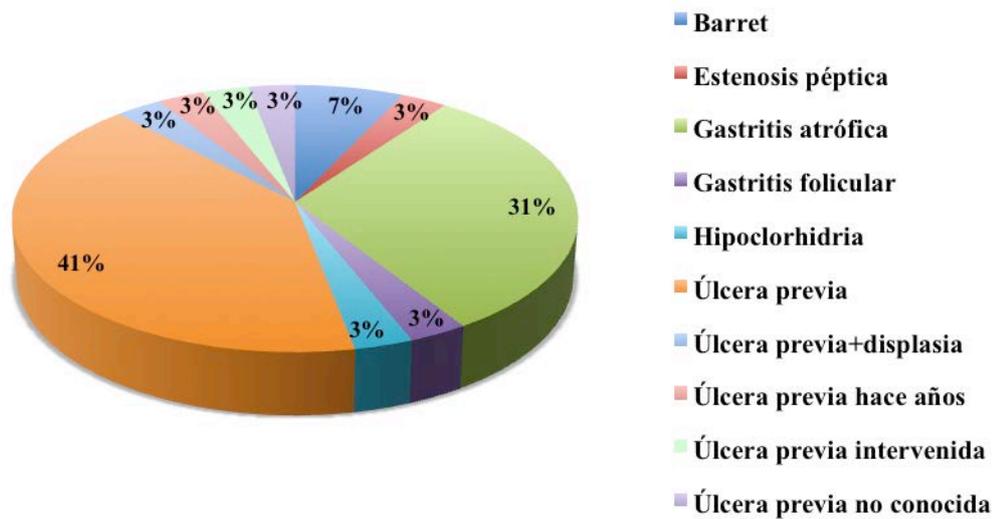


Figura 4.11.- Representación gráfica de pacientes con enfermedad precursora

En el parámetro enfermedad péptica no se registraron datos perdidos del sistema.

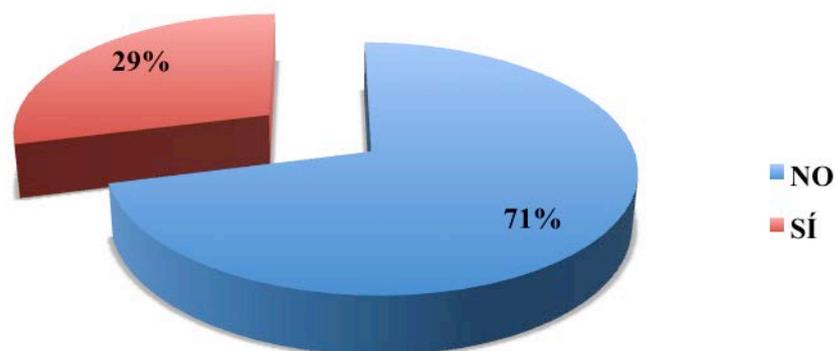


Figura 4.12.- Representación gráfica de pacientes con enfermedad péptica

4.1.8.2. Tabaco (factor exógeno):

Lo individualizamos y reflejamos en forma de porcentaje válido: 0,21%. El porcentaje de datos perdidos del sistema fue en este caso de un 25%.

4.1.9. Síntomas:

Para el análisis de esta variable cualitativa decidimos clasificarlos en 4 subcategorías: duración de síntomas, síntomas generales, síntomas de alarma y otros síntomas en principio no directamente relacionados con la patología en cuestión. Los expresamos en forma de frecuencia; es decir, el número de pacientes con respecto al total de pacientes de la muestra (104) o bien como porcentaje válido.

4.1.9.1. Duración de síntomas:

De forma gráfica hemos representado el porcentaje válido de los pacientes de nuestro estudio mediante la siguiente figura. El porcentaje de datos perdidos lo ciframos en 25%.

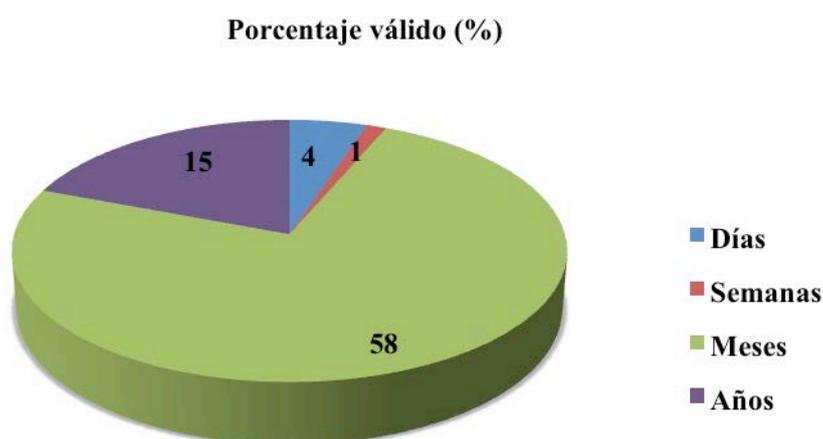


Figura 4.13.- Representación gráfica de duración de síntomas

4.1.9.2. Presencia de síntomas generales:

Para su representación gráfica hemos clasificado en los siguientes dos grandes grupos de variables a los pacientes del estudio, con sus respectivos porcentajes válidos. En este apartado el porcentaje de datos perdidos del sistema fue nulo.

- Dispepsia:

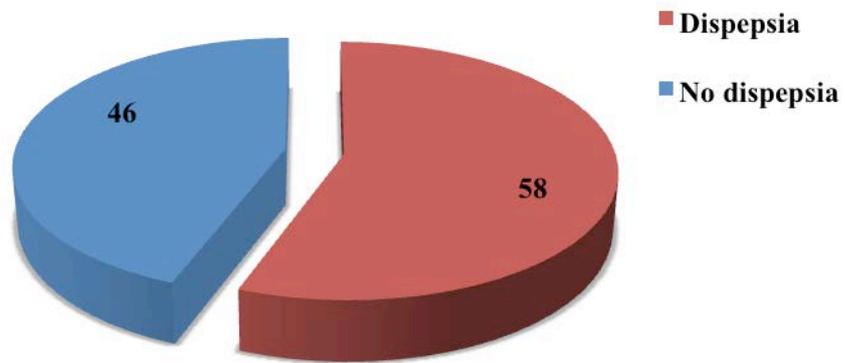


Figura 4.14.- Representación gráfica de síntoma general dispepsia (nº de pacientes)

- Anorexia:

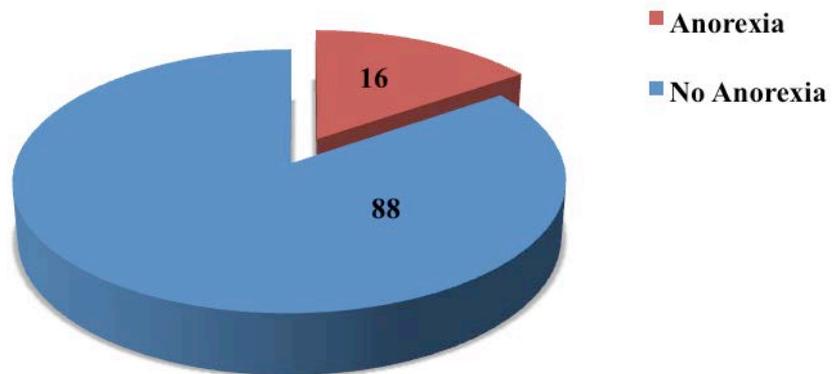


Figura 4.15.- Representación gráfica de síntoma anorexia (nº de pacientes)

4.1.9.3. Síntomas de alarma:

Constituyen los síntomas digestivos de mayor gravedad, que obligan a estudio no demorable y sistémico del paciente. Cabe destacar que no se registraron datos no válidos en ninguno de los síntomas de alarma.

4.1.9.3.1. Pérdida de peso:

Comparativamente con el resto de síntomas de alarma, constituyeron el mayor porcentaje válido reflejado: 37,5%.

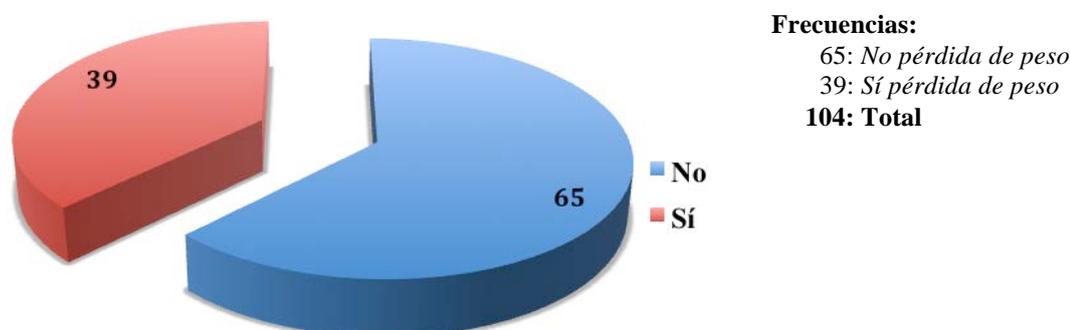


Figura 4.16.- Representación gráfica de síntoma pérdida de peso

4.1.9.3.2. Masa palpable:

Se cuantificó en el menor porcentaje válido, comparativamente con el resto de síntomas de alarma recogidos en la muestra (1,9%).

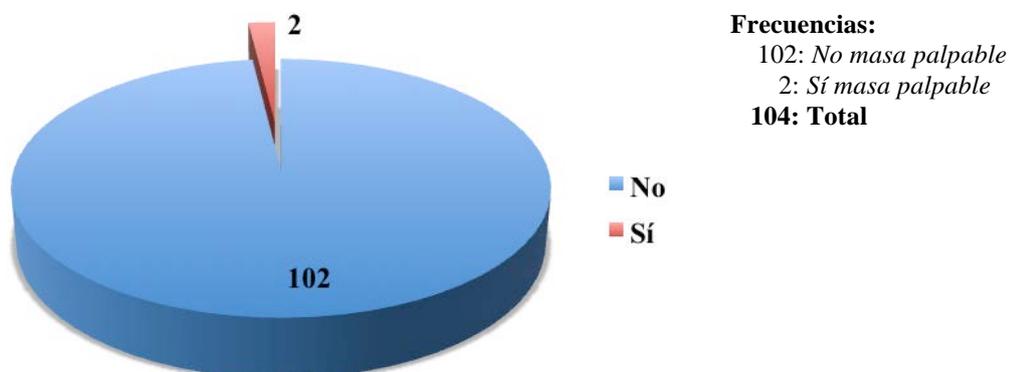


Figura 4.17.- Representación gráfica síntoma masa palpable

4.1.9.3.3. Anemia:

Se evidenció un porcentaje válido del 24%, representado como sigue en la Figura 4.18.

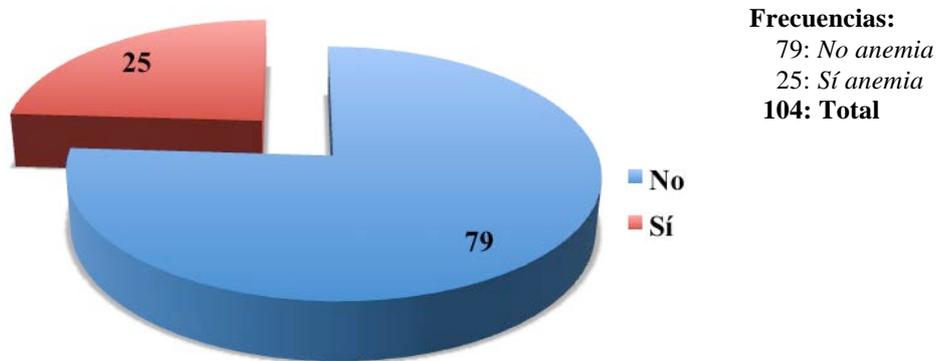


Figura 4.18.- Representación gráfica síntoma anemia

4.1.9.3.4. Sangrado-melena:

En general, representaba un valor de frecuencia global en nuestra muestra relativamente reducido, de 9, expresado gráficamente como mostramos.

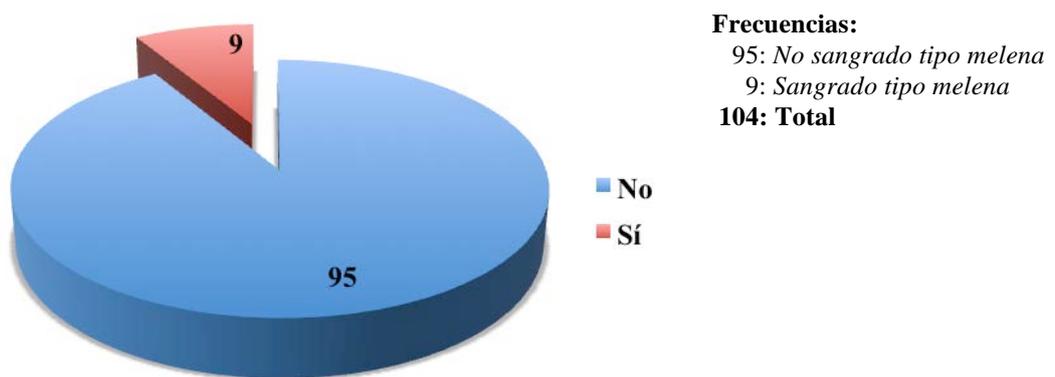


Figura 4.19.- Representación gráfica del síntoma sangrado tipo melena

4.1.9.3.5. Sangrado-hematemesis:

De forma similar al parámetro sangrado-melena, supuso una frecuencia relativamente baja (8).



Figura 4.20.- Representación gráfica de síntoma sangrado tipo hematemesis

4.1.9.3.6. Disfagia:

Muy similar al sangrado, ya que presentó una frecuencia cuantificada en 10; por tanto, de valor numérico relativamente escaso.

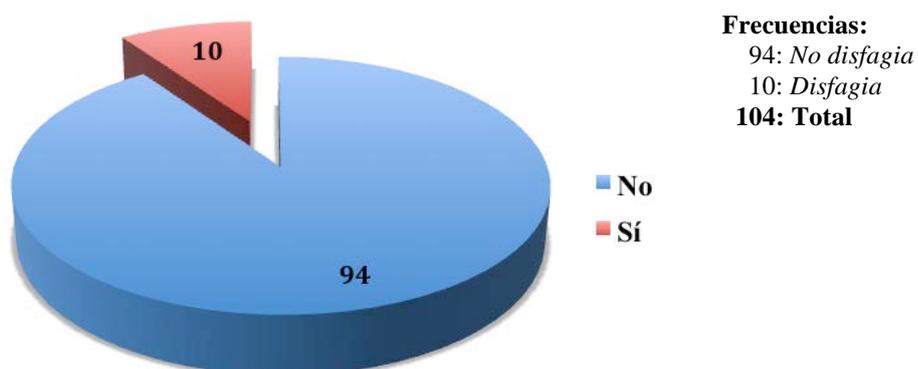


Figura 4.21.- Representación gráfica de síntoma disfagia

4.1.9.3.7. Obstrucción-emesis:

Representada gráficamente en forma de diagrama de sectores con una frecuencia de 18.

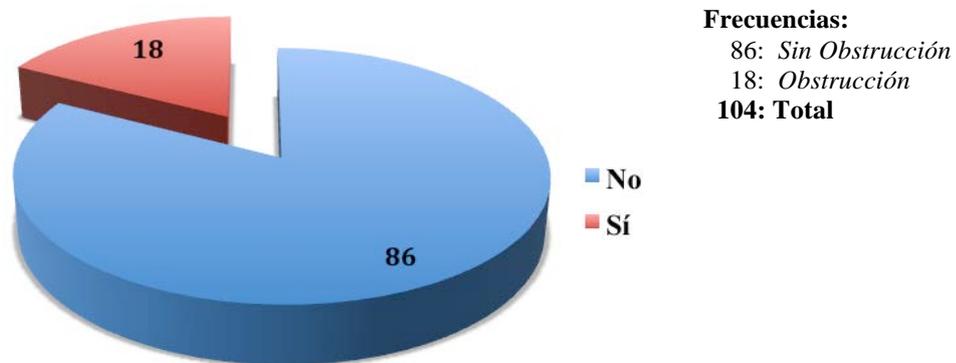


Figura 4.22.- Representación gráfica síntoma emesis

4.1.9.4. Otros síntomas no directamente relacionados:

En este ítem hemos pretendido agrupar una serie de síntomas inespecíficos, indirectamente relacionados con la enfermedad tumoral gástrica.

- **Síntomas digestivos “inclasificables”:** expresados de forma gráfica del modo siguiente.

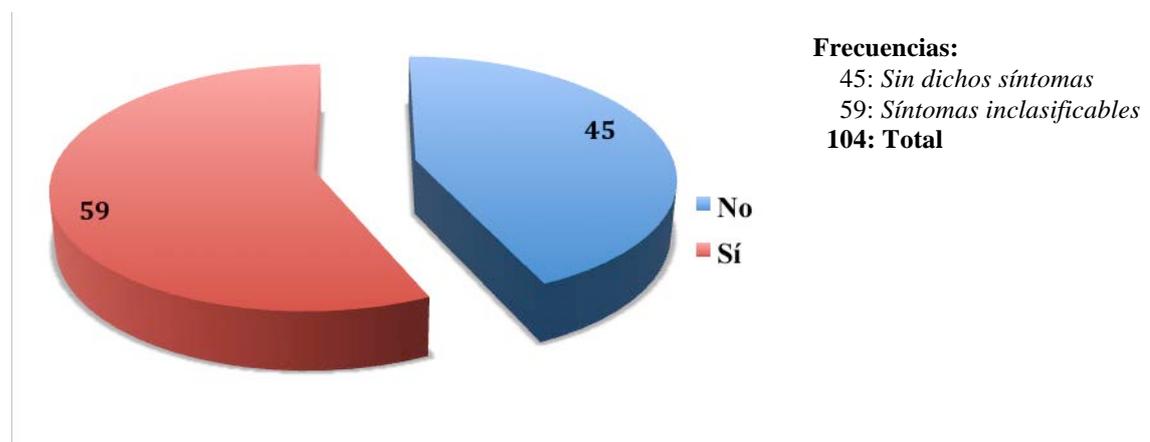


Figura 4.23.- Representación síntomas digestivos inclasificables

- **Síntomas referidos a colon:** como prosigue mostramos las frecuencias y el diagrama resumen.



Figura 4.24.- Representación síntomas relacionados con intestino grueso

4.1.10. Parámetros analíticos:

Si bien podríamos haberlos representado de forma cuantitativa, con la finalidad de conseguir un entendimiento más directo e intuitivo hemos realizado su representación en forma de variables cualitativas (numéricamente representadas como porcentajes válidos).

4.1.10.1. Hemoglobina:

En esta variable no se registraron valores perdidos del sistema.

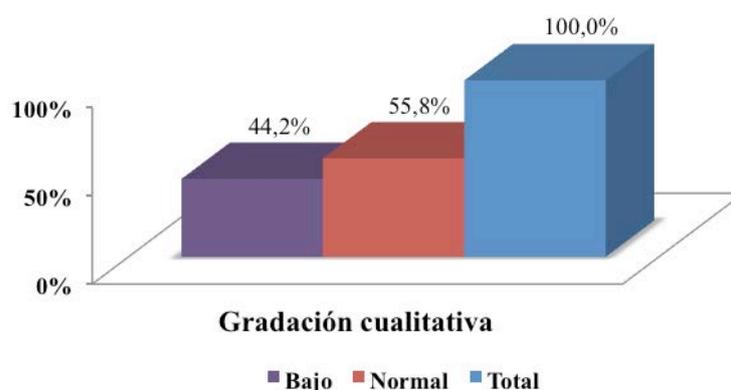


Figura 4.25.- Representación del valor de hemoglobina en sangre en pacientes con cáncer gástrico

4.1.10.2. Leucocitos-linfocitos:

Gráficamente hemos representado la variable analítica leucocitos y, comparativamente con el anterior, su subgrupo denominado linfocitos, expresados en forma de los porcentajes válidos que exponemos. El resto de variables secundarias de leucocitos (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, células LUC) no han sido representadas porque obtuvimos en la mayoría de pacientes parámetros normales. El porcentaje de datos no válidos en el apartado leucocitos fue 63,5% y de linfocitos 64,4%.

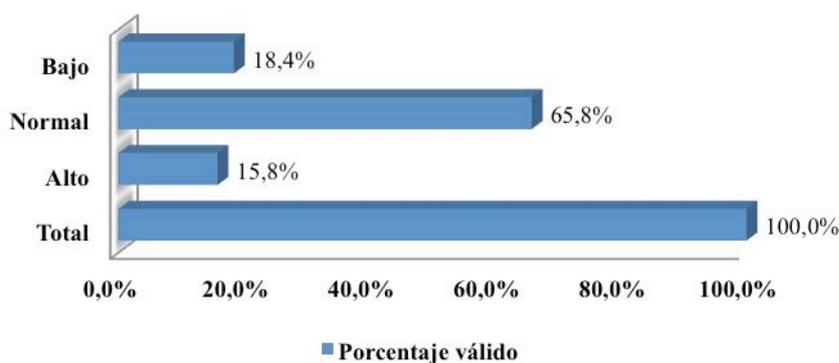


Figura 4.26.- Representación del valor de leucocitos sanguíneos en pacientes con cáncer gástrico

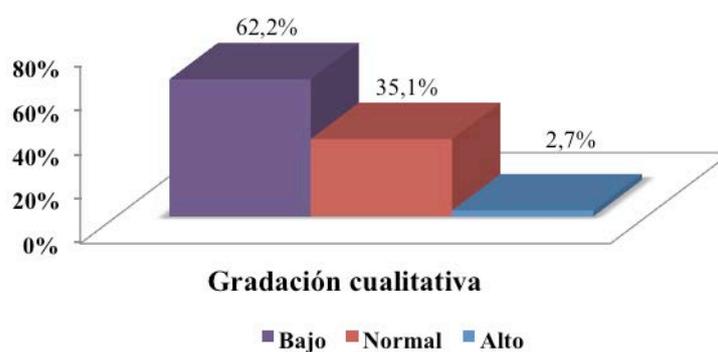


Figura 4.27.- Representación del valor de linfocitos sanguíneos en pacientes con cáncer gástrico

Las variables siguientes: plaquetas, colesterol total, enzimas hepáticas (GOT, GPT), ácido úrico, urea, creatinina, bilirrubina y LDH no han sido reflejadas gráficamente a partir de sus correspondientes tablas de datos debido a que, analizando

sus valores, en la mayoría de pacientes (> 50%) de la muestra los resultados obtenidos han sido normales, y como factor añadido, al alto porcentaje de datos perdidos.

4.1.10.3. Colesterol HDL y LDL:

La discrepancia entre alteración de los valores séricos de colesterol HDL y LDL registrados, respectivamente, es reflejada gráficamente en forma de los siguientes porcentajes válidos expuestos; sin embargo, la media de los valores de colesterol total resultó ser compatible con la normalidad.

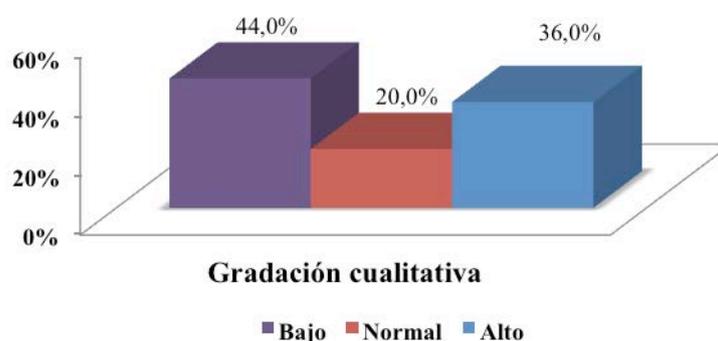


Figura 4.28.- Representación del valor de colesterol HDL en sangre en pacientes con cáncer gástrico

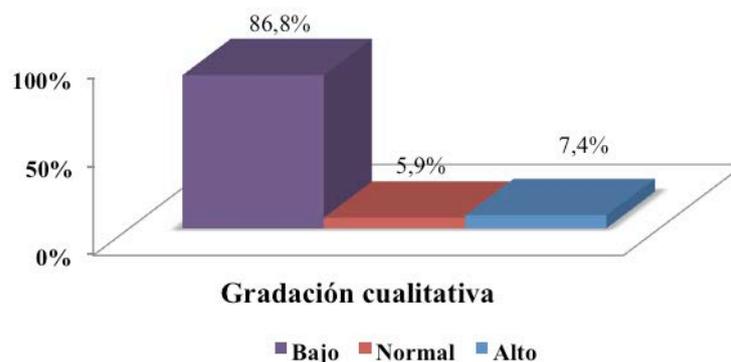


Figura 4.29.- Representación del valor de colesterol LDL en sangre en pacientes con cáncer gástrico

En el caso del subgrupo HDL colesterol hemos de destacar un porcentaje de datos perdidos del sistema de un 51,9%, y en el caso de LDL colesterol un porcentaje del 34,6%.

4.1.10.4. Proteinemia:

Constituye un importante parámetro indicador clínico del grado de desnutrición proteico. Así pues, un porcentaje válido del 72,1% de pacientes con hipoproteinemia reflejaba el deficiente estado nutricional de la mayor parte de pacientes con cáncer gástrico de nuestra muestra. Mediante el estudio de esta variable adjuntamos el siguiente gráfico representativo. No hubo datos perdidos del sistema.

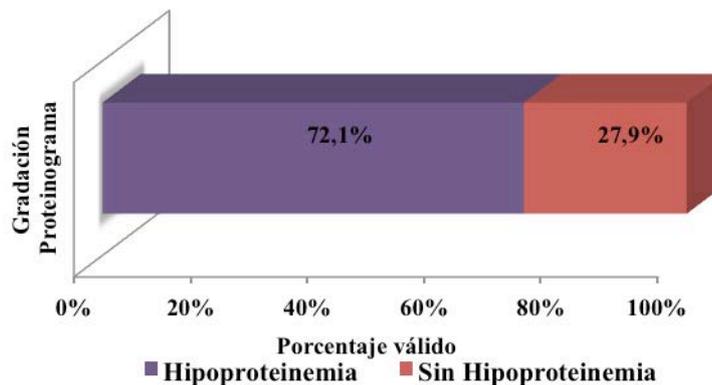


Figura 4.30.- Representación del valor cualitativo de proteínas en sangre en pacientes con cáncer gástrico

4.1.10.5. Marcadores tumorales:

Los diferentes tipos de marcadores tumorales han sido reflejados en las distintas figuras que mostramos a continuación.

- CEA o antígeno carcinoembrionario:

Como dato a destacar en la interpretación gráfica, mencionamos la presencia de un 76,9% de pacientes con dicha glicoproteína de origen fetal positiva en cifras anormales (elevada) en suero y en un 23% cifras normales o bajas; como datos no válidos, se objetiva un porcentaje del 12,5% (Figura 4.31).

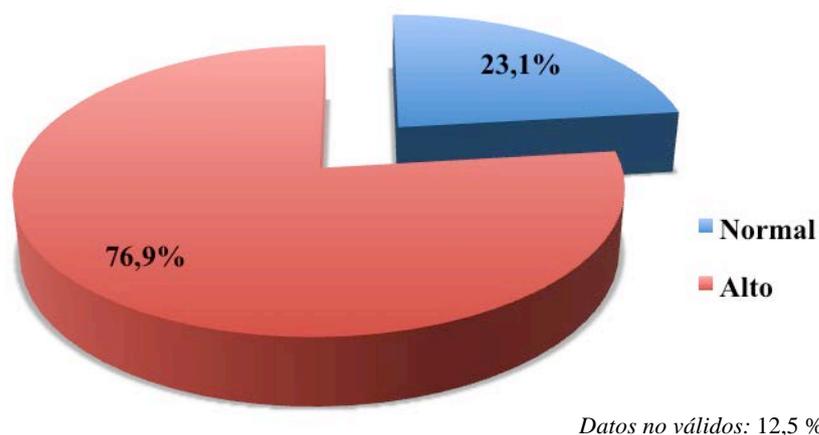


Figura 4.31.- Representación gráfica del valor cualitativo del marcador CEA

- **CA 19.9:**

El antígeno carbohidrato 19.9 es un marcador tumoral sérico que se detectó en rango patológico en un 22,5% de pacientes; como dato añadido se hallaba la presencia de datos perdidos en un porcentaje de 14,4%.

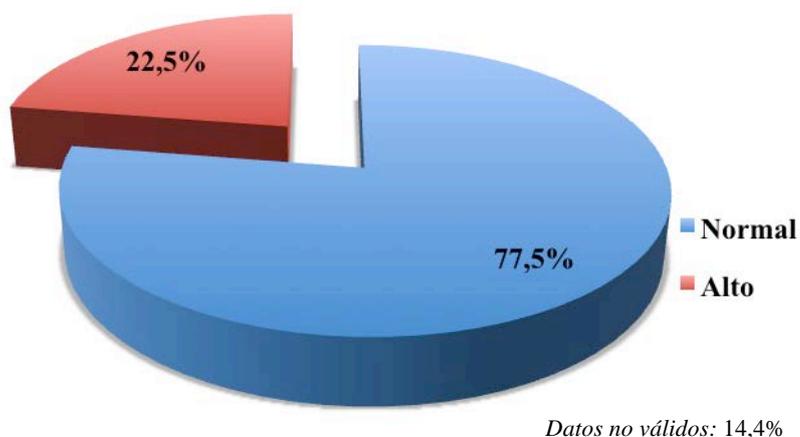


Figura 4.32.- Representación del valor cualitativo del marcador CA 19.9

- **CA 125:**

Dicha proteína sérica se encontraba elevada con respecto a parámetros normales de laboratorio en un 90% de pacientes; en cuanto a los datos perdidos de esta variable los pudimos cuantificar en un porcentaje de 71,2%.

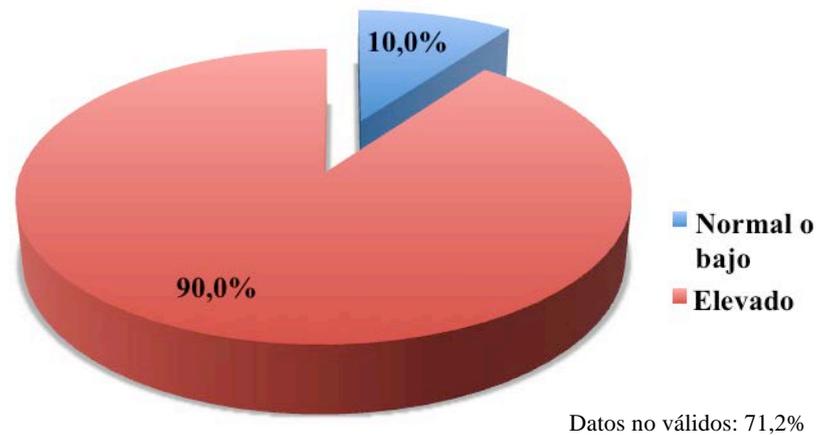


Figura 4.33.- Representación del valor cualitativo del marcador tumoral CA 125

- **CA 15.3:**

No se ha realizado la correspondiente representación gráfica por el hallazgo de valores normales en un porcentaje del 69% y la alta tasa de datos perdidos del sistema (69,2%).

- **Alfafetoproteína:**

Tampoco se ha representado por las mismas razones que el anterior parámetro.

A continuación mostramos los diferentes parámetros analíticos capaces de definir el depósito sérico y tisular del hierro corporal: ferritina, hierro sérico e Índice de Saturación de Transferrina.

4.1.10.6. Ferritina:

Si bien con la limitación de un porcentaje de 67,3% de datos perdidos, hemos representado gráficamente el porcentaje válido de la variable cualitativa ferritina sérica, dado el valor de interés de los datos obtenidos.

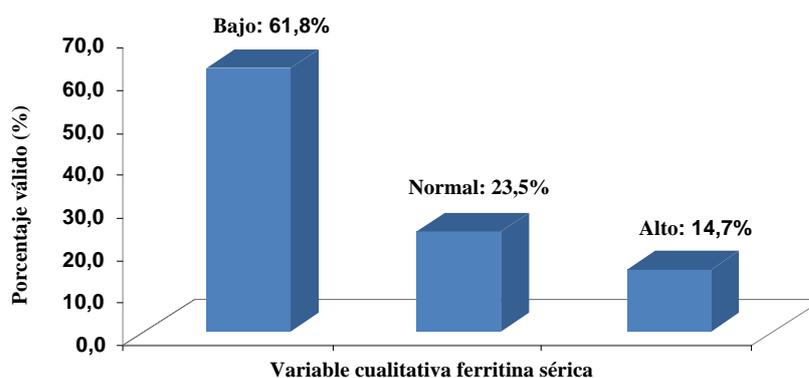


Figura 4.34.- Representación del valor cualitativo de ferritina sérica

4.1.10.7. Hierro sérico:

Se obtuvo un valor de datos perdidos en forma de porcentaje del 36,5% y un porcentaje válido expresado mediante la Figura 4.35.

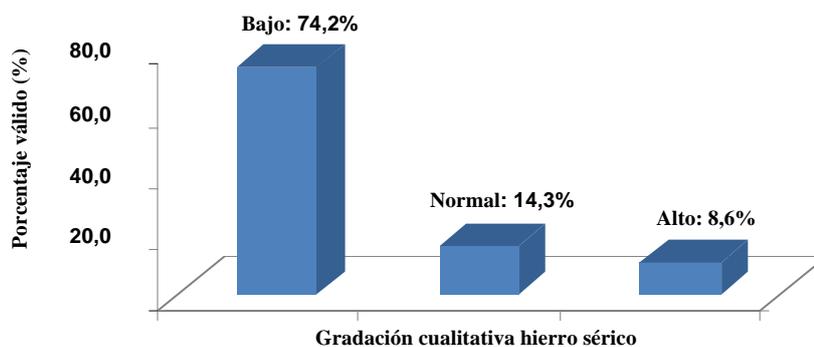


Figura 4.35.- Representación del valor cualitativo de hierro sérico

4.1.10.8. Índice de Saturación de Transferrina:

Se trata de otro parámetro analítico complementario a los anteriores en cuanto a la cuantificación de depósito férrico, en el que se obtuvo un porcentaje de datos perdidos del 66%, y un porcentaje válido expresado como mostramos.

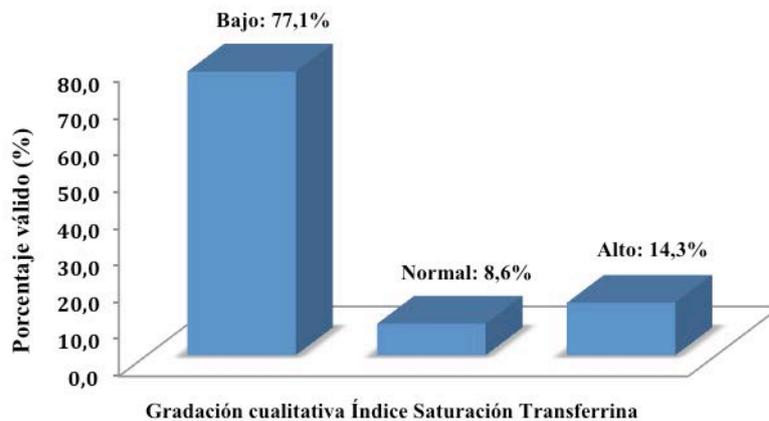


Figura 4.36.- Representación del valor cualitativo de Índice de Saturación de Transferrina

4.2. Líneas de correlación establecidas como hipótesis de trabajo de investigación:

4.2.1. 1ª Línea: Correlación T clínico con T histológico:

En esta primera línea de trabajo intentamos demostrar si existe correlación estadísticamente significativa entre el estadiaje T radiológico (es decir, afectación parietal gástrica), evaluada mediante TC multidetector (T_{ec}), y el estadiaje obtenido tras la cirugía mediante anatomía patológica (T_{ap}, siendo considerado el patrón de oro).

4.2.1.1. Correlación y análisis estadístico:

Para determinar si existe concordancia entre $T_{\text{clínico}}$ (T_{ec}) y $T_{\text{histológico}}$ (T_{ap}) se ha calculado el **coeficiente kappa**. El valor de este coeficiente es de 0,227, ha resultado ser significativamente distinto de cero, $p_{\text{valor}} = 0,016$. A pesar de ser estadísticamente significativo, el grado de concordancia entre los dos métodos es pobre. Se observa en la siguiente Figura.

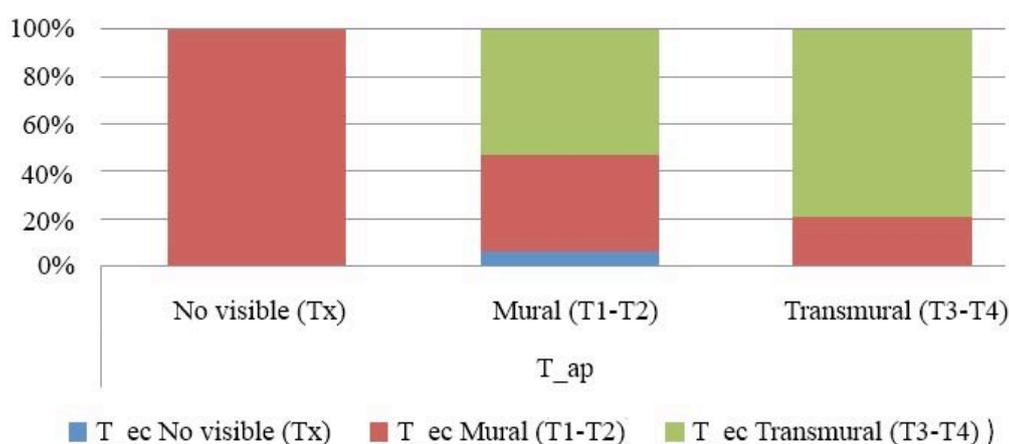


Figura 4.37.- Representación gráfica entre concordancia $T_{\text{clínico}}$ con $T_{\text{histológico}}$

El índice Kappa (Tabla 4.1) nos relaciona el acuerdo que exhiben las dos medidas, más allá del debido al azar. Así, hemos calculado la diferencia entre la proporción de acuerdo observado y la proporción de acuerdo esperado por azar; si ésta es igual a cero, entonces el grado de acuerdo que se ha observado puede atribuirse enteramente al azar; si la diferencia es positiva, ello indica que el grado de acuerdo es mayor que el que cabría esperar si solo estuviera operando el azar. Así, cuando los observadores son independientes, toma el valor 0; alcanza el valor máximo de 1 sólo si hay acuerdo perfecto entre los observadores.

Tabla 4.1 Representación gráfica del valor del Índice Kappa

<i>Valoración del Índice Kappa</i>	
Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 20	Muy pobre
0,21- 0,40	Pobre
0,41- 0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1	Muy buena

4.2.1.2. Otras asociaciones:

Para determinar si existe relación entre T_{ec} y los distintos parámetros hemos aplicado el test Chi-cuadrado. En algunos casos los resultados del test no son fiables ya que los porcentajes de casillas con frecuencias bajas superan en todos los casos el 20% (máximo permitido), por lo que la muestra no es suficiente para estudiar la relación entre estas variables.

Los resultados de los diferentes test se resumen en la Tabla 4.2, en la que se comprueba que no existe asociación estadísticamente significativa entre T_{ec} y el resto de variables clínicas, analíticas e histológicas estudiadas.

Tabla 4.2 Representación gráfica entre correlación T clínico con distintas variables

<i>Variables</i>	<i>Test</i>	<i>P_valor</i>	<i>Resultados</i>
T*_{ec} síntomas alarma Fisher	Fisher	0,334	No existe asociación estadísticamente significativa
T*_{ec} hemoglobina rango	Corrección por continuidad de Yates	0,562	
T*_{ec} ferritina		No se puede calcular el test ya que el 83,3% de las casillas tiene frecuencias bajas	
T*_{ec} CEA	Fisher	0,744	No existe asociación estadísticamente significativa
T*_{ec} CA 19.9	Fisher	0,747	No existen asociación estadísticamente significativa
T*_{ec} CA 15.3		No se puede calcular el test porque todos los casos se agrupan en la misma categoría	
T*_{ec} CA 125	Fisher	1	No existe asociación estadísticamente significativa
T*_{ec} localización	Chi cuadrado de Pearson	0,761	No existe asociación estadísticamente significativa
T*_{ec} histología agresividad		No se puede calcular el test ya que el 50% de las casillas tienen frecuencias bajas	
T*_{ec} histología agresividad agrupada categorías	Fisher	0,216	No existe asociación estadísticamente significativa

4.2.2. 2ª Línea: Correlación N clínico con N histológico:

En este segundo punto de trabajo estadístico nuestra intención fue intentar establecer si existía o no algún grado de concordancia, y en qué grado, entre el estadiaje radiológico obtenido por TC multicorte evaluando la afectación ganglionar (N_clínico) y el patrón de oro, es decir, el estadiaje histológico ganglionar obtenido tras la intervención quirúrgica (N_ap).

4.2.2.1. Correlación N° ganglios + en TC frente a N° ganglios histológicos:

Para determinar si existe concordancia entre N_clínico (N_ec) y N_histológico (N_ap) hemos calculado el coeficiente kappa. El valor de este coeficiente es de 0,030; resulta no ser significativamente distinto de cero, p_valor = 0,222. Este valor de Kappa indica que la concordancia es muy pobre. Lo reflejamos gráficamente en la Figura 4.38.

Además, a través del test exacto de Fisher se comprueba que no existe asociación estadísticamente significativa entre ambas medidas, p_valor = 0,404.

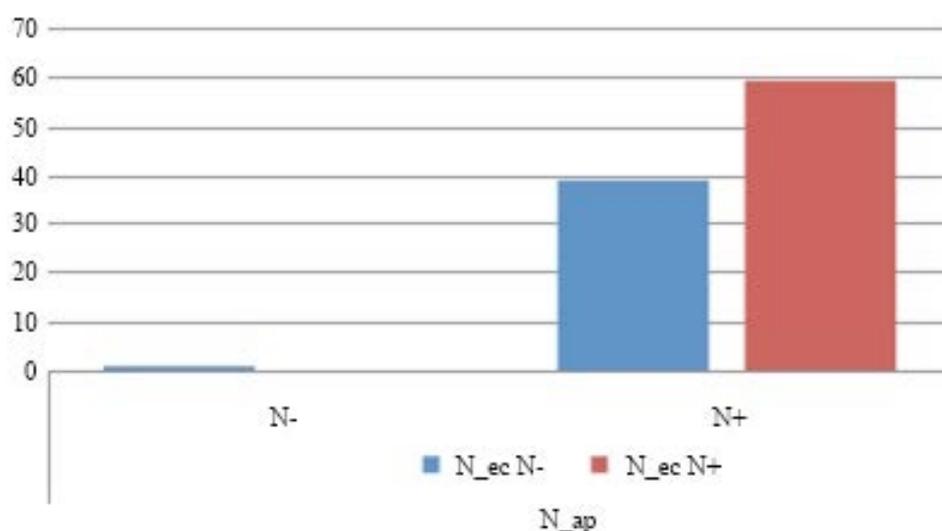


Figura 4.38.- Representación de correlación N clínico e histológico

Si se considera N_histológico como el patrón de oro se pueden calcular las medidas correspondientes a la evaluación de test diagnósticos (sólo se puede hacer en tablas 2x2). Los resultados obtenidos hay que estudiarlos junto con sus intervalos de confianza, que en este caso son bastante amplios, en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3 Representación gráfica de distintas medidas según intervalos de confianza al 95%

<i>Medida</i>	<i>Valor</i>	<i>IC 95%</i>	
Sensibilidad (%)	60,20	50,00	70,41
Especificidad (%)	100,00	50,00	100,00
Índice validez (%)	60,61	50,48	70,74
Valor predictivo + (%)	100,00	99,15	100,00
Valor predictivo - (%)	2,50	0,00	8,59

- La **sensibilidad** se traduce en la probabilidad de que el modelo pronostique como N+ a aquel paciente que efectivamente tiene N+.

- La **especificidad** se refiere a la probabilidad de que el modelo pronostique como N- a aquel paciente que efectivamente tiene N-.

- El **índice de validez** es la proporción de individuos clasificados correctamente.

- El **valor predictivo** de una prueba **positiva** equivale a la probabilidad condicional de que los pacientes que se clasifican N+ tengan realmente N+.

- El **valor predictivo** de una prueba **negativa** es la probabilidad condicional de que los pacientes que se clasifican N-, no tengan realmente N+.

4.2.2.2. Otras asociaciones:

- Estadaje T histológico frente a N° ganglios histológicos:

Para determinar si existe relación entre N_ap y T_ap se ha empleado el test Chi-cuadrado. Los resultados del test no son fiables ya que los porcentajes de casillas con frecuencias bajas superan el 20% (máximo permitido), en concreto son un 66,7%, por lo que la muestra no es suficiente para estudiar la relación entre estas variables.

Tabla 4.4 Representación gráfica de la correlación N_ap y T_ap

		T_ap			Total
		No visible (Tx)	Mural (T1-2)	Transmural (T3-4)	
N_ap	N-	1	0	0	1
	N+	0	32	64	96
Total		1	32	64	97

En este caso no se puede repetir el análisis ignorando la categoría *No visible* ya que en la variable N_ap solo hay un caso de N- y está en la categoría de *No visible*.

- El grupo N+ histológico ¿tiene marcadores tumorales más elevados?

Para determinar si existe relación entre N_ap y los marcadores tumorales se ha estudiado el test de Fisher. Los resultados de los diferentes test se resumen en esta tabla, en la que se comprueba que no existe asociación estadísticamente significativa entre N_ap y el resto de variables estudiadas.

Tabla 4.5 Representación gráfica correlación N histológico y marcadores tumorales

<i>Variables</i>	<i>Test</i>	<i>p_valor</i>	<i>Resultados</i>
N_ap*CEA_cat	Exacto de Fisher	1	No existe asociación
N_ap*CA 19.9	Exacto de Fisher	1	estadísticamente significativa
N_ap*CA 15_3	No se puede calcular ningún test ya que sólo hay una categoría de cada variable		
N_ap*CA 125	No se puede calcular ningún test ya que sólo hay una categoría de la variable N_ap		

4.2.3. 3ª Línea: Correlación entre histología y localización tumoral:

En esta línea de trabajo nuestra intencionalidad consistió en valorar si existía una correlación estadísticamente significativa entre la histología del tumor gástrico y la localización de dicho tumor.

Para ello hemos establecido, por una parte, correlación entre Localización tumoral y Diagnóstico Histológico (clasificado en estadios I, II, III y IV) y, por otra, entre Localización y Tipo Histológico (clasificado en 2 subgrupos: Difuso, Intestinal).

- Según Diagnóstico Histológico:

Para determinar si existe relación entre ambas variables se ha utilizado el test Chi-cuadrado. En este caso el test proporciona un p_valor = 0,477, por lo que el test indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables. Se analiza en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6 Representación en tabla de valores de la correlación entre Localización y Diagnóstico Histológico

		<i>Localización</i>			
		Antro	Boca anast + Cardias + Fundus	Cuerpo + todo	Total
Diagnóstico Histológico	I-II	21	12	16	49
	III-IV	23	8	21	52
	Total	44	20	37	101

- Según Tipo Histológico:

Para determinar si existe relación entre ambas variables se aplicó el test Chi-cuadrado. En este caso el test proporciona un $p_{\text{valor}} = 0,458$, por lo que el test indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables. Gráficamente se resume mediante la Tabla 4.7.

Tabla 4.7 Resumen de la correlación Tipo histológico y Localización

		<i>Localización</i>			
		Antro	Boca anast + Cardias + Fundus	Cuerpo + todo	Total
Tipo Histológico	Difuso	25	9	23	57
	Intestinal	16	8	12	36
	Total	41	17	35	93

4.2.4. 4ª Línea: Correlación entre histología y tamaño tumoral:

En nuestra última línea de trabajo nos centramos en investigar si existía una correlación estadísticamente significativa entre la Histología tumoral y el Tamaño tumoral.

Para ello hemos considerado, por una parte, la correlación entre Diagnóstico Histológico (expresado en estadios I, II, III y IV) y Tamaño del tumor (medido en centímetros en la pieza histológica) y, por otra, entre el Tipo Histológico (Difuso, Intestinal) y el Tamaño tumoral.

Antes de realizar los test estadísticos estudiamos la normalidad de la variable cuantitativa *tamaño*. Los resultados de los test de normalidad indicaron que la variable *tamaño* no presenta una distribución normal según las diferentes Histologías y según el Tipo; por ello, para estudiar las posibles diferencias utilizamos test no paramétricos.

4.2.4.1. Diagnóstico Histológico:

- Diagnóstico Histológico con cuatro categorías:

En este caso en concreto el test que aplicamos es el test de Kruskal-Wallis ya que la histología presenta más de dos categorías, siendo su $p_valor = 0,006$. Esto indica que sí se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los valores del tamaño en las diferentes Histologías. En el diagrama de cajas aportado lo podemos analizar.

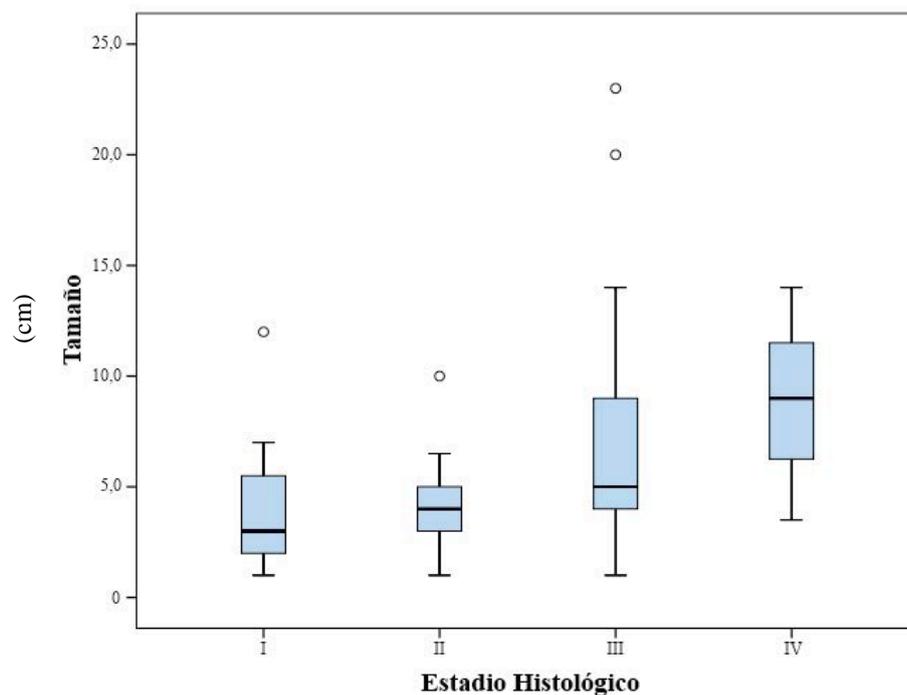


Figura 4.39.- Diagrama de cajas en correlación Estadio Histológico y Tamaño con 4 categorías

Para determinar entre qué pares de diagnósticos se producen las diferencias significativas se calcularon las comparaciones múltiples. Dichas comparaciones indicaron que las diferencias se encuentran entre los valores del tamaño entre I y III ($p_valor = 0,020$).

- Diagnóstico Histológico con dos categorías:

En este caso en concreto el test que tuvimos que aplicar fue el test U de Mann-Whitney, ya que la histología presenta dos categorías, siendo su $p_valor = 0,001$. Esto indica que sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del tamaño en las diferentes Histologías. Lo representamos a continuación.

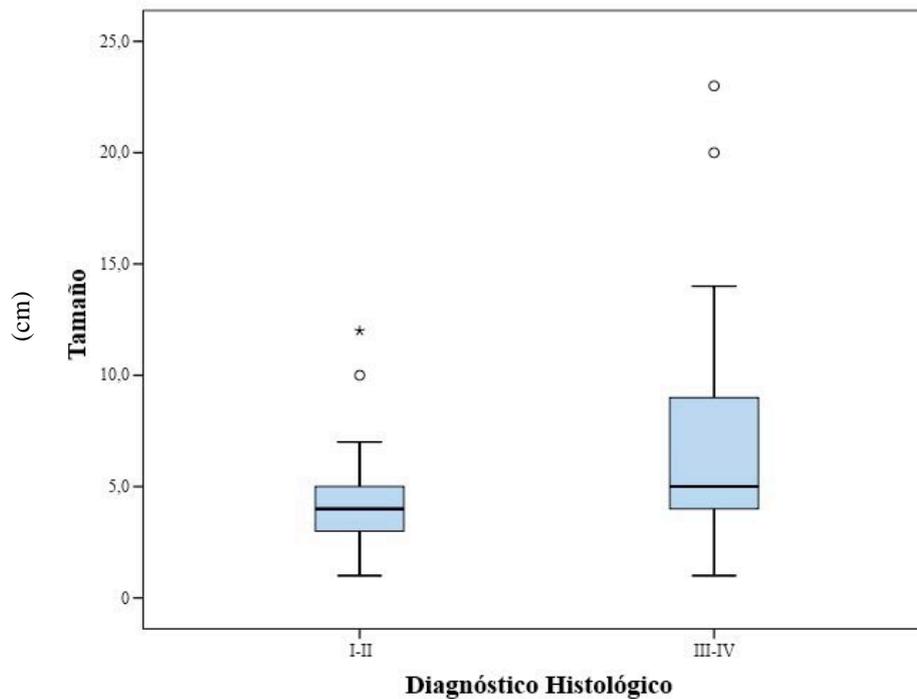


Figura 4.40.- Diagrama de cajas representativo relación Diagnóstico Histológico y Tamaño con 2 categorías

4.2.4.2. Tipo Histológico:

En este caso en concreto el test a aplicar ha sido el test U de Mann-Whitney, ya que el Tipo presenta dos categorías, siendo su $p_valor = 0,505$. Esto indica que no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los valores del tamaño en los diferentes Tipos. En el siguiente gráfico se resumen los resultados obtenidos.

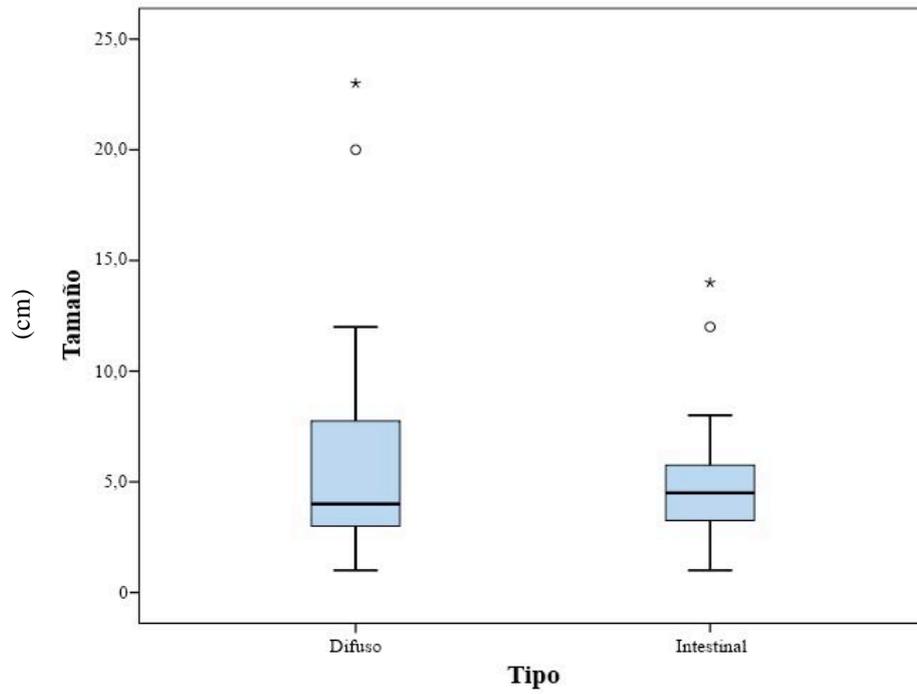


Figura 4.41.- Diagrama de cajas y bigotes en relación Tipo Histológico y Tamaño

Capítulo 5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

5.1. Epidemiología. Características epidemiológicas en la población jienense:

5.1.1. Sexo y Edad:

En nuestro estudio obtuvimos un porcentaje válido del 68,3% de varones y un 31,7% de mujeres, lo cual es concordante con el predominio masculino de la literatura (Stewart, 2003) y similar a la relación observada en otras series (2:1) respecto al sexo (Parkin, 1997; Nomura, 1996). Aunque se conoce que la incidencia en hombres es superior (relación 2:1) con respecto a la mujer, no existen estudios que demuestren diferencias en cuanto al pronóstico ligadas al sexo aisladamente; en algunos estudios, cuando se analiza conjuntamente la supervivencia ajustada al estadio patológico y a la edad, se observa una mayor supervivencia en el grupo de mujeres con estadios II- III y en el grupo femenino de cáncer metastático (Yang, 2011); en otros estudios, se muestran las disparidades de diferencias estratificadas por sexo y edad (Yu, 2014), a partir de 1,751 pacientes con adenocarcinoma gástrico quirúrgico de edades 26 a 85 años, que fueron investigados entre enero de 1996 y diciembre de 2010. Los pacientes fueron agrupados por intervalos de edad de 5 años, mostrando una tendencia creciente de cáncer gástrico hasta los 60 años de edad. Los pacientes varones mostraron una tendencia creciente y los pacientes mujeres mostraron una tendencia decreciente con la edad. Esta tendencia alcanzó una fase de meseta después de 60 años de edad.

La edad media de nuestra muestra de pacientes se cuantifica en 64 años, con lo que también está en armonía con los datos de la literatura en el aspecto referente a la media de edad del tipo histológico más frecuente en varones, el subtipo intestinal de la clasificación de Lauren (Lauren, 1965; Morales, 1996).

En la literatura científica actual, los grupos de edades más afectados son la séptima y octava décadas de la vida, con un promedio de 65 años. La edad menor de 40

años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, como los poco diferenciados o con histología de células en anillo de sello (Tahara, 2004). Sin embargo, la edad como factor pronóstico constituye un factor muy controvertido; y, aunque en algunas series se ha identificado la edad (> 65-70 años) como un factor pronóstico independiente relacionado con la mortalidad operatoria y la supervivencia (Villafranca, 2001; Casariego, 2001; Liang, 2013), no se confirma en otros (Calpena, 2003; Lo, 1999).

Incluso existen estudios recientes que publican una mayor agresividad y peor pronóstico en pacientes ancianos (Zu, 2015).

Existen pocas publicaciones exclusivamente destinadas al estudio del cáncer gástrico en pacientes de edad avanzada. El siguiente estudio (Li, 2014) fue diseñado para evaluar las características específicas de cáncer gástrico en este tipo de pacientes. Se revisaron las historias clínicas de 1107 pacientes con gastrectomía radical por cáncer gástrico entre junio de 2005 y diciembre de 2009, y se clasificaron en: < de 65 años, 65-75 años y > 75 años. En los dos grupos de mayor edad se detectó un mayor aumento de CA 19-9 (4,0%, 14,6%, $P = 0,001$), de enfermedad avanzada (47,0% y 57,6, $P = 0,014$), y metástasis ganglionares (38,9%, 51,5%, $P = 0,029$). No hubo diferencias significativas en la afectación por *Helicobacter pylori* (63,6%, 56,7%, 61,2%, $P = 0,324$) entre los distintos grupos de edad. El índice de complicaciones relacionadas con la cirugía fueron similares en los tres grupos (5,3%, 5,1%, 8,1%, $P = 0,497$). La inestabilidad de microsatélites ($P < 0,001$) y la sobreexpresión de p53 ($p < 0,001$) fueron más comunes entre los ancianos. El grupo de ancianos tenían tumores más sincrónicos (10,2%, 17,2%; $P = 0,006$). La cirugía del cáncer gástrico en ancianos no presentó un riesgo significativo de complicaciones, sin embargo, teniendo en cuenta la enfermedad más avanzada y los tumores sincrónicos entre los ancianos, se debe tener cuidado al decidir la extensión del acto quirúrgico.

5.1.2. Localización:

En este apartado realizamos dos tipos de clasificaciones para representar el porcentaje válido. De un lado, las distintas localizaciones del tumor en el estómago especificadas por área anatómica afectada (antro, cuerpo, cardias, fundus y todo el

estómago) y, de otro, la localización tumoral según áreas anatómicas agrupadas (obteniendo 3 subgrupos: antro, cuerpo junto a todo el estómago y boca anastomótica unido a cardias y a fundus).

Los resultados expresados en porcentaje válido reflejan la clara predominancia de la afectación de antro (43%) y cuerpo (36%) sobre el resto de localizaciones; el hecho de presentar áreas anatómicas con muy escaso porcentaje válido (1% todo el estómago, 2% boca anastomótica, 6% fundus) fue la principal razón de que agrupásemos categorías para posibilitar el postprocesado estadístico.

Dichos datos también se hallan en consonancia con la literatura actual; la localización más frecuente de estos tumores es antral, con correspondencia epidemiológica con el subtipo intestinal (Lambert, 2004; Vaukhonen, 2006).

5.1.3. Tamaño:

La magnitud hallada presentó una media de 5,5 centímetros, con una desviación típica de 3,6 cm. Dicha medida nos obliga a reflexionar de la importante extensión tumoral al diagnóstico, que incluso en muchas ocasiones resulta subestimada en el análisis gastroscópico inicial debido a la infiltración submucosa típica de los tumores de tipo difuso, más agresivos. La clínica solapada e inespecífica y el tratamiento farmacológico concomitante podrían contribuir al retraso en el diagnóstico.

El tamaño tumoral es un tema sometido a debate dado que, en múltiples estudios, cuando se realiza el análisis univariado, aparece invariablemente el tamaño del tumor como un factor pronóstico independiente, que desaparece cuando se realiza el análisis multivariado. Los tumores de tamaño entre 2-6 cm presentan supervivencias entre 11 y 32% (Kikuchi, 2000).

El siguiente estudio, continuación del anterior, sugiere la posibilidad de un nuevo sistema de estadiaje basado en el volumen tumoral, con ventajas frente al método de estadiaje convencional (Kikuchi, 2001b). Se hallaron diferencias significativas en el intervalo de supervivencia según el grado de invasión (T1 vs T2 o T3; $p = 0,008$), estadio ganglionar (n0 vs n1 o n2; $p = 0,032$), volumen tumoral ($< 2,000 \text{ mm}^3$ vs $>$

2,000 mm³; $p < 0,001$) y estadio (estadio I vs II, III o IV; $p = 0,003$). Sin embargo, el análisis multivariado sólo identificó el volumen tumoral como un factor pronóstico significativo en el presente estudio ($p < 0,001$; riesgo relativo: 10351).

En otra publicación del mismo autor, el volumen tumoral aparece como un indicador fiable de metástasis ganglionar en cáncer gástrico avanzado. Sin embargo, este factor no debería ser empleado para establecer la opción de limitar linfadenectomía en tales pacientes (Kikuchi, 2001a).

En pacientes con tumor gástrico de gran tamaño (> 10 cm), los factores pronósticos independientes demostrados mediante análisis multivariante fueron invasión serosa, metástasis ganglionares y metástasis hepáticas. El pronóstico tras la gastrectomía estuvo determinado por estos factores tumorales y no estuvo asociado con otros factores del paciente ni otros factores quirúrgicos (Shiraishi, 2007).

Usando un valor de corte de 4,8 cm, el tamaño tumoral, en análisis uni y multivariante, supuso un factor pronóstico en pacientes con estadio patológico avanzado: pN3 o pT4, localizado en el tercio distal del estómago (Wang, 2012). De forma similar, se demostró el valor pronóstico del tamaño tumoral mediante análisis curva ROC en pacientes con estadiaje pT2-3N0M0. Especialmente para estadio pT2N0M0 y pT2-3N0M0 con tipos indiferenciados tumorales, el pronóstico era peor en pacientes con tamaño tumoral $> 3,7$ cm que en pacientes con tamaño $< 3,7$ cm (Huang, 2013).

Existen varias publicaciones recientes que evidencian el valor pronóstico independiente del tamaño gástrico pese al análisis multivariante:

Según Zu *et al.*, entre los distintos grupos de edad, los pacientes más jóvenes tenían predominancia femenina y de carcinoma pobremente diferenciado, mientras que los ancianos tenían mayor incidencia de tumores de gran tamaño (> 5 cm) y estadio T3. El análisis univariante mostró diferencias significativas en la supervivencia a 5 años. El análisis multivariante confirmó que la edad, tamaño, estadio pT, pN y la curabilidad eran factores independientes pronósticos (Zu, 2015).

Según Ohi *et al.*, el tamaño tumoral junto con otros factores clínicos específicos (como histopatología, la morfología tumoral, CA 19-9, cociente neutrófilos/linfocitos)

se correlacionaron significativamente con la existencia de metástasis peritoneales. El análisis multivariado los identificó como factores predictivos independientes. La combinación de factores predictivos independientes aumentaría la precisión diagnóstica (0,88) para metástasis peritoneales preoperatoriamente (Ohi, 2015).

5.1.4. Factores genéticos:

En el análisis de factores genéticos llama la atención el porcentaje de datos no válidos del sistema, de hasta un 90%, con lo que habría que insistir en una mayor sensibilización y en la relevancia de solicitar un estudio oncológico reglado ante la sospecha. En nuestro centro hospitalario disponemos de una consulta oncológica específica de estudio genético desde hace 6 años, donde se canaliza el estudio de pacientes con riesgo de cáncer gástrico hereditario, clasificando a los pacientes según sospecha de cáncer gástrico difuso hereditario u otros síndromes genéticos (Lynch, poliposis familiar).

Obtener un árbol genealógico familiar es muy complejo, ya que son numerosos los “eslabones perdidos”, principalmente por necesidad de confirmación histológica tumoral, sesgos de memoria y defunción de familiares implicados.

Según los criterios diagnósticos vigentes en la Sociedad Española y Europea de Oncología, se ha establecido para el cáncer gástrico (CG) difuso hereditario un protocolo de diagnóstico y seguimiento. Sus características se resumen en:

- Mutación en el gen E-cadherina (CDH-1).
- Seguimiento mediante gastroscopia semestral.
- Criterios:
 - Dos o mas CG, al menos uno de ellos tipo difuso y diagnosticado antes de 50 años.
 - Tres o más CG a cualquier edad, con al menos uno difuso.
 - Un CG difuso antes de los 45 años.
 - Un mismo individuo con CG difuso y cáncer de mama lobulillar o cáncer de colon de células en anillo de sello.

Existe una relación variable, de entre un 6-10% de antecedentes familiares con cáncer gástrico y de 10-16% de pacientes con antecedentes familiares con otros tumores malignos. Se ha observado clásicamente cierta susceptibilidad genética en pacientes portadores de grupo sanguíneo A, y esta relación es más evidente con respecto al subtipo histológico difuso. En diferentes series de pacientes se ha evidenciado la presencia de mutaciones de E-cadherina en 1/5 parte de familias con predisposición a padecer cáncer gástrico. Sin embargo, los factores ambientales carcinogénicos debemos afirmar que son mayoritarios (Lo, 1999).

El desarrollo y la progresión del cáncer gástrico consisten en una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas de genes supresores de tumores y de genes relacionados con el tumor. Los genes más frecuentemente mutados se hallan recopilados en la base de datos COSMIC (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>), donde los tres genes con más incidencia de mutaciones fueron CDH1 (que codifica la E-cadherina), alterado en el 21% de tumores; APC (adenomatosis poliposis coli), alterado en el 20% de los casos; y CTNNB1 (que codifica la beta-catenina), con mutaciones en el 12% de los tumores. Otras alteraciones incluyen la inestabilidad de microsatélites y microARN.

El gen de la **E-cadherina (CDH1)** se encuentra habitualmente mutado en la línea germinal en el cáncer gástrico hereditario difuso, que representa un 1% de los casos de cáncer gástrico totales (Carneiro, 2008). Además, la E-cadherina es considerada como un supresor de las propiedades invasivas tumorales y la pérdida de su expresión se relaciona con la aparición de metástasis en cáncer gástrico avanzado, probablemente por disregulación en la capacidad de adhesión. Las mutaciones somáticas en el gen de E-cadherina aparecen en los tumores gástricos de tipo difuso en torno a la mitad de los casos (Pedrazzani, 2007). Alteraciones epigenéticas con hipermetilación en el promotor podrían contribuir a la inactivación génica de CDH1, especialmente en cánceres de tipo difuso, aunque con menor frecuencia se ha descrito también en el tipo intestinal (Machado, 2001).

APC es una proteína que forma parte de la ruta de señalización celular Wnt, junto con la beta-catenina. Las mutaciones en el gen APC y las consecuentes alteraciones en su estructura proteica pueden hacer que el complejo con la beta-catenina, para la degradación de la misma, no se produzca. Así pues, las alteraciones en

APC tienen un efecto semejante a aquellas que ocurren con la beta-catenina. La proliferación no regulada desencadenada es capaz de dar lugar a la aparición de la patología tumoral (Daugerthy, 2007; Aoki, 2007). Las mutaciones en el gen APC son relativamente frecuentes en el cáncer gástrico de tipo intestinal, pero no se presentan en el tipo difuso.

La inactivación de **TP53** aparece en más del 60% de adenocarcinomas gástricos y puede estar condicionada por distintos mecanismos, incluyendo pérdida de heterocigosidad (LOH), deleciones y mutaciones sin sentido. Puede encontrarse en fases precoces de metaplasia intestinal, displasia y adenomas. En el cáncer gástrico de tipo intestinal la alteración de TP53 está asociada con la transición del estado de metaplasia al estado de displasia y a la transición a carcinoma precoz.

En el adenocarcinoma de tipo difuso los eventos moleculares incluirían la mutación o pérdida de TP53 (LOH en 17p o mutación), pérdida de RUNX3 y mutación o pérdida de E-cadherina. RUNX3 participa en la regulación de la proliferación del epitelio gástrico (Li, 2002; Kim, 2004), junto con la vía de la TGF-beta. La pérdida de RUNX3 suele ser secundaria a hipermetilación del promotor y se observa hasta en un 64% de los cánceres gástricos, pero también en la gastritis crónica (8%), metaplasia intestinal (28%) y adenomas gástricos (27%).

La **inestabilidad de microsatélites (MSI)** se ha asociado al adenocarcinoma de tipo intestinal, con localizaciones distales (antro), mientras que las pérdidas cromosómicas, con inactivación de genes supresores, serían características del cáncer gástrico difuso. Aproximadamente un 25-50% de los cánceres gástricos esporádicos están asociados a MSI (Schneider, 2000; Artunedo, 2000). Las mutaciones en los genes reparadores son raras, siendo el mecanismo más frecuente el silenciamiento génico de hMLH1 por hipermetilación del promotor. Entre los eventos moleculares asociados a MSI se incluirían errores en genes relacionados con la regulación del crecimiento celular (TGFbRII, IGF-IIR, TCF4), en apoptosis (Bax, Fas, Caspasa 5, APAF-1) y en genes reparadores de ADN como hSH6, hSH3, entre otros. Se ha sugerido un mejor pronóstico para los tumores gástricos con MSI.

Los **microARNs** son moléculas pequeñas de ADN no codificante con funciones reguladoras. Se ha demostrado cómo la desregulación en los perfiles de microARNs es característica en los procesos de génesis y progresión tumorales (Volinia, 2005; Lu, 2005). Se ha analizado (Petrocca, 2008) cómo la desregulación en los perfiles de una familia de microARNs (miR-106b-25) provoca la insensibilidad de las células tumorales gástricas a las señales antiproliferativas dependientes de TGF-beta. En modelos celulares se ha determinado cómo miR-34 es capaz de sustituir la actividad supresora tumoral ejercida por p53 (Ji, 2008), probablemente a través de múltiples vías, incluyendo apoptosis, senescencia o detención de la progresión del ciclo celular. En un estudio al respecto (Xia, 2008) se pone de manifiesto cómo los oncomirs miR-15 y mir-16 pueden tener un importante papel en el desarrollo de resistencia múltiple a fármacos, probablemente por el bloqueo de las vías celulares que conducen a la apoptosis.

Distintos hechos sugieren la presencia de células progenitoras en el cáncer gástrico, es decir, capaces de iniciar al crecimiento tumoral, sostener su propia capacidad de replicación y definir el potencial metastático del tumor y la resistencia a fármacos. Estas células iniciadoras podrían anidar en la propia mucosa gástrica o en otros órganos, como la médula ósea. En modelos experimentales (Houghton, 2004) se ha demostrado cómo células pluripotenciales derivadas de la médula ósea acuden al estómago ante una infección crónica provocada por *H. pylori* e inician una intensa actividad proliferativa dando lugar a metaplasia, displasia y finalmente cáncer intraepitelial.

En cáncer gástrico la alteración de las rutas de señalización que controlan las células progenitoras gástricas podrían proceder de una serie de eventos tales como acumulación de mutaciones heredadas en la línea germinal, la infección por *H. pylori*, la presencia de polimorfismos favorables en genes clave y alteraciones en el funcionamiento de elementos reguladores, sean proteínas (ej. proteínas polycomb y ADN-metil-transferasas) u otros, tales como microARNs. Este cúmulo de eventos podría conducir a la transformación de células progenitoras gástricas y su proliferación como células iniciadoras de tumores (Katoh, 2007).

En el último año 2015, las últimas tendencias de publicación giran en torno a dos líneas de trabajo:

Factores de riesgo de carcinogénesis:

- Polimorfismo TNF-alfa-857C/T, IL-8-845T/C e IL-10-592C/A (de Oliveira, 2015)
- MicroRNA- 23b vía Notch 2 (Huang, 2015)
- Sobreexposición MAPK 15 (Jin, 2015)
- Daño de RNA circular (Li, 2015)
- Proteínas séricas ITIH4, MBL2, SHBG, IGFBP2, SAA1, ORM1 y SOD3 (Subbannayya, 2015)

Regulación de quimiorresistencia tumoral:

- Multirresistencia a drogas: regulada a través de miR-23b-3p mediada por las dianas ATG12 y HMGB2 (An, 2015)
- Genes asociados a respuesta a drogas (Zhou, 2015)

5.1.5. Comorbilidad:

Podemos realizar un compendio, en cuanto a la presencia de enfermedad sistémica asociada en forma de comorbilidad, de la siguiente manera:

- **Diabetes mellitus:** hasta el 21% de pacientes presentaba la enfermedad glandular pancreática.
- **Hipertensión:** un 23% de pacientes presentaron cifras altas de tensión arterial sistémica.
- **Dislipemia:** un total del 14,4% de pacientes presentaban algún tipo de trastorno relacionado con el metabolismo de colesterol y/o triglicéridos.
- **Síndrome ansioso-depresivo:** un 4,8% de pacientes aquejaban ansiedad y/o depresión.

Los índices de diabetes e hipertensión fueron los parámetros más destacados, seguidos de dislipemia y de síndrome ansioso-depresivo. De hecho, el cáncer gástrico

podría estar involucrado en un síndrome plurimetabólico, con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, dieta rica en sal), como factores de riesgo involucrados en la génesis tumoral, tal y como se refleja en la bibliografía (Yang 2009; Turati, 2013; Woo, 2014).

En un metanálisis reciente (Huang Y, 2014) a partir de los datos de 891426 participantes obtenidos de 16 estudios prospectivos de cohorte: la prediabetes se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general (RR 1,15; IC del 95%: 1,06, 1,23). En los resultados no hubo diferencias significativas para el riesgo de cáncer con las diferentes definiciones de prediabetes. En concreto, la prediabetes se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer de estómago, colon y recto, hígado, páncreas, de mama y de endometrio (todos $p < 0,05$).

El papel de la diabetes en la carcinogénesis gástrica aún debe ser aclarado. Según Sekikawa et al., podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico precoz (Sekikawa, 2014). El análisis multivariado demostró que la severidad de la atrofia gástrica y la diabetes mellitus se relacionaron de forma independiente para el desarrollo de cáncer gástrico precoz ($P < 0,0001$ y $p = 0,020$, respectivamente). El cáncer gástrico se identificó en 14 (5,1%) de 274 pacientes que tenían gastritis atrófica sin diabetes, mientras que fue identificada en 8 (16,0%) de 50 pacientes que tenían gastritis atrófica y diabetes ($p = 0,0042$).

El hecho de que pacientes con ciertos tumores (estómago, páncreas, cabeza y cuello, pulmón) presenten niveles altos de síntomas depresivos y/o ansiosos incita a investigar la posible repercusión del tipo biológico y su fenotipo (citokinas, ...) en la predisposición a este tipo de sintomatología (Brintzenhofe-Szoc, 2009).

De hecho, se demostró anteriormente mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas (O'Malley, 1998) en pacientes con anormalidades endoscópicas (74% vs 21%, $p < 0,0001$). La enfermedad psiquiátrica supuso un fuerte predictor de hallazgos endoscópicos (OR para anormalidad mayor: 0,11 en mujeres y 0,40 en hombres). Dicho estudio concluye que, con un simple cuestionario, la patología psiquiátrica puede ser diagnosticada en una gran proporción de pacientes con inexplicadas molestias abdominales digestivas altas.

5.1.6. Fármacos:

La ingesta de **AINES** supuso en nuestro estudio un porcentaje válido del 18%, mientras que la ingesta concomitante de antiácidos y AINEs se constató en un 59% y la ingesta de antiácidos en un 22%. Existe controversia entre si la ingesta de AINE constituye un factor protector o de riesgo en el desarrollo de la carcinogénesis. A pesar de que se han publicado estudios que afirmaban la menor incidencia de cáncer antral bajo ingesta concomitante de AINEs ([Futagami 2007](#), [Kim N 2009](#), [Hu 2004](#)), se necesitan más investigaciones para definir mejor si existe realmente un vínculo. La ausencia de datos concluyentes, junto con la desventaja de sus efectos secundarios farmacológicos, provoca que no se recomienden de rutina para reducir el riesgo de cáncer.

Como hallazgos más recientes cabe mencionar un estudio de casos-contrroles, publicado en el año 2015, desarrollado en 4 grandes centros de China. Concluye que el uso regular de aspirina es un factor protector frente al cáncer, estratificando por sexo, edad, tabaquismo, índice de masa corporal y H. pylori ([Wang, 2015](#)).

Y, a nivel molecular, recientemente se ha comprobado ([Akrami, 2015](#)) que el uso regular de AINEs (ibuprofeno, aspirina) tiene efecto biológico, inhibiendo la proliferación celular, induciendo apoptosis, disminuyendo angiogénesis y alterando la expresión de distintos genes (Akt, P53, Bax, Bcl 2) en las células tumorales.

En la historia clínica, la recogida adecuada de la ingesta farmacológica, en ocasiones, está sometida a numerosos sesgos; lo que constituye un factor limitante y provoca que se alcance, como en nuestro caso, un porcentaje de datos nulos del 78%.

Los **antiácidos** empleados a largo plazo y sin prescripción facultativa pueden “enmascarar” síntomas de enfermedades precursoras de localización gastroesofágica; o, si su ingesta es muy elevada, cuando la sintomatología es más intensa pueden neutralizar la acidez fisiológica permitiendo que el reflujo alcalino, a largo plazo, provoque carcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (G-E) ([McColl, 2006](#); [Langman, 2007](#)).

5.1.7. Factores de riesgo:

- Enfermedad precursora:

Debemos destacar el papel que desempeñan diversas patologías especificadas, como esófago de Barret, diferentes subtipos de gastritis atrófica (autoinmune, granulomatosa, infecciosa, ...) y antecedente de diferentes tipos de úlcera (asociada con displasia de mucosa gástrica, intervenida o no, conocida previamente o no), como posibles desencadenantes o precursoras. Han sido reconocidas en la literatura internacional como factores de riesgo (Harvey, 1985; Rustgi, 2014). Siguiendo estas directrices, en un metanálisis reciente se ha publicado (Marqués-Silva, 2014) que, a nivel mundial, entre un tercio y una cuarta parte de la población puede sufrir gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal. En los países con una alta incidencia de cáncer gástrico la prevalencia puede aumentar hasta un 27% y estos pacientes representan una población de alto riesgo, a los que la vigilancia endoscópica debe ofrecerse como seguimiento.

- Enfermedad péptica:

El porcentaje válido global de pacientes que presentaron enfermedad ulcerosa o péptica alcanzó el 71,2%, siendo el máximo representante de la presencia de una patología de base involucrada en la génesis tumoral. De hecho, la infección por *H. pylori* se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer gástrico (Wong, 2004; Correa, 2000); en otro estudio (Take, 2005), realizado sobre 1342 pacientes con historia de úlcera que habían recibido tratamiento erradicador, fueron evaluados de forma prospectiva durante 3 años, con diferencias estadísticamente significativas en la aparición de cáncer gástrico (mayor incidencia en el grupo con infección persistente). Por consiguiente, en pacientes con úlcera gástrica la persistencia de infección era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer gástrico.

En la génesis del cáncer gástrico se consideran dos tipos de factores: *intrínsecos* (factor genético), que son susceptibles a agresiones del medio ambiente o de la dieta; y *extrínsecos*, los que a lo largo del tiempo producen mutaciones genéticas, las que son reconocidas como lesiones premalignas, por ejemplo, la metaplasia intestinal, displasia, los adenomas y, más comúnmente, úlceras gástricas y gastritis. Correa, en 1975,

propuso un modelo de carcinogénesis gástrica provocando lesiones precancerosas que ulteriormente se transforman en cáncer gástrico de tipo intestinal. Llama la atención que el paso inicial del proceso de carcinogénesis es el desarrollo de gastritis atrófica crónica posterior a gastritis superficial, teniendo como factores fundamentales la dieta (ingesta excesiva de sal, compuestos nitrogenados y escasos vegetales), el estilo de vida (alcohol y tabaco) y la infección por *Helicobacter Pylori* (especialmente ciertos fenotipos: vacA-1, vacAm1 y cagA+). El riesgo aumenta en pacientes que poseen ciertos polimorfismos de citocinas (IL-1B-511*T/*T o IL-1B-511*T/*C) (Correa, 1975).

Estudios iniciados por León Barúa demuestran la importancia del *H. Pylori* en la génesis de la displasia gástrica, condición premaligna que puede degenerar en cáncer gástrico y que regresa cuando la infección bacteriana es tratada precoz y adecuadamente (León Barúa, 1993).

El género bacteriano *H. pylori* consta de al menos 24 especies. *H. pylori* infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial, es adquirido durante la infancia y, si no se trata, puede persistir durante décadas. La mayoría de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollan pangastritis, una condición que no altera adversamente la fisiología gástrica y no es asociada con una enfermedad significativa. La gastritis predominantemente antral se asocia con hiperclorhidria, lo cual conlleva un alto riesgo de causar úlcera péptica. En contraste, la gastritis que afecta predominantemente al cuerpo estomacal da lugar a hipoclorhidria y atrofia gástrica, lo que conlleva un riesgo elevado de desarrollo de tumor (Smith, 2006).

La infección por *H. pylori* provoca, además del proceso inflamatorio y/o de la gastritis atrófica, una serie de alteraciones genéticas más profundas que están en el origen del desarrollo del cáncer gástrico. Algunas de las alteraciones genéticas inducidas por la infección son el incremento en la aparición de mutaciones en el gen TP53, la activación de la expresión de genes potencialmente oncogénicos (tales como VEGF o COX o la disrupción de las uniones adherentes célula-célula formadas por el complejo E-cadherina/beta-catenina (Kountouras, 2008).

- Tabaco:

La relación del tabaco con la aparición de cáncer gástrico se representa en nuestra muestra en forma de un porcentaje válido del 0,2%, si bien teniendo en cuenta un porcentaje de datos no válidos de 25.

La relación entre el tabaco y el cáncer gástrico se ha estudiado en profundidad pero no existen evidencias claras de esta asociación; mientras que la mayoría de estudios han encontrado una asociación entre débil y moderada (DeVita, 2000; Kueller, 1991), hay otros que no han encontrado ninguna relación; así pues, según una reciente revisión realizada por Elizalde et al. para la Asociación Española de Gastroenterología, el tabaco sería un factor de riesgo probable (Elizalde, 2012). Una limitación particular de los estudios disponibles ha sido la falta de control para los factores de confusión, como la infección por *H. pylori*, la cual presenta una correlación positiva con el consumo de tabaco y está inversamente relacionada con el consumo de frutas y vegetales frescos.

Mención especial a una revisión sistemática reciente (Morais, 2014) que evidencia la asociación débil y no estadísticamente significativa encontrada a partir de la evidencia disponible, que no confirma el tabaquismo como factor de riesgo independiente para la metaplasia intestinal. Se emplearon 32 artículos, de los cuales 19 formaron parte del metanálisis, clasificando a la población en alguna vez fumador vs nunca, y en actualmente fumador vs no fumador, con intervalos de confianza iguales o mayores al 95%.

Globalmente, la incidencia del cáncer sigue aumentando, consecuencia del incremento de la población y de su envejecimiento. A pesar del aumento del número de pacientes diagnosticados de cáncer, la mortalidad está disminuyendo en ambos sexos y en la mayoría de tumores. Esto se debe a los avances en el tratamiento, pero también a las medidas de prevención y diagnóstico precoz (Ferlay, 2012). En cuanto a la prevención del cáncer, se puede disminuir sustancialmente el riesgo de cáncer cambiando el estilo de vida y haciéndolo más saludable, evitando el consumo de tabaco, el sobrepeso y la exposición a los rayos ultravioleta. Desde la NCCN, Asociación Americana Contra el Cáncer y la Sociedad Española de Oncología Médica se insiste en la importancia de los hábitos de vida oncosaludables.

En la población coreana (Park, 2014), se estima que aproximadamente una de cada tres muertes por cáncer podría ser potencialmente evitada en varones mediante el control del tabaco; el estudio realizado fue elaborado a partir de un metanálisis realizado y utilizando datos del Registro Coreano Central del Cáncer para la estimación de casos de cáncer y muertes atribuibles al tabaco.

5.1.8. Síntomas:

La **duración de los síntomas** en meses, según los resultados descritos en forma de un porcentaje válido de 74% y de años en un 19%, traduce la forma de aparición y desarrollo tan larvado de esta patología. De hecho, un síntoma general como la dispepsia supuso un porcentaje válido de 55,8%. Sin embargo, el síntoma anorexia presentó un porcentaje bastante inferior (15,4%).

Los **síntomas de alarma** que se registraron fueron cuantificados en forma de los siguientes porcentajes válidos, que a continuación analizamos en base a nuestros resultados:

1. La pérdida de peso supuso hasta un 37,5%, con lo que se presenta como el síntoma más prevalente.
2. La anemia fue un parámetro muy frecuente, en un 2º lugar, constituyó hasta el 24%.
3. La emesis como síntoma de obstrucción se cuantificó como 3º parámetro, en un 17,3%.

En cuánto a los síntomas de alarma menos frecuentes podemos considerarlos según el siguiente orden descendente:

- La disfagia como síntoma mayor se constató en un 9,6%.
- El sangrado en forma de melena alcanzó un porcentaje del 8,7%.
- El sangrado en forma de hematemesis supuso un 7,7%.
- La presencia de masa palpable se cuantificó en hasta un 1,9%, siendo de los menos prevalentes.

Según Madsen (Madsen, 2000), la prevalencia de síntomas más comunes en cáncer gástrico fue, ordenada por frecuencia: pérdida de peso (60-70%), disfagia (10-

30%), sangrado (20-40%), vómitos (un tercio de pacientes con cáncer avanzado y un 8-10% de pacientes con cáncer precoz) y masa palpable abdominal (5%).

Otros síntomas no directamente relacionados con la patología primaria fueron:

- Síntomas digestivos inclasificables: suponen un porcentaje válido del 56%
- Síntomas de colon: alcanzaron unas cifras en porcentaje válido del 1%

El estado general deteriorado, en forma de síntomas generales de malignidad (astenia, anorexia y pérdida de peso), se presenta habitualmente en el cáncer avanzado y se relacionan con el pronóstico del enfermo (Stephens, 2005).

En base a revisiones y metanálisis recientes, podemos afirmar (Fransen, 2004) que los síntomas de alarma, en general, son poco sensibles (varían entre 9 a 41%), su mayor valor radica en su alto valor predictivo negativo (99,8%); así pues, según diversas publicaciones, los síntomas de alarma tienen un valor predictivo limitado para malignidad subyacente (con cifras de sensibilidad que variaron entre 0 y 83% y de especificidad entre 40 y 98%) (Vakil, 2006; Kapoor, 2005).

En otra revisión desde 1996-2006 en 100.000 pacientes asiáticos, los síntomas de alarma y la edad, excepto disfagia, en pacientes entre 36 y 74 años, tuvieron un limitado valor predictivo para evaluar potencial malignidad; la sensibilidad y especificidad de los síntomas de alarma fueron de 13,4% y 96,6%, respectivamente (Bai, 2005).

En otro estudio multicéntrico realizado en 2001 (Wallace, 2001), la edad y la presencia de síntomas de alarma (sensibilidad: 87% y especificidad: 26%) no constituyeron factores predictores efectivos para realización de endoscopia en pacientes con dispepsia. Son necesarias mejores estrategias de predicción clínica.

En cuánto al papel de los síntomas en el diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico debemos explicar que, en la mayoría de países, el diagnóstico de cáncer gástrico se realiza en base a dispepsia y síntomas de alarma, que tienen significado pronóstico cuando se presentan al diagnóstico. Sin embargo, su uso para la detección de pacientes subsidiarios a endoscopia no es suficientemente sensible. De hecho, la prevalencia de dichos síntomas de alarma en pacientes con dispepsia es alta, mientras

que la prevalencia de cáncer entre ellos es muy baja. Los síntomas de cáncer gástrico precoz pueden ser indistinguibles de dispepsia benigna, mientras que la presencia de síntomas de alarma puede implicar una enfermedad avanzada e inoperable. Las características de síntomas dispépticos y de alarma pueden ser de valor pronóstico, al reflejar la localización, estadio y agresividad tumoral. Los síntomas de alarma en cáncer gástrico tienen relación independiente con respecto a la supervivencia; así, disfagia, pérdida de peso y masa palpable tienden a ser factores pronósticos independientes; mientras que sangrado, vómitos y duración de síntomas no parecen tener relevante impacto pronóstico en la supervivencia (Maconi, 2003; Maconi, 2008).

5.1.9. Parámetros analíticos:

- Hemoglobina:

Obtuvimos en nuestro estudio un porcentaje de pacientes con cifras bajas de un 44,2%, con ausencia de datos perdidos nulos del sistema. Ello refleja la importante prevalencia de anemia como debut de la enfermedad en nuestra serie. De hecho, se descubrieron accidentalmente endoscópicamente tumores en pacientes en estudio por hematología por “anemia de origen desconocido”. En relación con la literatura, los estudios analíticos en el cáncer gástrico suelen ser normales hasta que la neoplasia está muy avanzada. La aparición de anemia (42% de los pacientes) indica un sangrado crónico por la lesión (Elizalde, 2012).

Existen estudios que evalúan la asociación de la anemia y transfusión postoperatoria con los resultados de la cirugía (Jung, 2013). Los valores más bajos de hemoglobina postoperatoria, con la necesidad de transfusión posterior, conducen al mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas.

- Leucocitos- linfocitos:

Según los resultados descritos, la variable *leucocitos* presentó valores normales en un porcentaje de 24, valores bajos de 6,7 y valores altos en un 5,8.

Y la variable *linfocitos* se presentó con un porcentaje del 22% de valores bajos (linfopenia), normales de un 12,5% y alto en un 1%. El estado inmunológico está

vinculado con la edad, por tanto, el deterioro progresivo del sistema inmunológico del anciano puede considerarse como causa y efecto, o ambos, de la enfermedad neoplásica. La función de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es evidente, pero una vez que la enfermedad logra contrarrestar la oposición que le ofrece el sistema inmune y se establece en el organismo, genera mecanismos que inhiben la respuesta sistémica (Batista, 2003). Así pues, la actividad citotóxica de las células dendríticas y natural killer en el tejido tumoral y en sangre periférica de pacientes con cáncer gástrico, se ha comprobado que se encuentra atenuada (Chen, 2014).

El valor predictivo y pronóstico del recuento de leucocitos (Cetinkunar, 2015) es una técnica ya estudiada, barata y accesible; los valores pretratamiento del cociente plaquetas/linfocitos se correlacionan con la carga tumoral, con más altos valores ante la presencia de cáncer metastático. Dicha información es especialmente útil en el manejo clínico del paciente.

De forma similar, con intención de medir el significado pronóstico del cociente recuento monocitos/linfocitos, se desarrolló un análisis multivariado (Eo, 2015), concluyendo que dicho cociente identifica a pacientes con pobre supervivencia libre de enfermedad y es un factor independiente de la edad, del estadio patológico y de marcadores inflamatorios.

La elevación del cociente neutrófilos/linfocitos (al igual que otro parámetro inflamatorio como la velocidad de sedimentación globular) también puede constituir según Lee et al., un factor de seguimiento, ya que se correlacionó con un peor pronóstico en el análisis univariante, existiendo una fuerte correlación entre dicho cociente y la progresión tumoral (Lee, 2013).

- Colesterol HDL y LDL:

Los resultados obtenidos son reflejados de forma dual:

- El valor colesterol HDL presentó un porcentaje de valores bajos del 21%, normal del 9 % y alto del 17%.
- El valor colesterol LDL obtuvo un porcentaje de valores bajos del 56%, normal del 3% y alto del 4%.

De ahí se concluye que la tendencia general es a presentar hipocolesterolemia tanto a expensas del subgrupo HDL como LDL.

En la literatura, el exceso de colesterol de la dieta ha sido asociado con el mayor riesgo de varios tipos de cáncer, como estómago, colon, páncreas, pulmón, riñón, vejiga y linfoma no Hodgkin. Inversamente, el riesgo de cáncer de próstata fue inversamente proporcional (Hu, 2012). En cuanto a los subtipos de colesterol, se evidenció una correlación positiva entre un bajo nivel sérico de HDL colesterol y el pronóstico de cáncer gástrico, con lo que podría tratarse de un factor pronóstico (Tamura, 2012).

En el artículo de revisión según Cover et al. se analiza cómo la dieta puede modular la virulencia de *H. pylori*, y, por tanto, influenciar sobre el cáncer gástrico; el contenido de la dieta en colesterol podría potencialmente tener un impacto en la colonización por *H. pylori* del estómago o enfermedad gástrica inducida por *H. pylori*. Experimentos in vitro mostraron que el exceso de colesterol promueve la fagocitosis de *H. pylori* por las células presentadoras de antígeno, tales como macrófagos y células dendríticas, y mejora la respuesta de las células T específicas de antígeno. Una dieta rica en colesterol condujo a la reducción de la carga de *H. pylori* en el estómago. Por lo tanto, una dieta con alto contenido de colesterol podría reducir el riesgo de la posterior inflamación y lesión inducida por *H. pylori* (Wunder, 2006; Cover, 2013).

- Proteinemia:

El valor proteico en sangre también constituyó un índice de desnutrición valioso. En nuestra serie el 72% de pacientes presentaba alteración, con un índice de datos perdidos nulo. Por tanto la hipoproteinemia constituyó un dato caracterizador de la patología tumoral estomacal en su diagnóstico inicial. Se ha relacionado en diferentes estudios el estado basal nutricional con la supervivencia, por lo que los enfermos que tienen un cierto grado de desnutrición presentan peor supervivencia que los que lo tienen normal. Cuando se analiza el estado inmunitario, se ha demostrado una relación significativa entre la supervivencia y la normoergia, medido por pruebas cutáneas (Morabito, 2009).

La incidencia de mortalidad y morbilidad en pacientes postquirúrgicos fue estudiada en un estudio de pacientes intervenidos entre el año 2000 y 2006, en base a

196 pacientes estratificados por pérdida de peso preoperatoria, niveles séricos de albúmina e índice de masa corporal; no se demostró incremento del riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con pérdida de peso e hipoalbuminemia (Pacelli, 2008). Sin embargo, otros estudios de revisión reconocen la importancia de proporcionar diversos métodos de mejora, implementados en la etapa pre, intra y postoperatoria de la cirugía de cáncer gástrico (optimización prequirúrgica) para mejorar el resultado de la intervención (Tegels, 2014); de forma paralela, se describe un mayor riesgo de complicaciones asociadas con la mayor edad y con el bajo índice de masa corporal (Leandro-Merhi, 2014).

- Marcadores tumorales:

Los niveles séricos de marcadores serológicos CEA, CA 19.9, CEA 125, CA 15.3, alfafetoproteína y antígeno CA 72-4, se ha demostrado ampliamente en la literatura que pueden estar elevados en pacientes con cáncer gástrico (Horie, 1996; Kodama, 1995; Carpelan-Holmström, 2002; Lai, 2002; Marelli, 2001a). Sin embargo, las bajas tasas de sensibilidad y especificidad provocan que no sean marcadores serológicos útiles como test diagnósticos de cribaje de cáncer gástrico.

En una minoría de pacientes, se puede registrar una caída del valor de CEA y/o CA 125 que se puede correlacionar con la respuesta al tratamiento preoperatorio, pero las decisiones clínicas no deben basarse únicamente en el valor aislado de dichos marcadores tumorales. Así pues, en muchos pero no todos los estudios (Mihmandi, 2004; Marelli, 2001b; Kochi, 2000; Bold, 1999; Ishigami, 2001; Kim, 2000; Marelli, 1999; Nakata, 1998; Tocchi, 1998; Sakamoto, 1996; Takahashi, 2003; Duraker, 2001), la elevación preoperatoria de los marcadores tumorales es un indicador independiente de mal pronóstico. Sin embargo, ningún hallazgo serológico debería excluir a ningún paciente de un posible tratamiento quirúrgico. Las recomendaciones preoperatorias y estadiaje de cáncer gástrico de la NCCN no incluyen de ningún modo a ningún marcador tumoral.

Algunos tipos de cáncer gástrico se asocian con niveles séricos elevados de alfafetoproteína (AFP); dichos tumores se conocen como cánceres productores de alfafetoproteína (Liu, 2010; Kono, 2002; Chang, 1990; Ushiku, 2009; Watt, 1989). Un subconjunto, adenocarcinomas hepatoides del estómago, tiene una apariencia

histológica que es similar a la del cáncer hepatocelular. Independientemente de la morfología, los cánceres gástricos AFP-productores son agresivos y se asocian con un mal pronóstico.

El aumento sérico del pepsinógeno sérico II o disminución del pepsinógeno I se ha utilizado en los programas de cribado de población para identificar a los pacientes de mayor riesgo de cáncer gástrico, pero no son lo suficientemente sensibles o específicos para establecer un diagnóstico en un paciente individual. El pepsinógeno es el precursor de la pepsina y existe en dos formas, el I y el II; ambos se producen en las células principales localizadas en las glándulas de fundus y cuerpo gástrico, y el tipo II se produce en las células pilóricas del antro. A medida que progresa la gastritis, la inflamación leve conduce a un aumento del I y II; cuando la atrofia se incrementa, las células principales son reemplazadas por glándulas pilóricas, lo que provoca que las concentraciones del I bajen y el II se mantenga igual, con lo que la relación I/II se reduce (Samloff, 1973; Samloff, 1982; Samloff, 1986).

En nuestro estudio podemos resumir el análisis estadístico de los marcadores tumorales de la siguiente manera:

- El CEA presentó valores altos en un porcentaje de 20 del total pacientes, a partir de la base de un porcentaje de datos perdidos de 14.
- El CA 19.9 presentó valores altos en un porcentaje de 19,2, partiendo de un valor de datos perdidos del sistema de 14.
- Por su parte, el CEA 125 presentó valores anormales en un porcentaje de 26, con un índice o porcentaje de datos perdidos del sistema de 71.
- El CA 15.3 y alfafetoproteína presentaron en la mayor parte de los pacientes valores normales, lo que junto con la elevada cifra de partida de datos no útiles constituyeron una limitación para la interpretación.

- **Ferritina, hierro sérico, transferrina e índice de saturación de transferrina**

Constituyen parámetros cuantificadores del hierro sérico y del depósito de hierro tisular corporal.

En base a los resultados obtenidos, en el caso de **ferritina**, el porcentaje de valores bajos alcanzó el valor 20 y el porcentaje de valores nulos del sistema el valor

67. Por su parte, el **hierro sérico** presentó un porcentaje de valor genéricamente bajo de 47, teniendo en cuenta un porcentaje de datos no válidos del sistema de 16. En cuanto al parámetro **transferrina**, hemos de destacar el porcentaje normal de la mayoría de pacientes, con un porcentaje de 82 datos nulos del sistema; mientras que para el parámetro **Índice de saturación de transferrina** obtuvimos un valor bajo, reflejado en un porcentaje de 26, partiendo de un porcentaje de datos no válidos del sistema de 66.

Estudios recientes han demostrado que la infección por **H pylori** puede tener implicaciones nutricionales importantes, principalmente sobre el estado corporal de **hierro y de algunas vitaminas** (vitamina C, A, tocoferol, B12, ácido fólico) y **minerales** (pirofosfato férrico, ortofosfato férrico, hierro elemental, óxido de zinc, carbonato de zinc, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, sulfato de calcio, óxido de magnesio y carbonato de magnesio, entre otros); en consecuencia, en niños puede conducir a un retardo de crecimiento y/o a una anemia por deficiencia de hierro. Los mecanismos que pudieran explicar esta relación entre la infección por H pylori y el estado nutricional no están bien establecidos; sin embargo, se ha sugerido que uno de los principales factores podría ser la significativa reducción en la secreción de ácido clorhídrico asociada a la infección, lo cual pudiera condicionar la malabsorción de algunos nutrientes, bien por una disminución de la barrera ácida del huésped contra los patógenos, que predispone al individuo a diarreas y otras enfermedades intestinales, o bien porque afecta la solubilidad del hierro y de otros elementos de la dieta y, por lo tanto, disminuye su biodisponibilidad ([Barabino, 2002](#); [Annibale, 2003](#); [Salgueiro, 2004](#)).

5.2. Diagnóstico radiológico:

5.2.1. Estudio de Extensión:

La irrupción de la tecnología multicorte supuso una mejora en la precisión diagnóstica global ([Kumano, 2005](#)). En nuestro centro se implantó el actual equipo de 16D en el año 2006.

Una vez diagnosticada la lesión tumoral, para realizar el correspondiente estudio de extensión se considera como estudio mínimo la tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, que precisa la existencia de metástasis linfáticas, hepáticas y

peritoneales; esta última con mayor precisión diagnóstica (Fukuya 1997; Fukuya, 1995). Con un adecuado protocolo de preparación del estómago es posible precisar la morfología, extensión y localización del tumor primario, logrando una aproximación bastante precisa, utilizando la clasificación TNM. En caso de sospecha clínica de carcinomatosis es posible el empleo de la laparoscopia de estadificación (Mansfield, 2001; Lowy, 1996), que en muchos casos evita una laparotomía innecesaria.

Al respecto del estadiaje clínico TNM, hemos realizado un **Anexo** que adjuntamos tras el presente capítulo, con la intención de mostrar una galería de casos representativos por imagen de TC con la correspondiente correlación quirúrgico-histológica.

El estadiaje tumoral TNM es un conocido factor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. Así, la tasa de supervivencia a los 5 años en paciente con cáncer avanzado es del 7-27% (Ichikura, 1999), mientras que en pacientes con cáncer incipiente oscila entre 85-100% (Martin, 2002; Nitti, 2005; Carter, 1984). La clasificación TNM es revisada periódicamente, siendo la última presentada en la 7ª Edición del Comité Americano de Cáncer (AJCC) en el año 2009 (Sobin, 2009).

5.2.2. Estadios clínicos por TC:

El valor clínico del TCMD en la clasificación preoperatoria T y N del cáncer gástrico es variable (sensibilidad y especificidad entre 60% a 90%). El TCMD, aunque no constituye la técnica gold estándar, es sin lugar a dudas la más empleada como primera opción para el estadiaje preoperatorio de pacientes con cáncer gástrico (Morgagni, 2012).

Los actuales equipos de TC nos permiten una considerable precisión en estadiaje prequirúrgico TNM, de modo que las cifras oscilan según las series evaluadas; en relación con el estudio de Bhandari, la precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad fueron respectivamente 87%, 69% y 94% (Bhandari, 2004). En esta línea se obtuvieron los siguientes resultados en evaluación preoperatoria de cáncer de remanente gástrico (83%, 78% y 85%, respectivamente) (Lee, 2009). En la serie de Yan

las cifras obtenidas de precisión diagnóstica fueron: global del 73,8% (y por estadios, T1: 45%, T2: 53%, T3: 86%, T4: 85%) (Yan, 2009).

En base al estadio por TC del cáncer gástrico y a la reflexión según la literatura (desde el punto de partida de que el valor predictivo de los síntomas de alarma aisladamente es limitado y cuestionado), iniciamos el planteamiento de nuestras hipótesis de trabajo.

Formulamos el hecho de que no existen suficientes estudios específicos que relacionen la variación del valor diagnóstico del estadiaje radiológico por TCMC en función de los datos clínicos, morfológicos y analíticos. En general, los estudios anteriormente mencionados relacionan distintas pruebas de imagen entre sí y los parámetros clínicos entre sí, sin establecer una interconexión entre ellos.

El 1º y 2º objetivo de nuestro estudio supuso correlacionar la precisión diagnóstica T y N del TCMD en el estadiaje del cáncer gástrico con el gold standard (histología) y analizar el posible impacto que pueden provocar otros parámetros no radiológicos (tanto puramente clínicos como analíticos y morfológicos). Dicho razonamiento surgió en base a que el cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas inespecíficos en su etapa inicial. Así pues, el cáncer incipiente gástrico (que afecta a mucosa o submucosa) es asintomático en el 80% de los casos y en el 20% restante aparecen síntomas inespecíficos similares a un síndrome péptico (Boldys, 2003). Síntomas más alarmantes como la hemorragia digestiva alta o pérdida de peso significativa se presentan en menos del 2% de los casos precoces. En el cáncer gástrico avanzado la sintomatología es más florida, siendo frecuentes el dolor abdominal y la pérdida de peso (60% de los casos (Breslin, 2000; Everett, 1997)). También suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos, anemia, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad precoz. Este tipo de sintomatología ha ocasionado que la mayoría de los casos de cáncer gástrico se diagnostiquen en una etapa avanzada de su ciclo natural. Nuestra primera intención para poder llevar a cabo una actuación precoz radica en analizar si es posible demostrar una relación estadísticamente significativa entre parámetros radiológicos y clínicos.

Así pues, en la **1ª línea de estudio** realizamos un análisis estadístico inicial mediante la correlación entre el **estadio radiológico T** (o estadio clínico mediante TC)

con el **estadio T histológico** (patrón de oro), obteniendo un valor de coeficiente kappa de 0,227, siendo la fuerza de la concordancia próxima a 0, con p: 0,016. A pesar de ser estadísticamente significativo, el grado de concordancia entre los dos métodos es pobre.

A continuación realizamos la introducción como variables independientes de distintos **parámetros clínicos y analíticos**: síntomas de alarma, hemoglobina, ferritina, marcadores tumorales (CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125), localización tumoral e histología (clasificada según su agresividad), con el fin de plantear la correlación entre **T clínico** y las anteriores variables. En ningún caso se encontraron diferencias significativas; y en tres casos (ferritina, CA 15-3 e histología clasificada por su agresividad) no fue posible realizar el análisis por presentar casillas con frecuencias demasiado bajas.

- **Estadio T:**

Los actuales equipos multidetector con colimación fina proporcionan imágenes isotrópicas que permiten mejorar la resolución de imagen, especialmente en reconstrucción multiplanar (MPR) y gastroscopia virtual (GV). Algunos estudios han publicado un aumento de la precisión diagnóstica de estadio T al utilizar ambas reconstrucciones ([Kim, 2009](#); [Kim, 2015](#); [Shen, 2015](#)); por tanto, deberían ser utilizados de rutina en la evaluación de este tipo de tumores.

Las reconstrucciones 2D y 3D constituyen un instrumento fundamental en el estadiaje local, con similares resultados a la endoscopia tradicional ([Bhandari, 2004](#); [Shen, 2011](#)); no son excluyentes y como ventajas de la técnica de GV ([Kim, 2006](#); [Shen 2011](#)) destacan la objetividad, un mayor campo de visión y aumento de la precisión diagnóstica T (gracias a cambios posicionales y a su particular utilidad en la detección de CG precoz). En esta línea se están desarrollando programas informáticos más específicos capaces de integrar funcionalidad (perfusión) con morfología (volumetría, tallado de pared) ([Kim JW, 2015](#)).

La valoración por TC de la pared gástrica permite caracterizar por su densitometría a variedades especiales histológicas y ayuda en el diagnóstico diferencial morfológico, por ejemplo en lesiones submucosas (GIST, varices), linfoma y lesiones extrínsecas (procedentes de órganos de la vecindad) ([Kim, 2012](#); [Hargunani, 2009](#)).

No obstante, las limitaciones del TC ([Chen, 2006](#)) en el estadiaje T deben ser conocidas para una mejor interpretación; y las mostramos en los siguientes ítems:

- Dificultad de detección del subtipo de cáncer precoz IIb (plano) incluso con gastroscopia virtual y MPR.
- Pobre resolución de contraste (en pacientes con caquexia o ascitis).
- Incapacidad para determinar la extensión exacta transmural (entre T3 y T4a, ya que la capa serosa no es visible como tal en TC y el tejido graso subseroso es variable entre individuos) ([Lee H, 2012](#)).
- Dificultad en la distinción de afectación mucosa (T1a) frente a submucosa (T1b y T2), que con los equipos de 64D se tiende a minimizar ([Lee JJ, 2010](#)).

Existen causas técnicas e inherentes al tumor que provocan sobreestadiaje o infraestadiaje tumoral; y como causas principales de sobreestadiaje podemos señalar:

- Ulceración de la lesión.
- El tipo I de la clasificación Japonesa de cáncer gástrico precoz (o tipo polipoide).
- Estadio T2 malinterpretado como T3 por reacción desmoplástica (bandas reticulares alrededor borde externo del tumor).
- Fibrosis postquirúrgica interpretada como infiltración grasa peritumoral.
- Inadecuada distensión gástrica: por ejemplo, en los tumores de tercio proximal de estómago es frecuente que ocurra ([Ahn, 2009](#)).

En cuanto a las principales causas de infraestadiaje, debemos incluir los siguientes factores:

- El tipo histológico indiferenciado según Adachi et al. (o difuso, que incluye adenocarcinoma pobremente diferenciado, carcinoma de células anillo de sello y mucinoso) y el adenocarcinoma escirro presentan comportamiento hipovascular y tendencia a la infiltración ([Adachi, 1993](#)).
- Inadecuada distensión gástrica.
- Inadecuada valoración de órganos adyacentes por efecto de artefacto de volumen parcial, lo cual se ha corregido con la actual tecnología multidetector.

Histológicamente, el estómago está compuesto de 5 capas (mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa y serosa). Sin embargo, la pared gástrica normal en TC puede ser clasificada como una capa o como tres capas (Kim, 2012; Minami 1992; D'Elia 2007): la capa mucosa presenta alta atenuación, la capa submucosa presenta baja atenuación y la capa muscular, junto con la serosa, presentan alta atenuación. Cuando el patrón de TAC no muestra múltiples capas no es posible discriminar estadios T (Yu, 2007). Ello puede ocurrir por múltiples factores inherentes al tumor (como infiltración tumoral y tipo histológico) y extrínsecos, como distensibilidad del estómago adyacente, cambios inflamatorios o edematosos peritumorales.

En la precisión diagnóstica T, la técnica de hidrodistensión gástrica (es decir, nuestro protocolo de actuación) vs distensión con gas no presentan diferencias significativas, mostrando similares resultados (Park, 2010).

En nuestro estudio programamos un estudio bifásico (en fase arterial y venosa), previa administración de contraste yodado no iónico administrado por vía intravenosa, desde la sínfisis del pubis a las bases diafragmáticas. No se realizó estudio basal sin CIV; en la literatura no hay consenso al respecto y hay autores que realizan esta hélice sin CIV como sustituto a la fase arterial (Chen, 2006). En otros estudios se emplea protocolo trifásico (fase arterial, venosa y tardía), con la intención de distinguir mejor en fase tardía el estadio T1 de T2 (Chen, 2007); y en otros, fase venosa sólo (Kim, 2012).

En cualquier caso, en general hay consenso en que la fase arterial es más útil para identificar el tumor y la fase venosa para la evaluación de los órganos vecinos y la valoración ganglionar (Chen, 2006; Moschetta, 2010).

- **Estadio N:**

Clínicamente, el estadiaje N es tan importante como el estadio T para decidir el tratamiento quirúrgico más apropiado y con valor añadido pronóstico (Yamamura, 2002).

Estudios previos (Ba-Ssalamah, 2003; Husband, 2004) han publicado una serie de factores sospechosos de malignidad como tamaño > 6 mm para ganglios

perigástricos y > 8 mm para ganglios extraperigástricos, necrosis, forma redondeada, realce heterogéneo, agrupamiento en racimo y pérdida de hilio graso.

Nuestra 2ª línea de trabajo se dirige al estadiaje ganglionar:

Se planteó si existía concordancia entre el **estadiaje N clínico** (radiológicamente evaluado por TC) y **estadiaje N histológico** (gold estándar). Tanto el valor del coeficiente kappa (0,3), que indica que la concordancia es muy pobre, como el test de Fisher, mostraron que no existe asociación estadísticamente significativa, $p: 0,404$.

En la literatura, la precisión diagnóstica global del TC es controvertida y oscila entre el 51% y el 83% (Ba-Ssalamah, 2003; Kim, 2009; Yang, 2007; Ziegler, 1993). A diferencia de la publicación de Chen en 2007, de forma que no se encontró diferencia significativa en la precisión diagnóstica (Chen, 2007). Un reciente estudio (Kim, 2009) con reconstrucciones isotrópicas MPR, postula la mejoría de la precisión diagnóstica del estadio N en el cáncer avanzado, mientras que no presenta impacto en el cáncer precoz. Por tanto, defiende que las reconstrucciones MPR ayudan a mejorar la detección. Asimismo, Shinohara et al. publicaron valores altos de sensibilidad (80%) y especificidad (92%) aplicando un grosor de corte más reducido de TC (Shinohara, 2005).

El tamaño, los valores de atenuación y la configuración de los ganglios son empleados como criterio de afectación metastásica, sin embargo no hay establecidos unos criterios estandarizados en la literatura actual al respecto. Por ello los rangos de sensibilidad son amplios (62-91%) en la literatura (Kwee, 2009).

Aunque existe una clara relación entre el tamaño y la afectación, el TC tiene una limitación inherente en los ganglios aumentados de causa inflamatoria reactiva, mientras que ganglios de tamaño normal pueden ser metastásicos (afectación microscópica).

Recientemente se ha evaluado que la precisión diagnóstica en la detección de metástasis ganglionares mejora usando niveles de referencia distintos según el tipo histológico (diferenciado vs indiferenciado) y cada región linfática evaluada, si bien no se ha definido un valor de corte definitivo; así, en dicho estudio se utilizó el valor de 9 mm en el tipo diferenciado, 8 mm para el indiferenciado, curvatura menor: 7 mm, curvatura mayor: 6 mm y región pancreática: 9 mm (Saito, 2015).

5.3. Factores pronósticos y predictivos:

Como punto de partida del análisis de Resultados de la 2ª subcategoría de la 2ª línea investigadora (“Otras Asociaciones”), y de la 3ª y 4ª líneas investigadoras, planteamos la relevancia en el cáncer gástrico de encontrar factores pronósticos y predictivos y analizamos diferentes correlaciones entre ellos. En nuestro caso, las correlaciones fueron realizadas exclusivamente entre parámetros relacionados con el tumor gástrico.

La utilidad de dichos factores pronósticos y predictivos radica en que nos ayudarán a seleccionar un grupo de pacientes con variables biológicas determinadas y, en consecuencia, aplicarles terapias individualizadas.

En la Tabla 5.1, realizada por la autora en base a Calpena et al. (Calpena, 2003), resumimos las distintas categorías descritas como factores pronósticos y/o predictivos en la literatura, relacionados con el tumor, el tratamiento o con el paciente.

Tabla 5.1 Factores pronósticos y/o predictivos de cáncer gástrico

<i>Tumor</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Paciente</i>
<i>Histología</i>	<i>Morbilidad postquirúrgica</i>	<i>Sexo</i>
<i>Estadio Patológico (TNM)</i>	<i>Resección</i>	<i>Estado general</i>
<i>Grado de diferenciación</i>	<i>linfadenectomía</i>	<i>Sintomatología</i>
<i>Metástasis</i>	<i>Transfusiones</i>	<i>Nutrición</i>
<i>Tamaño tumoral</i>	<i>Cirugía primaria</i>	<i>Factores genéticos</i>
<i>Localización</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>Edad</i>
<i>Biología tumoral</i>	<i>Radioterapia</i>	<i>Inmunidad</i>
<i>Ganglios linfáticos (N)</i>		

5.3.1. Factores pronósticos asociados al tumor. “Otras asociaciones” (2ª Línea):

5.3.1.1. Correlación T histológico vs N histológico (Estadio Patológico):

Como objetivo secundario de la 2ª línea de estudio intentamos determinar si existía relación estadísticamente significativa entre **T histológico** y **N histológico**, aplicando el test Chi-cuadrado, no siendo posible el análisis estadístico porque los porcentajes de casillas con frecuencias bajas superaban el 20% (máximo permitido), en concreto la casilla Tx (no visible), siendo la muestra no suficiente para estudiar estas variables.

Está descrito que tanto la infiltración de la pared como la afectación ganglionar son las variables pronósticas de mayor importancia en el cáncer gástrico.

El grado de invasión de profundidad de la pared se ha demostrado como un factor predictor independiente de recurrencia en cáncer gástrico, después de cirugía potencialmente curativa con un inadecuado número de ganglios extirpados en una cohorte retrospectiva de 101 pacientes (Uña, 2009).

Por otro lado, existe publicada una relación directa entre el grado de invasión parietal y la presencia de afectación ganglionar linfática (Maehara, 2000b).

Dicho autor también observó, mediante distintos tipos de estudios dirigidos, las siguientes circunstancias en cuánto a distintos tipos de diseminación tumoral:

- La presencia de diseminación a distancia es la norma en más de la mitad de los pacientes diagnosticados de CG. Los pacientes operados recaen sobre un 51% en forma de metástasis a distancia, en un 29% exclusivamente a nivel peritoneal. La existencia de carcinomatosis peritoneal supone un factor de mal pronóstico, con supervivencias nulas a los 5 años. Los pacientes con patrón de recaída en forma de carcinomatosis peritoneal suelen ser tumores de localización distal, de histología difusa y de predominio en mujeres; a diferencia del patrón de recaída locorregional, que suelen ser tumores de localización proximal y con histología de tipo intestinal (Maehara, 2000b).
- En una serie de 939 pacientes, las recurrencias peritoneal y local se relacionaron con el crecimiento infiltrativo, a diferencia de la diseminación hematógena o

linfática. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre supervivencia a largo plazo entre cada tipo de recurrencia. La supervivencia no se demostró que dependiera de factores como, sexo, edad, localización, profundidad de invasión, tamaño, diferenciación, histología, afectación linfovascular, metástasis ganglionares ni de la extensión de linfadenectomía (Maheara, 2000c).

- Los cánceres gástricos con características de invasión vascular tenían mayor angiogénesis intratumoral y mayor sobreexpresión de VEGF y p53, asociada con metástasis hematógenas a órganos distantes (Maheara, 2000a).
- Las características clínico-patológicas de la invasión del páncreas por el CG no están aún establecidas; sin embargo, la invasión pancreática tiene más probabilidad de invasión vía linfática y vascular y el tiempo de supervivencia es menor, pero la resección curativa puede mejorar la tasa de supervivencia, al igual que el tratamiento perioperatorio (Maheara, 2000d).

Hay muy pocos estudios que conciernen a los factores pronósticos del CG al invadir la muscular propia, y las características de recurrencia no están bien aclaradas (Takeuchi, 2000). Dicho autor analizó retrospectivamente 167 pacientes con CG invasor de la muscular propia. Todos ellos fueron sometidos a intervención con intención curativa. Las recurrencias se registraron en 37 pacientes (22%). En base al análisis univariante, la recurrencia se asoció a metástasis ganglionares. El análisis multivariante demostró que eran factores independientes de recurrencia: ganglios linfáticos metastáticos y localización tumoral en el tercio superior o inferior gástrico. El patrón de recurrencia fue: 46% diseminación hematógena, 21,6% diseminación peritoneal, y 16,2% recurrencia local en remanente gástrico/ganglios regionales. La mayoría de fallecimientos se produjeron al segundo año de la cirugía y el 64,8% al tercer año. Por tanto, en pacientes con factores de riesgo (metástasis ganglionares, localización en tercio superior o inferior) la linfadenectomía y terapia adyuvante postoperatoria son importantes para evitar recurrencias, sobre todo en los dos primeros años postquirúrgicos.

5.3.1.2. Correlación N histológico y marcadores tumorales:

Continuando con el último objetivo secundario de la 2ª línea, planteamos la correlación estadística entre **N histológico y marcadores tumorales**. Se utilizó el test de Fisher, obteniendo que no existe asociación estadísticamente significativa entre N histológico y los marcadores CEA y CA 19.9, mientras que con los marcadores CA 15.3 y CA 125 no se pudo calcular el test por existir una categoría de cada variable o una categoría ganglionar histológica, respectivamente.

La **utilidad diagnóstica y correlación con el estadio ganglionar** de los marcadores tumorales supone aún hoy un reto que continúa en estudio. Aunque se ha sugerido que la determinación de CEA y CA19.9 puede ser de utilidad en la identificación de estadios tempranos de la enfermedad en población de riesgo (Farinati, 1988; Harrison, 1989), la baja sensibilidad encontrada para estos marcadores (Tocchi, 1998; Joypaul, 1995; Heptner, 1989; Webb 1996; Hamazoe, 1992; Marelli, 1999) hace que ejerzan un papel secundario en el diagnóstico. A este problema se añade la posibilidad de encontrar falsos positivos. Varios autores han estudiado la sensibilidad conjunta para el CEA y el CA19.9, obteniendo valores del orden de 63-70% para el CA19.9, y del 52-81% para la combinación de los dos marcadores. Existen diversos estudios que relacionan la concentración sérica de marcadores tumorales con el estadio de la enfermedad, velocidad de crecimiento, secreción de células tumorales y grado de invasión (Tocchi, 1998). Marrelli et al., en un estudio con 153 pacientes de cáncer gástrico, establecieron que a mayor tamaño tumoral, grado de invasión de la pared gástrica, afectación ganglionar, existencia de metástasis, irresecabilidad de las lesiones y mayor concentración de marcadores.

La mayor significación se definió para el CEA como predictor de metástasis y para el CA19.9 como marcador de afectación ganglionar. Gaspar et al. (Gaspar, 2001) han referido relación del CEA con las metástasis hepáticas, de CA72-4 y CA19.9 con el estadio ($p = 0,04$ y $p = 0,01$), invasión ganglionar ($p = 0,02$ y $p = 0,008$), metástasis hepáticas ($p = 0,02$) e invasión peritoneal ($p = 0,03$). La mayoría de las publicaciones coinciden en la relación de los marcadores con los principales factores pronósticos en el cáncer gástrico, con escasas diferencias entre ellos (Webb, 1996; Tabuchi, 1990; Lai, 2002). La posible relación entre secreción de uno u otro marcador y el tipo histológico no está totalmente aceptada.

La **utilidad pronóstica de los marcadores tumorales** del cáncer gástrico ha sido evaluada aisladamente y en combinación con otros factores (Roder, 1993). Ishigami et al. (Ishigami, 2001), en un estudio con 549 casos de cáncer gástrico, observaron relación entre los valores preoperatorios de CEA y CA19.9 e invasión linfática o extensión del tumor. Ambos marcadores fueron factores pronósticos en el estudio univariado; pero sólo el CEA, considerando 10 ng/ml como punto de corte, fue un factor pronóstico independiente.

Marrelli et al. realizan un estudio similar en 153 pacientes, siendo la supervivencia del 29 y 26% para valores positivos de CEA y CA19.9, respectivamente; y del 57 y 65% para valores negativos. El estudio multivariado demostró que la evaluación conjunta de los marcadores tenía valor pronóstico independiente. En general, la mayoría de las publicaciones consideran que los marcadores son factores pronósticos en el estudio univariado y con frecuencia en los estudios multivariados. Algunas de las diferencias pueden ser explicadas por las discrepancias en el número de enfermos y características de los pacientes incluidos (Gaspar, 2001; Lai, 2002; Reiter, 1997; Ychou, 2000). Algunos autores han sugerido la introducción de otros marcadores tumorales, no utilizados habitualmente en el estudio de cáncer gástrico, en la evaluación pronóstica de éste. Entre estos marcadores se encuentran la AFP, el C-erbB-2, la BHCG o el CA125, no encontrándose en la mayoría de los casos resultados significativamente relevantes (Webb, 1996). Como se ha comentado anteriormente, parece que los pacientes con positividad de la AFP tendrían peor pronóstico, pero su incidencia es muy baja y detectable principalmente en estadios avanzados (Kamei, 2003; Kono, 2002; Adachi, 2003).

5.3.2. 3ª Línea de Investigación:

Se trata de establecer correlación estadística entre las siguientes variables con factor pronóstico independiente: histología y localización tumoral.

Ante la hipótesis de trabajo que correlaciona **Diagnóstico Histológico** (estadios I-IV) y **localización tumoral**, el test Chi-cuadrado demostraba, con un valor p: 0,477, que no existe asociación estadísticamente significativa.

Para la siguiente hipótesis de trabajo, basada en la existencia de relación entre las variables **Tipo Histológico** de Lauren (difuso e intestinal) versus **localización tumoral**, se estudia el test Chi-cuadrado, que suministra un valor de p: 0,458, lo que indica que tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre las variables.

En la mayoría de análisis multivariados, cuando se analizan los diferentes tipos de **histologías** (adenocarcinoma, adenoescamoso, papilar, tubular, anillo de sello, mucinoso, escamoso), no se ha demostrado ningún efecto en el pronóstico, con independencia del estadio patológico; con excepción del tipo histológico de célula pequeña, que se caracteriza por un pronóstico muy desfavorable ([van Krieken, 2001](#)).

Si analizamos factores pronósticos según la clasificación de Lauren, que divide a los tumores en dos grupos, intestinal y difuso, se debe comentar que según la literatura ([Rohde, 1989](#)), los tumores difusos presentan un peor pronóstico (supervivencias que varían del 19-25%) frente al tipo intestinal (supervivencias 32-38%). Todo ello es debido a que los tumores de tipo difuso presentan células muy indiferenciadas, con crecimiento muy rápido a través de la submucosa, con lo que al diagnóstico la mayoría de enfermos presentan afectación linfática. Sin embargo, los tumores intestinales evidencian un crecimiento más lento, con células cohesionadas, bien diferenciadas, con gran tendencia a formar glándulas y con un pronóstico mejor.

Aunque los valores pronósticos sobre la **localización tumoral** no son uniformes en la mayoría de estudios publicados, sí que en muchos de los analizados la localización tumoral es un factor pronóstico independiente en cáncer gástrico. Así podemos mencionar que los tumores proximales (tercio superior incluyendo cardias, unión gastroesofágica) presentan un pronóstico más desfavorable que los distales. Ello puede ser debido a que los tumores proximales presentan una infiltración linfática mayor que los distales y que estos últimos presentan un mayor índice de resecabilidad. Mencionando cifras de supervivencia, se pueden acotar cifras de: antro (supervivencias 45% a los 5 años), cuerpo gástrico (38%), cardias (9%), unión gastroesofágica (15%). Los tumores de tercio medio presentan un pronóstico similar a los distales ([Bunt, 1999](#)).

Los tumores de la unión gastroesofágica también presentan diferencias entre sus distintos subtipos (clasificación de Siewert), que se reflejan en su diferente comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento ([Rusch, 2004](#)). Desde el punto de

vista molecular, los que presentan un mayor acúmulo de mutaciones y mayor expresión de CK7 +/CK20- son los tipo I de la clasificación de Siewert (Shen, 2002). El drenaje linfático de los distintos subtipos condiciona el distinto abordaje quirúrgico (esofagectomía y disección ganglionar torácica en el tipo I, esofagectomía transhiatal en el tipo II y gastrectomía total ampliada en el tipo III), que condicionará los distintos tipos de complicaciones y su gravedad (Mattioli, 2007).

5.3.3. 4ª Línea de Investigación:

Se basa en establecer una correlación entre dos variables con factor pronóstico independiente, en nuestro caso, histología y tamaño tumoral.

Con respecto a la correlación entre **Diagnóstico Histológico** y **Tamaño tumoral**, se aplicó un test no paramétrico (test de Kruskal-Wallis), siendo $p: 0,006$. Por tanto, sí que se detectaron diferencias significativas entre los valores de tamaño en los diferentes estadios histológicos. Con la intención de determinar entre qué pares de estadios se detectan las diferencias significativas, se calcularon las comparaciones múltiples. Dichas comparaciones múltiples mostraron que las diferencias se encuentran entre los valores del tamaño entre los estadios I y III (con un valor $p: 0,020$). Por tanto, entre el estadio I, que podemos considerar como inicial (ya que en nuestra casuística no existía ningún caso clasificado como estadio 0) y el estadio III, localmente avanzado, hubo diferencias detectables de tamaño tumoral valorables estadísticamente.

La correlación planteada, como continuación de la anterior, fue entre **Tipo Histológico** y **Tamaño tumoral**; en este caso, mediante el test U de Mann-Whitney con un valor $P: 0,505$, se evidencia que no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los valores del tamaño en los distintos tipos histológicos según clasificación de Lauren.

El tamaño es un factor pronóstico, según el tipo de estudio uni o multivariante, controvertido en la literatura, como ya analizamos en epidemiología. Por su parte, la histología constituye un factor debatido como factor pronóstico y predictivo según el tipo de estudio y según la clasificación histológica empleada. La amplia variabilidad en las clasificaciones histológicas disponibles actualmente traduce la complejidad de la

biología tumoral gástrica. Es necesario, para encontrar nuevos factores predictivos de la enfermedad tumoral gástrica, una continuidad de estudios científicos multidisciplinarios que estratifiquen a los pacientes según las diversas variables clínicas e histopatológicas, así como una progresiva introducción de nuevos parámetros aislados o combinados entre sí para aumentar su capacidad predictiva (genética molecular, nuevos marcadores tumorales séricos, etc.).

5.4. Limitaciones del estudio:

Nuestro estudio se define como estudio descriptivo. Describe las relaciones entre variables en un momento determinado, generando hipótesis de trabajo que deberán ser comprobadas con otro tipo de estudios experimentales. Fue realizado, desde el punto de vista de su direccionalidad, de forma retrospectiva y, en cuanto a su temporalidad, clasificando los datos de forma transversal. Como fortalezas del estudio podemos incidir en:

- Diseño y ejecución del estudio con sencillez y adecuación a nuestro medio.
- Período de tiempo acotado para su realización.
- Permite estudiar varios factores de riesgo (o protectores) a la vez.
- Está indicado para estimar la prevalencia de la enfermedad y factores de riesgo, con lo que es un estudio fundamental en la planificación sanitaria.
- Ausencia de sesgo de selección del número de lectores: es conveniente, como en nuestro estudio, escoger para la interpretación a varios radiólogos, ya que la agudeza de la prueba es una conjunción de la modalidad de imagen y del radiólogo que la interpreta ([Obuchowski, 2003](#)).

Como *limitaciones* del estudio podemos mencionar:

- El número de pacientes de la muestra; sin duda a mayor número de pacientes, mayor poder estadístico del estudio de investigación; antes de comenzar nuestro estudio nos cercioramos de que el tamaño muestral era suficiente para iniciar con garantías el procesamiento estadístico, calculando el nivel de confianza y el error máximo a admitir. Este estudio de investigación pretende ser el inicio de un grupo de trabajo científico multidisciplinar, con proyección en el tiempo.

- Algunos sesgos en los que hemos podido incurrir, relacionados con las distintas fases del estudio (recogida de la muestra, desarrollo del estudio y medición de los resultados).

5.5. Aplicabilidad clínica:

Nuestro estudio pretende profundizar el ámbito de investigación del cáncer gástrico para:

- Aproximarnos de forma real a datos epidemiológicos del adenocarcinoma gástrico; lo cual podría plantearnos posibilidades de prevención del mismo, así como conocer la incidencia real de aparición en nuestro medio.
- Conocer la precisión diagnóstica del TCMD de 16D en el estadiaje prequirúrgico de los pacientes con cáncer gástrico; hecho que podría ser útil para planificar estrategias combinadas con otras técnicas diagnósticas con el fin de aumentar su exactitud.
- Racionalizar el uso del TC como técnica diagnóstica de estadificación y realizar planteamientos de mejora, mediante un mayor conocimiento clínico y de las herramientas diagnósticas de esta patología tumoral.
- Conocer los factores predictores de la mortalidad entre los pacientes con cáncer gástrico y si presentan relación entre ellos; hecho que podría servirnos a la hora de estratificar a los pacientes y dirigir nuevos recursos terapéuticos hacia los pacientes con mayor riesgo y mayor mortalidad.

En definitiva, este trabajo nos podría servir como herramienta de calidad al conocer la realidad de nuestra situación actual, tanto epidemiológica como en el manejo clínico de los pacientes; hecho que podría permitirnos crear estrategias futuras de mejora contra el cáncer gástrico.

Gráficamente lo representamos a modo de resumen:

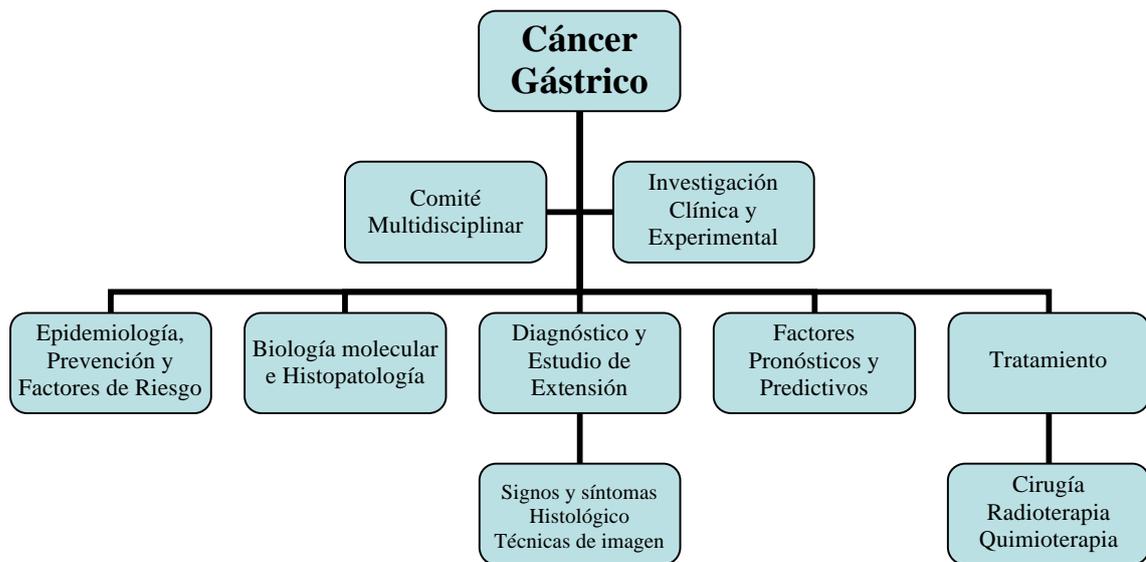


Figura 5.1.- Resumen del manejo científico y abordaje multidisciplinar del cáncer gástrico

Capítulo 6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

1. En el siglo XXI el cáncer gástrico constituye el quinto cáncer más común en el mundo, después del cáncer de pulmón, mama, colon y próstata.
2. Los pacientes con cáncer gástrico en la población jiennense presentaron: edad media 64 años, sexo mayoritario masculino (68%), localización más frecuente antral (43%) y media de tamaño 5,5 cm.
3. La comorbilidad cuantificada en nuestro estudio fue: 21% diabetes, 23% hipertensión, 14% dislipemia y 4,8% síndrome ansioso-depresivo; y el principal factor de riesgo la enfermedad péptica (71%).
4. La sintomatología de alarma en nuestra muestra, clasificada en orden de frecuencia fue: pérdida de peso (37%), anemia (24%), y emesis (18%). Su traducción en el estudio analítico: cifras bajas de hemoglobina (44%), linfocitos (62%), HDL (44%), LDL (86%), proteínas séricas (72%), ferritina (61%) y de hierro sérico (74%); y aumentadas de CEA (76%) y CA 19,9 (22,5%).
5. En el estudio de extensión (TC), la precisión diagnóstica global depende de: factores intrínsecos (histología, infiltración tumoral, vascularización, localización, morfología) y extrínsecos (detectores, hidrodistensión, inflamación o edema peritumoral). Nuestro estudio, aunque estadísticamente significativo, demostró un limitado grado de concordancia entre estadiaje clínico e histológico T y estadiaje clínico e histológico N.

6. Las correlaciones secundarias que obtuvieron ausencia de asociación estadísticamente significativa fueron: estadiaje T clínico y distintos parámetros (clínicos, analíticos e histológicos), estadiaje N histológico y marcadores tumorales (CEA y CA 19,9), Tipo Histológico y Tamaño Tumoral y Tipo Histológico y Localización Tumoral.

7. La correlación secundaria que detectó diferencias estadísticamente significativas fue: Diagnóstico Histológico y Tamaño tumoral (estadios I y III).

Capítulo 7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA :

Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S (2003). AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 65 (2): 95-101.

Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. (2008). Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 15 (6): 1632-9.

Aird I, Bentall HH, Robert JA (1953) A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 11 (4814): 799-801.

Alberts SR, Cervantes A, van de Velde DJ (2003). Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 14 (Suppl 2): ii31-6.

Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JG (1997) *Cancer of the stomach*. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg editors. 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven.

American Joint Committee on Cancer. Stomach Cancer. (2002). *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York NY: Springer, pp. 99-106.

An Y, Zhang Z, Shang Y et al. (2015). miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting A TG12 and HMGB2. *Cell Death Dis* 6: e1766.

Annibale B, Carpuso G, Lahner E et al. (2003). Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 52 (4): 496-501.

Aoki K, Taketo M. (2007) Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci* 120 (Pt 19): 3327-3335.

Akrami H, Aminzadeh S, Fallahi H et al. (2015). Inhibitory effect of ibuprofen on tumor survival and angiogenesis in gastric cancer cell. *Tumour Biol* 36 (5): 3237-43.

Artunedo Pe P, Moreno Azcoita M, alonso A et al. (2000). Prognostic significance of high microsatellite instability in Spanish series of gastric adenocarcinomas. *Anticancer res* 20 (5c): 4009-14.

Bai Y, Li ZS, Zou DW (2010). Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of Helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102 665 patients from 1996 to 2006. *Gut* 59 (6): 722-8.

Barabino A. (2002). Helicobacter pylori-Related Iron deficiency anemia: A Review. *Helicobacter* 7(2): 71-75.

Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. (1990). Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 61 (4): 575-8.

Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A, et al. (2005). Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 14 (3): 239-43.

Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G (2003). Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 23 (3): 625-44.

Batista Duharte A. (2003). Función del sistema inmune en la defensa contra tumores malignos. *MEDISAN* 7(2): 75-88.

Berndt H, Wildner GP, Klein K (1968). Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasia* 15 (5): 501-15.

- Bhandari S, Shim CS, Kim JH (2004). Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 59 (6): 619-626.
- Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. (1993). Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 85 (18): 1483-92.
- Bold RJ, Ota DM, Ajani JA, Mansfield PF (1999). Peritoneal and serum tumor markers predict recurrence and survival of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer* 2(1): 1-7.
- Bołdys H, Marek TA, Wanczura P et al. (2003). Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy* 35 (1): 61-7.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. (1995). Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345 (8952): 745-48.
- Bonney GE, Elston RC, Correa P, et al. (1986). Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 3 (4): 213-24.
- Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A et al. (2000). Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 29: 645-54.
- Brenner H, Arndt V, Stürmer T et al. (2000). Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 88 (2): 274-9
- Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ et al. (2000). Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* 46 (1): 93-97.

Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y et al. (2009). Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics* 50 (4): 383-91.

Buiatti E, Palli D, Decarli A et al. (1990). A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 45 (5): 896-901.

Bunt AM, Hogerdorn PC, van de Velde et al. (1999). Lymph node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol* 13 (9): 2309-16.

Caldas C, Carneiro F, Lynch HT (1999). Familial gastric cancer: overview and guidelines for management *J Med Genet* 36 (12): 873-80.

Calpena R, Lacueva F, Olivera I et al. (2003). Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. *Cir Esp* 74 (2): 69-76.

Carneiro F, Oliveira C, Suriano G et al. (2008). Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 61 (1): 25-30.

Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C (2002). CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 22 (4): 2311-6.

Carter KJ, Schaffer HA, Ritchie WP Jr. (1984). Early gastric cancer. *Ann Surg* 199 (5): 604-9.

Catálogo de Mutaciones somáticas en Cáncer (2000). Consultado el 25 de septiembre de 2015, Trust Sanger Institute, página web limitada a investigación genómica (Nº registro: 2742969), Inglaterra, en: <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic.htm>.

Casariego E, Pita S, Rigueiro MT et al. (2001). Supervivencia en 2334 pacientes con cáncer gástrico y factores que modifican el pronóstico. *Med Clin (Barc)* 117 (10): 361-5.

- Cetinkunar S, Guzel H, Emre Gokce I et al. (2015). High levels of platelet/lymphocyte ratio are associated with metastatic gastric cancer. *J BUON* 20 (1): 78-83.
- Chang DK, Kim JW, Kim BK et al. (2005). Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 11 (42): 6587-6592.
- Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, Wuerker RB (1994). Endoscopic ultrasound-guide fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 40 (6): 694-9.
- Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. (2006). CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 12 (10): 2995-3002.
- Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. (1990). Clinicopathologic features and long-term results of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 85 (11): 1480-5.
- Chen CY, Wu DC, Kang WY et al. (2006) Staging of gastric cancer with 16-channel MDCT. *Abdominal Imaging* 31 (5): 514-20.
- Chen CY, HSU JS, Wu DC, et al. (2007) Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT-correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 242 (2): 472-82.
- Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. (2005). Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 103 (11): 2383-90.
- Chen J, Yang J, Jiang J et al. (2014). Function and subsets of dendritic cells and natural killer cells were decreased in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 7 (11): 8304-11.
- Chen JS, Campbell TC, Li JY, Peto R (eds) (1990). Life-style and Mortality in China. A Study of the Characteristics of 65 Chinese Counties, *Oxford University Press*, Oxford 1990.

Correa P, Cuello C, Duque E. (1970). Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 44 (2): 297-306.

Correa P, Fontham ET, Bravo JC et al. (2000). Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti- helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 92 (23): 1881-8

Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S (1982). Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 62: 129-34.

Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M (1975). A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 2 (7924): 58-60.

Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F (2013). History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013: 385132.

Cover TL, Peek RM Jr (2013). Diet, microbial virulence, and Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Gut Microbes* 4 (6): 482-93.

Cross AJ, Freedman ND, Ren J. et al. (2011). Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol.* 106 (3): 432-42.

Cuello C, Correa P, Haenszel W, et al. (1976). Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 57(5): 1015-20.

Cunningham D, Starling N, Rao S et al (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358 (1): 36-46.

Dank M, Zaluski J, Barone C et al. (2008). Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19 (8): 1450-7.

Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K (2009). FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 35 (5): 449-55.

Daugherty RL, Gottardi CJ (2007). Phospho-regulation of Beta-catenin adhesion and signaling functions. *Physiology (Bethesda)* 22: 303-309.

Decreto 297/2007, 18 de Diciembre (RCA, *Registro de Cáncer de Andalucía*), disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/organismos/salud/consejeria/organos-colegiados/61555.html>

D'Elia F, Zingarelli A, Palli D et al. (2000). Hydro-dynamic pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 10 (12): 1877-1885.

de Oliveira JG, Rossi AF, Nizato DM, et al. (2015). Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2015 Jun 19.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. (2000). *Cancer of the stomach*. Cancer: principles and practice of oncology, 7^aed. Filadelfia: Lippincott.

Dooley CP, Larson AW, Stace NH et al. (1984). Double contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 101 (4): 538-45.

Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. (2010). Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 172 (12): 1384-93.

Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. (1978). Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 41 (3): 941-947.

Duraker N, Celik AN. (2001). The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol* 76 (4): 266-71.

Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. (2010) Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 172 (11):1280-5.

Elizalde I, Soriano A, Castells A (2012). *Problemas comunes en la Práctica Clínica – Gastroenterología y Hepatología*. 2ª ed. Recuperado de <http://www.aegastro.es/sala-de-prensa/libro-de-gastroenterologia-y-hepatologia-problemas-comunes-en-la-practica-clinica-2a-edicion>, Cap. 20. Tumores malignos del estómago, pp. 291-29.

El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404 (6776): 398-402.

Eo WK, Jeong da W, Chang HJ et al. (2015). Absolute monocyte and lymphocyte count prognostic score for patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 21 (9): 2668-76.

Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, et al. (2009) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 170 (4): 507-14.

Everett SM & Axon ATR (1997). Early gastric cancer in Europe. *Gut* 41 (2): 142-150.

Farinati F, Nitti D, Cardin F, et al. (1988). CA 19.9 determination in gastric juice: role in identifying gastric cancer and high risk patients. *Eur J Cancer Oncol* 24 (5): 923-7.

Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P et al. (2000). International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization classification of tumor. *Pathology and genetics of tumors of the digestive systems*. Lyon (France): IARC Press p. 37-52.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2012). *GLOBOCAN v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [documento en internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013 [consultado el 19 de julio de 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> 2.

Feussner H, Omote K, Fink U et al. (1999). Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 31 (5): 342-7.

- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. (2002) Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94 (22): 1680-7.
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman d et al. (2010). Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 47 (7): 436-44.
- Fransen GA, Jansenn MJ, Muris JW et al. (2004). Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (10): 1045–1052.
- Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. (2007) Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 56 (12): 1671.
- Fujii M, Kanamori N, et al. (2000). Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 3 (4): 177-86.
- Fukuya T, Honda H, Hayashi T et al. (1995). Lymph node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 197 (3): 705-711.
- Fukuya, T, Honda, H., Kaneko, K et al. (1997). Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *Journal of computer assisted tomography* 21(1): 73-81.
- Futagami S, Suzuki K, Hiratsuka T et al. (2007). Chemopreventive effect of celecoxib in gastric cancer. *Inflammopharmacology* 15 (1): 1-4.
- Galizia G, Lieto E, Orditur M et al. (2007). Epidermal Grow Factor expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 31 (7): 1458-68.
- García C (2013). Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Med Clin Condes* 24 (4): 627-636.
- Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M (2001). Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 22 (5): 318-22.

- Glimelius B, Hoffan K, Haglund U et al. (1994). Inicial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5 (2): 189-90.
- Goh PM, Khan AZ, So JB et al. (2011). Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 11 (2): 83-87.
- Gotoda T, Yamamoto H, & Soetikno RM (2006). *Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Journal of gastroenterology* 41 (10): 929-942.
- Gotoda T (2007). Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric cancer* 10 (1): 1-11.
- Graham DY, Schwartz JT, Gyorkey F. (1982). Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82 (2): 228-31.
- Greene FL, Page DL, Flemming ID et al. (Eds). (2002). *AJCC. Cancer Staging Manual*, 6th Springer-Verlag, New York, p.99.
- Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK (1972). Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 49 (4): 969- 988.
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. (1968). I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 40 (1): 43-68.
- Hamazoe R, Maeta M, Matsui T, et al. (1992). CA 72-4 compared with carcinoembryonic antigen as a tumour marker for gastric cancer. *Eur J Cancer* 28A (8-9): 1351-4.
- Hargunani R, Maclachlan J, Kaniyur S et al. (2009). Cross-sectional imaging of gastric neoplasia. *Clin Radiol* 64 (4): 420-9.
- Harrison JD, Stanley J, Morris DL (1989). CEA and CA 19.9 in gastric juice and serum: an aid in the diagnosis of gastric carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 15 (3): 253-7.

- Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E et al. (2002). Value of palliative resection in gastric cancer. *British J Surg* 89 (11): 1438-1443.
- Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, et al. (1985). Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet* 1 (8435): 951-4.
- Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. (2012). Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 156 (11): 757-66.
- Heptner G, Domschke S, Domschke W et al. (1989). Comparison of CA 72-4 with CA 19.9 and carcinoembryonic antigen in the serodiagnostics of gastrointestinal malignancies. *Scan J Gastroenterol* 24 (6): 745-50.
- Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O et al. (2001). Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129 (3): 335.
- Hirohata T (1968) Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 41 (4): 895-908.
- Hopkins S, Yang GY. (2011) FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. *J Gastroenterol Oncol* 2 (1): 39-44.
- Horie Y, Miura K, Matsui K, et al. (1996). Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 77 (10): 1991.
- Horton KM, Fishman EK (2003). Current role of CT in imaging of the stomach. *Radiographics* 23 (1): 75-87.
- Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N (1965). Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 273 (12): 633-7.
- Houghton J, Stroicov C, Nomura S et al. (2004). Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 306 (5701): 1568-1571.
- Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al. (2012). Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann Oncol* 23 (2): 491-500.

Hu PJ, Yu J, Zeng ZR et al. (2004). Chemoprevention of gastric cancer by celecoxib in rats. *Gut* 53 (2): 195-200.

Huang JQ, Huang CM, Wang HM, Zheng CH, et al. (2013). Tumor size as a prognostic factor in patients with node-negative gastric cancer invading the muscularis propria and subserosa (pT2-3N0M0 stage). *Hepatogastroenterology* 60 (124): 699-703.

Huang TT, Ping YH, Wang AM et al. (2015). The reciprocal regulation loop of Notch2 pathway and miR-23b in controlling gastric carcinogenesis. *Oncotarget*. 2015 May 18.

Huang Y, Cai X, Qiu M et al. (2014). Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 57 (11): 2261-9.

Hundahl SA, Phillips LJ, Menck HR (2000). The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer* 88 (4): 921-32.

Husband JE, Reznik R (Eds) (2004). *Imaging in oncology*. En: Mclean A (ed) Gastric cancer. London: Taylor & Francis.

IARC Unit of Descriptive Epidemiology: WHO cancer mortality databank Cancer Mundial (n.d.), obtenida en <http://www.iarc.fr/en/publications/list/sp/spub.php>.

Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K et al. (1999). Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 86 (4): 553-8.

Ihre BJ, Barr H, Havermark G (1964). Ulcer-cancer of the stomach. A follow up study of 473 cases of gastric ulcer. *Gastroenterología* 102: 78-91.

Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. (1995). Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 72 (2): 424-6.

- Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. (2001). Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 32 (1): 41-4.
- Islami F, Ren JS, Taylor PR et al. (2009). Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 101 (9): 1641-7.
- Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 27 (7): 1497-501.
- Japanese Cancer Gastric Association. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd english edition. *Gastric Cancer* 14 (2): 101-12.
- Japanese Gastric Cancer Association (2011). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer* 14 (2): 113-123.
- JCGC: Japanese Gastric Cancer Association. (1998). Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1 (1): 10-24.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. (2008). Cancer statistics *CA Cancer J Clin* 58 (2): 71-96.
- Jenkins WD, Christian WJ, Mueller G, Robbins KT (2003). Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. *PLoS One* 15 (8): e71312.
- Ji Q, Hao X, Meng Y et al. (2008). Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres. *BMC Cancer* 8: 266.
- Jin DH, Lee J, Kim KM et al. (2015). Overexpression of MAPK15 in gastric cancer is associated with copy number gain and contributes to the stability of c-Jun. *Oncotarget*. 2015 May 19.
- Johnson, Karen M. Horton, and Elliot K. Fishman (2010). Review: Hypervascular Gastric Masses: CT Findings and Clinical Correlates Pamela T. *AJR* 195 (6): W415-20.

Joy Paul B, Browning M, Newman E, et al. (1995). Comparison of serum CA 72-4 and CA 19.9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 169 (6): 595-99.

Jung DH, Lee HJ, Han DS, et al. (2013). Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 16 (3): 377-82.

Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. (1984). Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 86 (3): 461-7.

Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. (2009). Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 20 (4): 666-73.

Kamei S, Kono K, Amemiya H, et al. (2003). Evaluation of VEGF and VEGF-C expression in gastric cancer cells producing alphafetoprotein. *J Gastroenterol* 38 (6): 540-7.

Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. (1989). Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 76 (9): 914-6.

Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K (2005). Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 54 (1): 40-45.

Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. (1993). *Cancer of the stomach*. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). *Cancer: Principles and practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, pp.1092-1122.

Kato M (2007). Dysregulation of stem cell signaling network due to germline mutation, SNP, Helicobacter pylori infection, epigenetic change and genetic alteration in cancer. *Cancer Biol Therapy* 6 (6): 682-839.

Kikuchi S, Hiki Y, Shima H et al. (2000). Tumor volume: a novel prognostic factor in patients undergo curative resection for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 385 (3): 225-28.

Kikuchi S, Matsuzaki H, Kurita A et al. (2001a). Tumor volume as an indicator of nodal status in advanced gastric carcinoma. *In Vivo* 15 (4): 295-8.

Kikuchi S, Sakuramoto S, Kobayashi N et al. (2001b). A new staging system based on tumor volume in gastric cancer. *Anticancer Res* 21 (4B): 2933-6.

Kim AY, Kim HJ, Ha HK (2005). Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdominal Imaging* 30 (4): 465-472

Kim DY, Kim HR, Shim JH, et al. (2000). Significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen for the prognosis of gastric carcinoma patients. *J Surg Oncol* 74 (3): 185-92.

Kim EY, Lee WJ, Choi D et al. (2011). The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 79 (2): 183-8.

Kim HJ, Lim SY, Lee JS et al. (2010). Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci* 101 (2): 508-16.

Kim JW, Shin SS, Heo SH et al. (2012). Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual. *Eur Radiol* 22 (3): 654-662.

Kim JW, Shin SS, Heo SH et al. (2015). The role of three-dimensional multidetector CT gastrography in the preoperative imaging of stomach cancer: emphasis on detection and localization of the tumor. *Korean J Radiol* 16 (1): 80-9.

Kim N, Kim CH, Ahn DW et al. (2009). Anti-gastric cancer effects of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, through inhibition of Akt signaling. *J Gastroenterol Hepatol*. 24 (3): 480-7.

Kim S, Lim DH, Lee J. et al. (2005). An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (5): 1279.

Kim TY, Lee HJ, Hwang KS et al. (2004). Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma. *Lab invest* 84 (4): 479-484.

Kim YN, Choi D, Kim SH et al. (2009). Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: Endoscopically diagnosed early vs advanced gastric cancer. *Abdominal Imaging* 34 (1): 26-34.

Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, et al. (1995). The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg* 80 (1): 45-8.

Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. (2012). Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 18 (22): 2832-6.

Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. (2002). Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 19 (5): 359-65.

Kota M, Yasuhiko I, Kunio O et al. (2006). Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 9 (3): 192-196.

Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D et al. (2008). New aspects of Helicobacter pylori infection involvement on gastric oncogenesis. *J Surg Res* 146 (1): 149-58.

Kubo A, Corley DA (2002). Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. *Cancer* 95 (10): 2096-102.

Kueller RW, Mc Lauphin JK, Bjelke E, et al. (1991). A cohort study of stomach cancer in high-risk. *American Population Cancer* 68 (3): 672-8.

Kumano S, Murakami T, Kim T et al. (2005). T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology* 237 (3): 961-6.

Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. (2006). Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 106 (7): 1467-79.

Kwee RM, Kwee TC (2009) Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 12 (1): 6–22.

Kwee RM, Kwee TC (2007). Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 25 (15): 2107-2116.

Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH (2002). Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 49 (46): 1157- 60.

Lambert R, Hainaut P, Parkin DM et al. (2004). Premalignant lesions of the esophagogastric mucosa. *Semin Oncol* 31 (4): 498-512.

Langman M, Logan R (2007). Risk of cancer and acid suppressant treatment. *Gut* 56 (7): 1023.

Langman MJS. (1988). *Genetic influences upon gastric cancer frequency*. En: Gastric carcinogenesis, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. (2006) Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (10): 1998-2001.

Lauren P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49.

La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. (1987) A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 40 (4): 484-9.

Leandro-Merhi VA, de Aquino JL(2014). Determinants of malnutrition and post-operative complications in hospitalized surgical patients. *J Health Popul Nutr.* 32 (3): 400-10.

Lee DY, Hong SW, Chang YG et al. (2013). Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 13 (2): 111-6.

Lee H, Choi D, Park MJ et al. (2012). Gastric cancer: imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging* 37 (4): 531-40.

Lee IJ, Lee JM, Kim SH et al. (2009). Helical CT evaluation of the preoperative staging of gastric cancer in the remnant stomach. *AJR* 192 (4): 902-8.

Lee IJ, Lee JM, Kim SH et al. (2010) Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology* 255 (3): 805-14.

Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. (2009). Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 24 (3): 354-65.

Lee MH, Choi D, Park MJ et al. (1991) Gastric cancer: Imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging* 37 (4): 531- 540.

Lee S, Iida M, Yao T, et al. (1990) Risk of gastric cancer in patients with non-surgically treated peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 25 (12): 1223-6.

León-Barua R, Recavarren-Arce S, Gilman RH et al. (1993).

Can eradication of *Helicobacter pylori* prevent gastric cancer? Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia. *Drugs* 46 (3): 341-6.

Leung WK, Chang MC, To KF et al. (2006). H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in Chinese population. *Am J Gastroenterol* 101 (4): 714-20.

Li J, Yang J, Zhou P (2015). Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. *Am J Cancer Res* 5 (2): 472-80.

Li P, Zhang H, Chen J et al. (2014). Association between dietary antioxidant vitamins intake/blood level and risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 135 (6): 1444-53

- Li QT, Ito K, Sakakura C et al. (2002). Casual relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 109 (1): 113-124.
- Liang YX, Deng JY, Guo HH et al. (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years. *World J Gastroenterol* 19 (39): 6568-78.
- Lim JH, Lee DH, Shin CM et al. (2014). Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. *J Korean Med Sci.* 29 (12): 1639-45.
- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. (2006). CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 26 (1): 143-56.
- Liu C, Russell RM (2008). Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 66 (5): 237-49.
- Liu S, He J, Guan W (2014). Preoperative T staging of gastric cancer: comparison of diffusion- and T2-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 38 (4): 544-50.
- Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. (2010). Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 102 (3): 249-55.
- Lo SS, Kuo HS, Wu CW et al. (1999). Poorer prognostic in young patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 46 (28): 2690-93.
- Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. (1996). Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 119 (6): 611-614.
- Lu J, Getz G, Miska EA et al. (2005). MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 435 (7043): 834-838.
- Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. (2007) Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 16 (4): 312-27.

Machado JC, Oliveira C, Carvalho R et al. (2001) E-cadherin gene (CHD-1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene* 20 (12): 1525-8.

Maconi G, Kurihara H, Panizzo V et al. (2003). Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. *Scand J Gastroenterol.* 38 (12): 1249-55.

Maconi G, Manes G, Porro GB. et al. (2008). Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 14 (8): 1149-55.

Madsen LG, Bytzer P. (2000). The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol.* 14 (8): 713-20.

Maehara Y, Kabashima A, Koga T, et al. (2000a). Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma. *Surgery* 128 (3): 408-16.

Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, et al. (2000b). Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 83 (8): 986-91.

Maehara Y, Hasuda S, Koga T et al. (2000c). Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 87 (3): 353-7.

Maehara Y, Oiwa H, Tomisaki S et al. (2000d). Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading the pancreas. *Oncology* 59 (1): 1-6.

Mansfield PF. (2001). Laparoscopic staging for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 8 (8): 622-3.

Marques-Silva L, Areia M, Elvas L et al. (2014). Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26 (4): 378-87.

Marrelli D, Roviello F, de Stefano A et al. (2004). Risk factors for liver metastases after curative surgical procedures for gastric cancer: A prospective study of 208 patients treated with surgical resection. *J Am Coll Surg* 198 (1): 51-58.

Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. (2001a). Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 181 (1):16-9.

Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. (2001b). Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 78 (4): 253-8.

Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. (1999). Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 57 (1): 55-62.

Martin RC, Jaques DP, Brennan MF et al. (2002). Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 236 (2): 159-65.

Maruyama K, Guvén P, Okabayashi K et al. (1989). Lymph node metastases of gastric cancer. General Pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 210 (5): 596-602.

Mattioli S, Ruffato A, Di Simone MP. (2007). Immunopathological patterns of the stomach in adenocarcinoma of the esophagus, cardia, and gastric antrum: gastric profiles in Siewert tipe I and II tumores. *Ann Thorac Surg* 83 (5): 1814-9.

McColl KE (2006). Acid inhibitory medication and risk of gastric and oesophageal cancer. *Gut* 55 (11): 1532-3.

Mihmanli M, Dilege E, Demir U, et al. (2004). The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 51 (59): 1544- 7.

Mijin Y, Joon SL, Sung HN et al. (2005). Lymph nodes staging of gastric cancer using 18-F-FDG PET: and comparative study with CT. *J Nucl Med* 46 (10): 1582-88.

Minami M, Kawauchi N, Itai Y et al. (1992). Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 185 (1): 173-178.

Miyabe K, Hayashi K, Nakazawa T et al. (2015). Safety and benefits of self-expandable metallic stents with chemotherapy for malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 27 (5): 572-81.

Morabito A, Carillio G, Longo R et al. (2009). Systemic treatment of gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 70 (3): 216-34.

Morais S, Rodrigues S, Amorim L et al. (2014). Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 46 (11): 1031-7.

Morales O, Sánchez J (1996) Algunos aspectos epidemiológicos de cáncer de estómago. *Acta cancerológica* 26 (1): 19-24.

Morgagni P, Petrella E, Basile B (2012). Preoperative multidetector-row computed tomography scan staging for lymphatic gastric cancer spread. *World J Surg Oncol* 10:197.

Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. (2013) Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31 (27):3369-77.

Moschetta, 2010, Stabile Ianora AA, Anglani A et al. (2010). Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings. *Eur Radiol* 20 (1): 138- 145.

Mukai K, Ishida Y, Okajima K, et al. (2006). Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 9 (3): 192-6.

Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 137(3): 824-33.

Nakata B, Hirakawa-YS Chung K, Kato Y, et al. (1998). Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 83 (12): 2488-92.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2008). *Gastric Cancer*. Disponible en www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/gastric.pdf.

- Neugut AI, Hayek M, Howe G. (1996). Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 23 (3): 281-91.
- Nitti D, Marchet A, Mammano E et al. (2005). Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 31 (8): 875-81.
- Nomura A. Stomach Cancer, en Scottenfeld D, Fraumeni JF (eds.) (1996). *Cancer Epidemiology and Prevention (ed 2)*. New York, NY, Oxford University Press.pp.707-24.
- Obuchowski NA. (2003). Special topics III: bias. *Radiology* 229 (3): 617-21.
- Ogata I, Komohara Y, Yamashita Y et al. (1999). CT evaluation of gastric lesions with three-dimensional display and interactive virtual endoscopy: comparison with conventional barium study and endoscopy. *AJR* 172 (5): 1263-70.
- Ohi M, Mori K, Toiyama Y et al. (2015) Preoperative prediction of peritoneal metastasis in gastric cancer as an indicator for neoadjuvant treatment. *Anticancer Res* 35 (6): 3511-8.
- Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N (2006). Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol* 24 (14): 2188-99.
- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 16 (2): e60-70.
- O'Malley PG, Wong PW, Kroenke K et al. (1998). The value of screening for psychiatric disorders prior to upper endoscopy. *J Psychosom Res* 44 (2): 279-87.
- OPCS (Office of Population, Census and Surveys) (1994). *Cancer statistics: Registrations in England and Wales* (Series MB No.21). HMSO London, recuperado de <http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=14209>.
- Pacelli F, Bossola M, Rosa F et al. (2008). Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery?. *Clin Nutr* 27 (3): 398-407.

Pang D, Burges DC, Sorahan T (1996) Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med* 53 (10): 714-7.

Park HS, Lee JM, Kim SH et al. (2010). Three-dimensional MDCT for preoperative local staging of gastric cancer using gas and water distention methods: a retrospective cohort study. *AJR* 195 (6): 1316-1323.

Park S, Jee SH, Shin HR et al. (2014). Attributable fraction of tobacco smoking on cancer using population-based nationwide cancer incidence and mortality data in Korea. *BMC Cancer* 14: 406.

Park SH, Han JK, Kim TK et al. (1999). Unusual gastric tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 19 (6): 1435-46.

Parkin MD, Whelan SL, Ferlay J et al. (1997). *Cancer incidence in five continents, volume VIII*. IARC Scientific Publications N°143. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Parrilla P, Garcia-Marcilla JA. (2001). Cáncer Gástrico. Tratamiento; en *Cirugía Esofagogástrica. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos*, Arán Ediciones, Madrid. p 267-315.

Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M (2014). Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 20 (38): 13842-13862.

Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F (2007). E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery* 142 (5): 645-657

Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C (2010). Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (3): 762-76.

Petrocca f, Visone R, Onelli MR et al. (2008). E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer cell* 13 (3): 272-286.

- Plummer M, Vivas J, López G et al. (2007). Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst* 99 (2): 137-46.
- Pohl H, Welch HG. (2005). The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 97 (2): 142-6.
- Powell J, McConkey CC (1990). Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 62 (3): 440-3.
- Praud D, Parpinel M, Serafini M et al. (2015). Non-enzymatic antioxidant capacity and risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol* 39 (3): 340-5.
- Raj A, Mayberry JF, Podas T (2003). Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 79 (231): 252-8.
- Ramírez Ramos, Sánchez Sánchez. (2008). H. pylori y Cáncer Gástrico. *Rev. Gastroenterol Peru* 28 (3): 258-266.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. (1997). Prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA 199 and TAG 72-4 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 17 (4B): 2903-6.
- Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F (2012). Pickled food and risk of gastric cancer. A systematic review and metaanalysis of english and chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21 (6): 905-15.
- Riboli E, Norat T. (2003). Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 78 (3): 559S-569S.
- Rivera F, Vega- Villegas ME, López-Brea MF (2007). Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 33 (3): 315-24.
- Roder J, Bottcher K, Siewert R, et al. (1993). Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 72 (7): 2089-97.

Rohde H, Gebbensieben B, Bauer P et al. (1989). Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? Findings from the German Gastric Cancer Study TNM Study Group. *Cancer* 64 (12): 2465-81.

Rollag A, Jacobsen CD (1984). Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 216 (1): 105-9.

Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G et al. (2003). Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective Study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 90 (9): 1113-19.

Rudinger SJ, Feith M, Werner M et al. (2000). Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 232 (3): 353-61.

Rusch VW. (2004). Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two or several?. *Semol Oncol* 31 (4): 444-9.

Rustgi AK, El-Serag HB. (2014). Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 371 (26): 2499-509.

Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. (2015). Accuracy of multidetector-row CT in diagnosing lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Eur Radiol* 25 (2): 368-74.

Salgueiro J, Zubillaga M, Goldman C et al. (2004). Review article: is there a link between micronutrient malnutrition and *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 20 (10): 1029-1034.

Samarasam I, Chandran B.S., Sitaram V et al. (2006). Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J Surg* 76 (1-2): 60-63.

Samloff IM, Liebman WM (1973). Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology* 65 (1): 36-42.

Samloff IM, Stemmerman GN, Heilbrun LK, et al. (1986). Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risks factors for duodenal ulcers and gastric ulcer. *Gastroenterology* 90 (3): 570-576.

Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. (1982). Relationships among serum pepsinogen I serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. *Gastroenterology* 83 (1Pt 2): 204-209.

Sakamoto J, Nakazato H, Teramukai S, et al. (1996) Association between preoperative plasma CEA levels and the prognosis of gastric cancer following curative resection. *Surg Oncol* 5 (3): 133-9.

Sakuma K, Chong JM, Sudo M, et al. (2004). High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 112 (2): 273-8.

Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF et al. (2006). Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 191 (1): 134-8.

Schneider BG, Bravo JC, Roa JC et al. (2000). Microsatellite instability, prognosis and metastasis in gastric cancers from a low risk population. *Int J Cancer* 89 (5): 444-452.

Sekikawa A, Fukui H, Maruo T et al. (2014). Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development. *Eur J Cancer* 50 (12): 2065-71.

Shen B, Ormsby AH, Shen C et al. (2002). Cytokeratin expression patterns in nocardia, intestinal metaplasia-associated gastric adenocarcinoma: implication for the evaluation of intestinal metaplasia and adenocarcinoma: implication for the evaluation of intestinal metaplasia and tumors at the esophagogastric junction. *Cancer* 94 (3): 820-31.

Shen Y, Kang HK, Jeong YY, et al. (2011); Evaluation of early gastric cancer at multidetector CT with multiplanar reformation and virtual endoscopy. *Radiographics* 31 (1): 189-99.

Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T et al. (2005). Clinical Value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 31 (7): 743-48.

- Shiraishi N, Sato K, Yasuda K et al. (2007). Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol* 96 (1): 14-8.
- Siewert JR, Feith M, Stein HJ (2005). Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 90 (3): 139-46.
- Smith MG, Hold GL, Tahara E et al. (2006) Cellular and mollecular aspectos of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12 (19): 2979-2990.
- Sobin L, Gospodarowisz M, Wittekind C (2009). *TNM classification of malignant tumors*. New york: Wiley.
- Stephens MR, Lewis WG, White S et al. (2005). Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 92 (7): 840–846.
- Stewart B, Kleihues P. (2003). *World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer* Press, Lyon France. p.194.
- Straif K, Chambless L, Weiland SK, et al. (1999) Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. *Int J Epidemiol* 28 (6): 1037-43.
- Stock M, Otto F (2005) Gene deregulation in gastric cancer. *Gene* 360 (1): 1-19.
- Subbannayya Y, Mir SA, Renuse S et al. (2015). Identification of differentially expressed serum proteins in gastric adenocarcinoma. *J Proteomics* 127 (Pt A): 80-8.
- Taberero J, Macarulla T, Ramos FJ (2005). Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophageal cancer. *Ann Oncol* 16 (11): 1740-8.
- Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, et al. (1990). Immunohistochemical studies on the main entrance route of CA19.9 into the peripheral venous blood of gastric cancer patients. Correlation with CA19.9 levels in peripheral and portal blood. *Cancer* 66 (7): 1529-33.

- Tahara E (2004). Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 157: 327- 349.
- Takeo S, Hashimoto T, Maki K, et al. (2014). Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 20 (38): 13734-40
- Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL et al. (1993). Lack of discriminial value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 105 (5): 1378-1386.
- Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. (2003). The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 6 (3): 142-5.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. (2005). The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 100 (5): 1037-42.
- Takeuchi H, Kakeji Y, Tokunaga E, et al. (2000). Prediction of recurrence after curative resection of gastric carcinoma invading the muscularis propria: a multivariate analysis. *Gastric Cancer* 3 (1): 28-32.
- Tamura T, Inagawa S, Hisakura K, et al. (2012). Evaluation of serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic factor in gastric cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 27 (10): 1635-40.
- Tegels JJ, De Maat MF, Hulsewé KW (2014). Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol* 20 (38): 13692-704.
- Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. (1990). Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 50 (20): 6486-9.
- Theuer CP, Kurosaki T, Ziogas A et al. (2000). Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific supervival rates. *Cancer* 89 (9): 1883-92.

- Thye T, Burchard GD, Nilius M, Müller-Myhsok B, Horstmann RD (2003). Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 72 (2): 448-53.
- Tocchi A, Costa G, Lepre L, et al. (1998). The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 124 (8): 450-455.
- Tricker AR. (1997). N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev* 6 (3): 226-68.
- Trotter JM, Balamurugan R, Dear KL (2015). Non-centralised service for palliative stenting of malignant gastric outlet obstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 97 (1): 32-4.
- Tsenduren T, Jun SM, Mian XH (2006). Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TN Staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12 (1): 43-7.
- Tsugane S, Sasazuki S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 10 (2): 75-83.
- Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E (2013). A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 24 (3): 609-17.
- Tuyurs AJ, Kaaks A, Haelterman M, et al. (1992) Diet and gastric cancer: A case control study in Belgium. *Int J Cancer* 51 (1): 1-6.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S et al. (1997). Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6 (8): 639-42.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S (2001). H. pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345 (11): 784-789.
- Uña E (2009). Gastric cancer: predictors of recurrence when lymph-node dissection is inadequate. *World J Surg Oncol* 7: 69.

- Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al. (2009). Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 100 (4): 626-32.
- Van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. (2004). EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 22 (4): 664-70.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. (2006). Phase III Study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil at first -line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 group. *J Clin Oncol* 24 (31): 4991-7.
- Van de Velde CJH (2008) Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer. *Ann Oncol* 19 (suppl 5): v93-v98.
- Van Krieken JH, Sasako M, vande Velde et al. (2001). Pronostic factors in cancer. New Cork: Wiley-Liss; pp.251-265.
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB et al. (2006). Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 131 (2): 390–401.
- Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P (2006). Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20 (4): 651-74.
- Villafranca E, Arista J, Meiriño R, Dueña MT, Marcos M (2001). Factores pronósticos del carcinoma gástrico. *ANALES Sis San Navarra* 24 (Suppl 1): 111-20.
- Volinia S, Calin GA, Liu CG et al. (2005). A microRNA expression profiles classify human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci* 103 (7): 2257-2261.
- Wagner A, Grothe W, Behl S et al. (2005). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004064.

Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ et al. (2002). A comparison of computerized tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of eosophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 41 (2): 161-7.

Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J et al. (2001). Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut* 49 (1): 29-34.

Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chemiel J et al. (1993). Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeon. *Ann Surg* 218 (5): 583-92.

Wang HH, Jansson JG, Ducatman BS. (1991). Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not?. *Acta Cytol* 35 (2): 195-8.

Wang HM, Huang CM, Zheng CH (2012). Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach. *World J Gastroenterol* 18 (38): 5470-5.

Wang Y, Shen C, Ge J et al. (2015). Regular aspirin use and stomach cancer risk in China. *Eur J Surg Oncol* 41 (6): 801-4.

Watt I, Stewart I, Anderson D, et al. (1989). Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the esophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 76 (10): 1036-9.

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15 (1): 261-7.

Webb A, Scout-Mackie P, Cunningham D, et al. (1996). The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advance gastric cancer. *Eur J Can* 32 (A): 63-8.

Williams CD. (2013). Antioxidants and prevention of gastrointestinal cancers. *Curr Opin Gastroenterol* 29 (2): 195-200.

- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. (1991). Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – a step ahead in treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9 (5): 287-31.
- Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. (1998). Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 13 (10): 1050.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM et al. (2004). Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in high-risk region of China randomized controlled trial. *JAMA* 291 (2): 187-94.
- Woo HD, Park S, Oh K (2014). Diet and cancer risk in the Korean population: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15 (19): 8509-19.
- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. (2012). Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61 (5): 774-9.
- Wu CX, Zhu ZH (2014). Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 20 (16): 4574 - 85.
- Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. (2010) Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. *J Clin Oncol* 28 (18): 2952-7.
- Wu Ch X, Zhu ZH (2014). Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 20 (16): 4574-4588.
- Wu MS, Shun CT, Wu CC (2000). Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 118 (6): 1031-8.
- Wunder C, Churin Y, Winau F et al. (2006). Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by Helicobacter pylori. *Nat Med* 12: 1030-8.

Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M (1963). An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 16: 1461-96.

Xia L, Zhang D, Du R et al. (2008). miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL-2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 123: 372-379.

Yajima K, Kanda T, Ohashi M et al. (2006). Clinical and diagnostic significance of preoperative computed tomography findings of ascites in patients with advanced gastric cancer. *AM Surg* 192 (2): 185-190.

Yamamura Y, Nakajima T, Ohta K et al. (2002). Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer* 5 (4): 201-207.

Yan C, Zhu ZG, Yan M et al. (2009). Value of multidetector row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large scale chinese study *J Surg Oncol* 100 (3): 205-214.

Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T, et al. (2012) Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut* 61 (7): 1103-4.

Yang D, Hendifar A, Lenz C et al. (2011). Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2 (2): 77-84.

Yang DM, Kim HC, Jin W et al. (2007). 64 multidetector-row computed tomography for preoperative evaluation of gastric cancer: histological correlation. *J Comp Assist Tomogr.* 31 (1): 98-103.

Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 45 (16): 2867-73.

Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. (2000). Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19.9 in patients with gastric cancer. *Dis Mark.* 16 (3-4): 105-10.

Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K et al. (2003). Evaluation of 18F-FDG PET in patients with a metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med.* 44 (5): 690-9.

- You WC, Zhang L, Yang CS, et al. (1996). Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5 (1): 47-52.
- Yu J, He Y, Guo Z. et al. (2014). Age trend of the male to female sex ratio in surgical gastric cancer patients at a single institution. *World J Surg Oncol* 12: 269.
- Yu JS, Choi SH, Choi WH et al. (2007). Value of nonvisualized primary lesions of gastric cancer on preoperative MDCT. *AJR* 189 (6): W315-9.
- Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. (2005). Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med.* 46 (10): 1582-8.
- Zheng GF, Sumanac K et al. (2003). Metaanalysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 125 (6): 1636-44.
- Zhou J, Yong WP, Yap CS et al. (2015). An integrative approach identified genes associated with drug response in gastric cancer. *Carcinogenesis* 36 (4): 441-51.
- Ziegler K, Sanft C, Zimmer T et al. (1993). Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 34 (5): 604-610.
- Zintzaras E. (2006) Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet* 51 (7): 618-24.
- Zu H, Wang H, Li C, Kang Y (2015). Clinico-pathological features and prognostic analysis of gastric cancer patients in different age groups. *Hepatogastroenterology* 62 (137): 225-30.

ANEXO 1

ANEXO 1

GALERÍA DE IMÁGENES TCMD CON CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA:

A continuación mostramos una serie de ejemplos iconográficos representativos de distintos estadios tumorales clasificados según la 7ª Edición TNM de AJCC/ UICC, registrados en nuestra base de datos, con énfasis en pacientes particularmente controvertidos en el diagnóstico radiológico, y otros destacables por su excepcional interés docente y científico.

CASO 1:

ESTADIAJE CLÍNICO: Tx N0

Estómago distendido mediante contraste oral negativo, sin lograr localizar el tumor primario gástrico.

La grasa perigástrica se presenta conservada.

Ganglios: 3 formaciones nodulares en curvatura menor gástrica, menores de 6 mm de eje corto, sin características sospechosas, por tanto no significativos.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO: pT0 N0

Descripción macroscópica:

Pieza de gastrectomía parcial. Mide abierta 16 x 19 cm de diámetro máximo. La pieza presenta pliegues engrosados y llamativos a nivel de cuerpo, con aplanamiento de

pliegues y desaparición prácticamente de los mismos a nivel de la zona antral y prepilórica. Se identifica, a nivel de la zona de transición entre los pliegues llamativos y aplanamiento de los mismos, una zona levemente irregular y vellosa que sugiere la presencia de neoplasia.

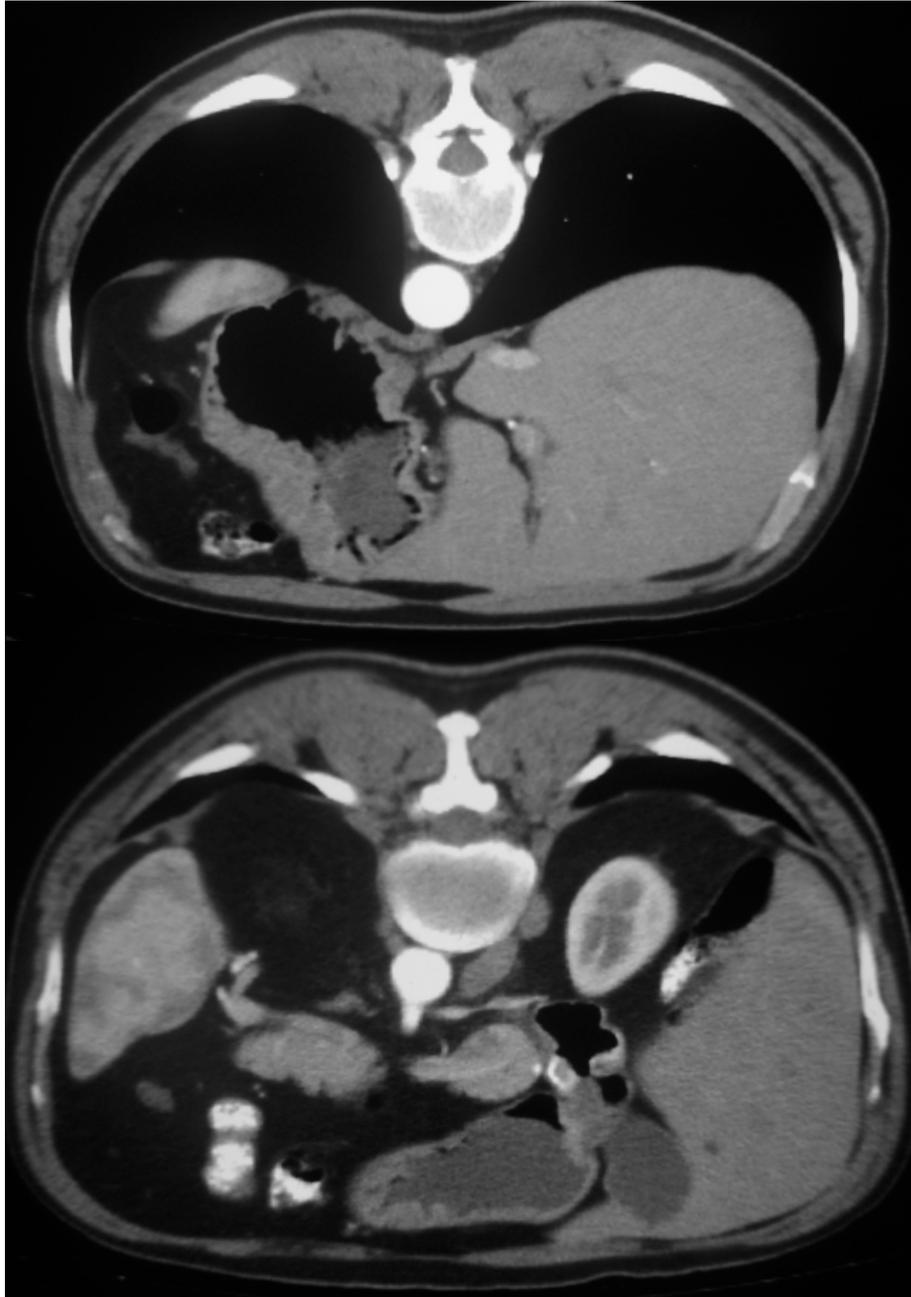
Diagnóstico anatomopatológico:

Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso con células en anillo de sello, ulcerado, que afecta a porciones mas superficiales de estrato muscular, localizado en curvatura menor, sin metástasis ganglionar en ganglios aislados (ypT0N0).

Informe ampliado:

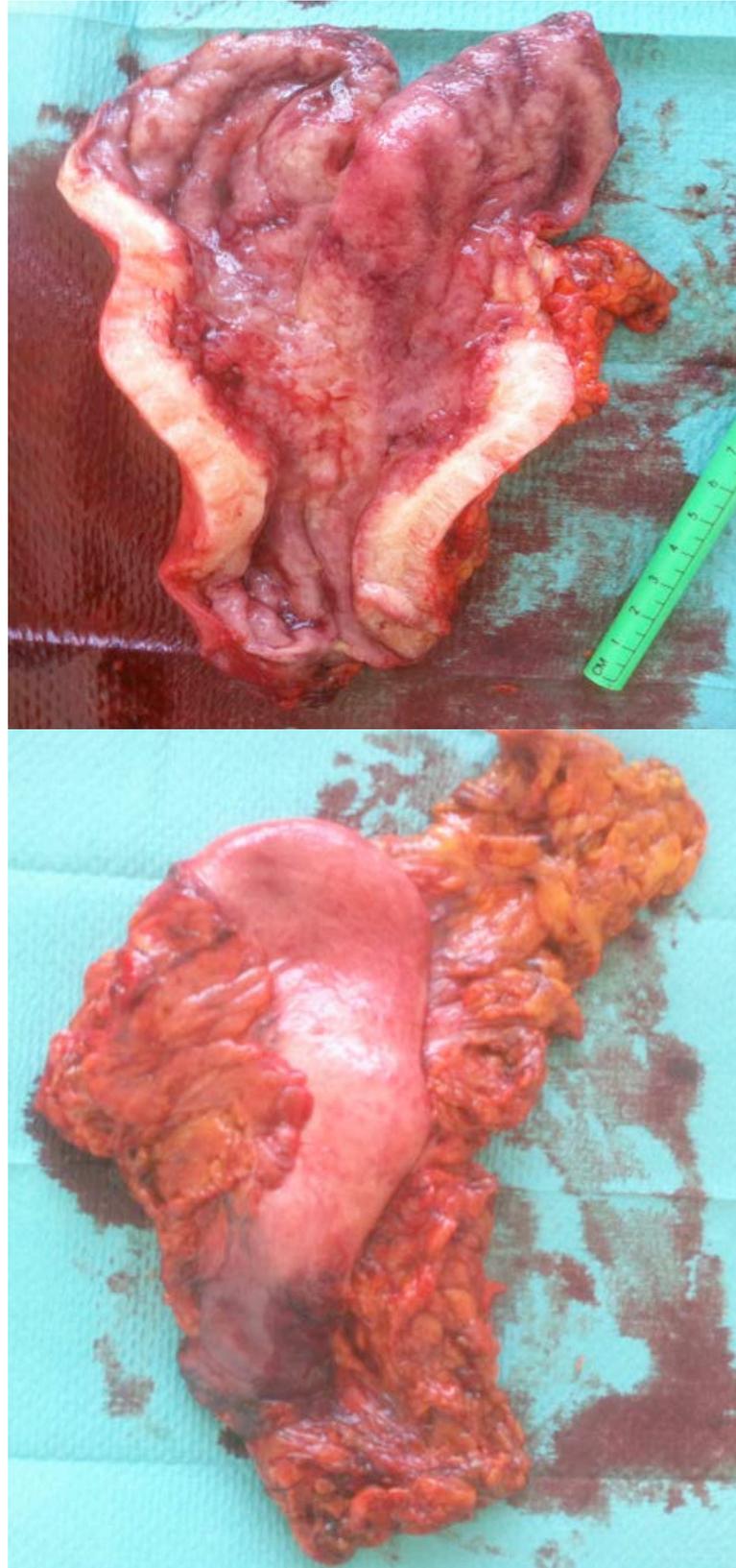
- Mide aproximadamente 1 cm la zona tumoral encontrada.
- Pobremente diferenciado grado 3 (difuso con células en anillo de sello).
- Márgenes quirúrgicos no afectados.
- No invasión vascular o perineural.
- Presencia de metaplasia intestinal en zona próxima al tumor.
- Gastritis crónica superficial intensa con componente folicular en amplios territorios gástricos no tumorales.
- Respuesta al tratamiento. Respuesta parcial con predominio de nidos tumorales sobre la fibrosis (GRT-4 de MANDARD).
- Inmunohistoquímica: H-E (hematoxilina-eosina); CK (citokeratina) AE1/AE3 (+); p53 (-); ki67 (+) en 60% de células tumorales; VEGF (-); S100 (-); Her-2 = 0 (negativo).

Ganglios negativos.



Figuras A1 y A2.- Imágenes axiales de TAC en decúbito prono sin evidencia de tumor primario ni de adenopatías patológicas

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A3 y A4.- Imágenes de la pieza macroscópica:

- Pieza abierta mostrando ausencia de pliegues en antro y área irregular vellosa
- Gastrectomía subtotal

Cortesía de la Unidad de Cirugía General. Complejo Hospitalario de Jaén.

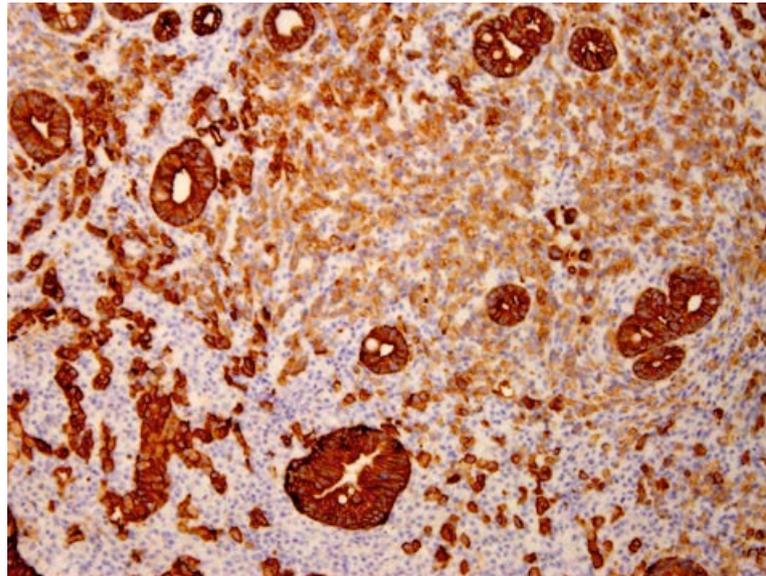


Figura A5.- Tinción inmunohistoquímica para CK AE1/ AE3: patrón adenocarcinoma tipo difuso (10x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

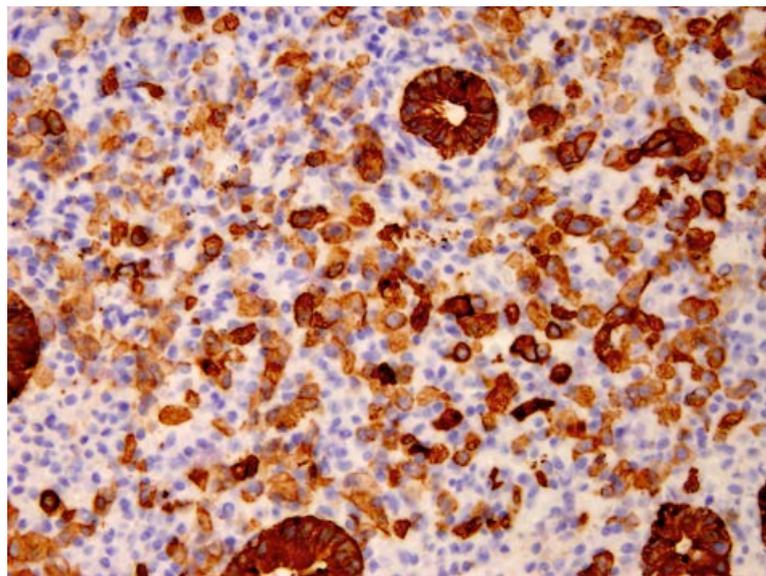


Figura A6.- Tinción inmunohistoquímica para CK AE1/AE3: patrón de adenocarcinoma difuso (10x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

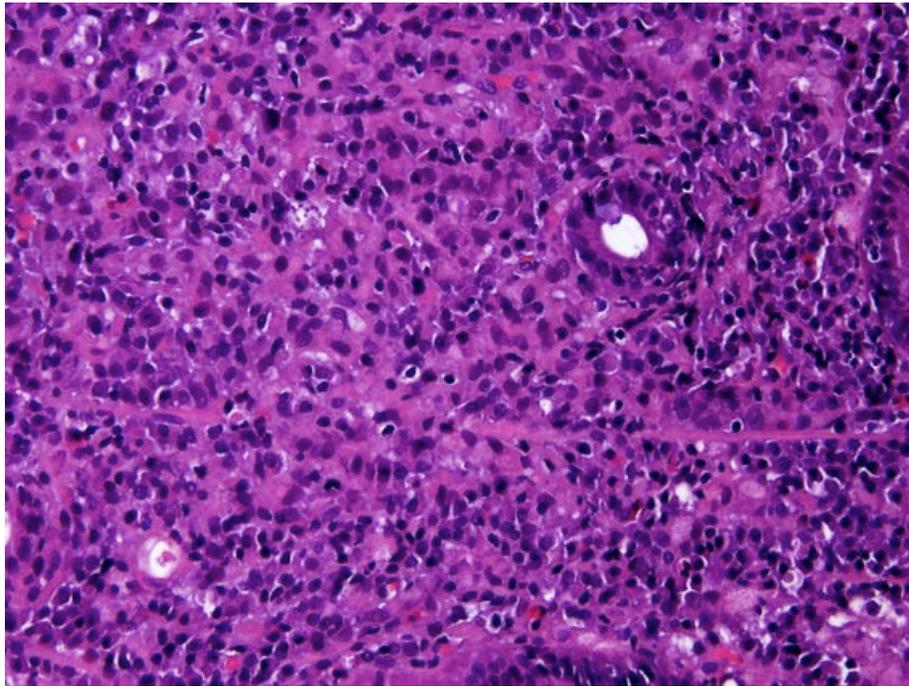


Figura A7.- Tinción inmunohistoquímica de H-E: patrón tipo adenocarcinoma difuso (10x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 2:

ESTADIAJE CLÍNICO: Tx N0

Moderada distensión de cámara gástrica, sin conseguir objetivar engrosamiento parietal ni área de captación patológica de contraste iv.

Ganglios:

- 4 en curvatura menor (< 6 mm de eje corto).
- varios peripancreáticos, en raíz del meso y retroperitoneales rodeando salida de arteria mesentérica superior y tronco celíaco, de tamaño no significativo.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO: pT1b N0**Descripción macroscópica:****Estómago:**

Se recibe pieza de gastrectomía de 13 x 10 cm de diámetro máximo que viene completamente abierta, mostrando en ambos extremos una zona grapada que parece corresponder a márgenes quirúrgicos. En un área de aproximadamente 3 cm, la mucosa es de aspecto micronodular y anfractuosa, de tonalidad blanco-grisácea, de consistencia aumentada, con borramiento total de pliegues en una extensión aproximada de 7,5 cm.

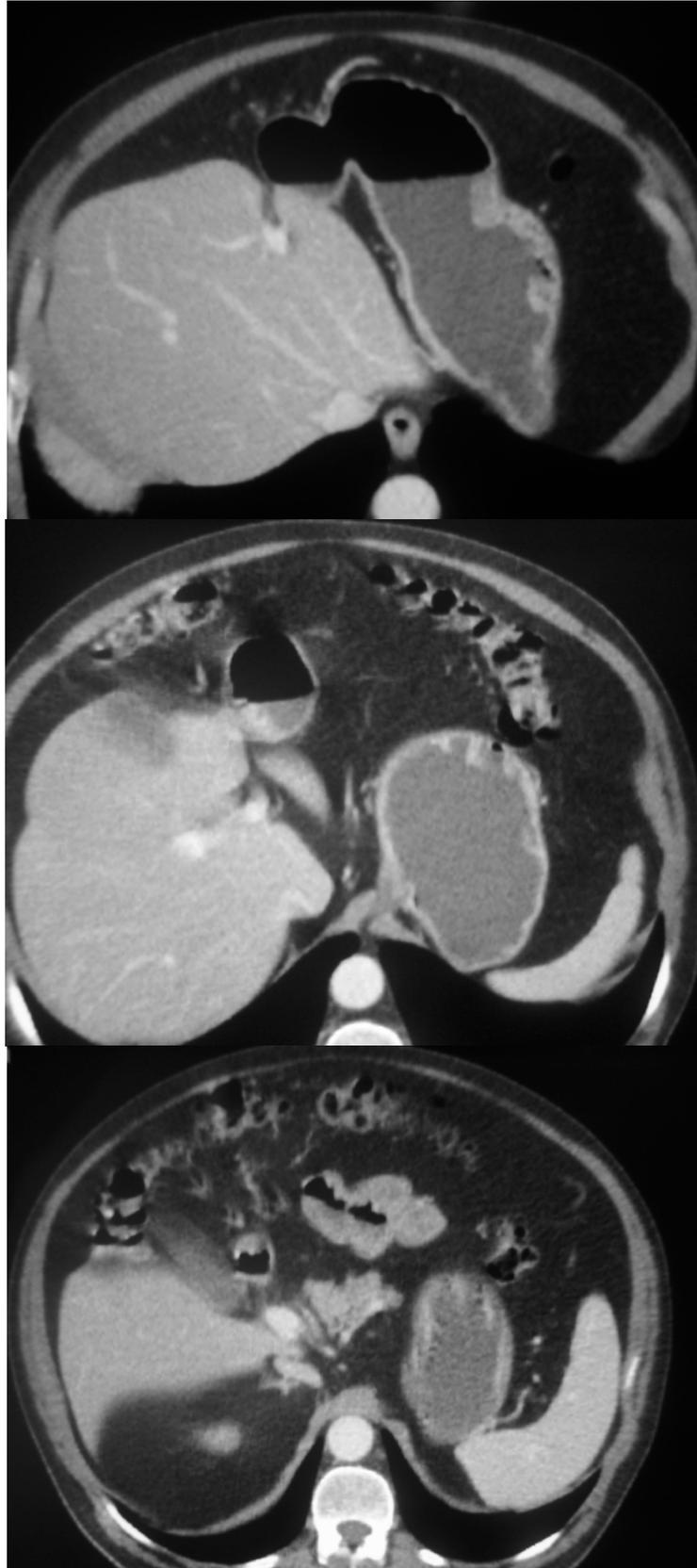
Diagnóstico anatomopatológico:**Estómago (Gastrectomía subtotal):**

- Adenocarcinoma indiferenciado, con componente en anillo de sello, de 3 cm de diámetro aproximado, que infiltra la submucosa antral. Invasión linfovascular no determinante. Ausencia de invasión perineural.

Resto de informe histológico:

- Márgenes quirúrgicos: libres de tumor.
- Otros hallazgos: gastritis crónica folicular.
- Grado de regresión tumoral moderada: 2 (protocolo CAP 7ª edición 2009).
- Clasificación patológica PTNM: pT1bNoMx.

Ganglios locorregionales: todos negativos.



Figuras A8, A9 y A10.- Imágenes axiales de TAC: estómago con distensión subóptima sin evidencia de tumor primario ni de metástasis (ganglionares ni sistémicas)
Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

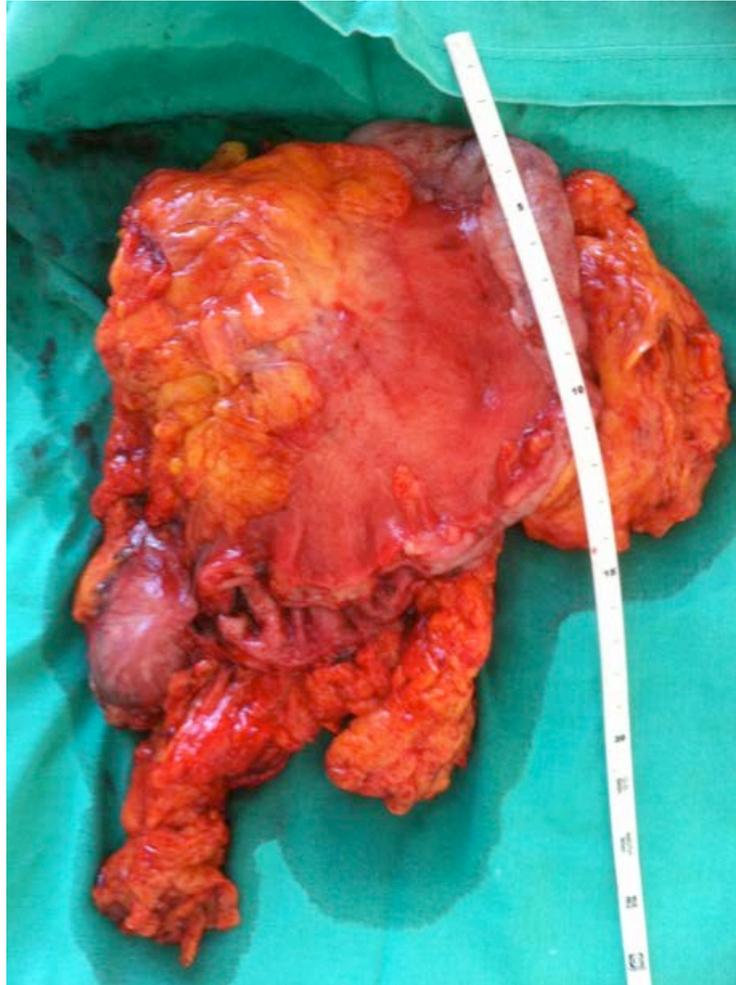


Figura A11.- Correlación quirúrgica: pieza de gastrectomía subtotal
Cortesía de la Unidad de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.

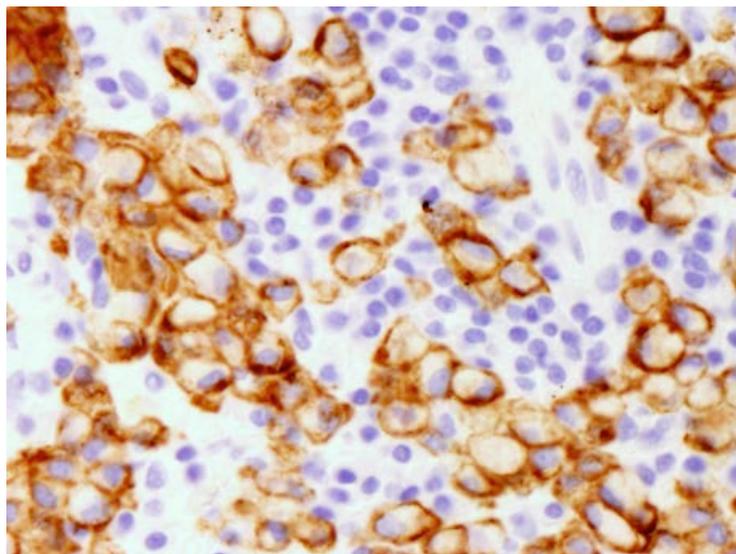


Figura A12.- Tinción inmunohistoquímica para CK AE1/AE3: detalle de células en anillo de sello (20x)
Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 3

ESTADIAJE CLÍNICO: Tx N0

Estómago: pese a haber realizado protocolo de hidrodistensión, sin evidencia de lesión focal captadora de contraste iv significativa de pared gástrica.

3 **Ganglios** milimétricos (el mayor 5 mm) en encrucijada antroduodenal.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO: pT2 N0

Descripción macroscópica:

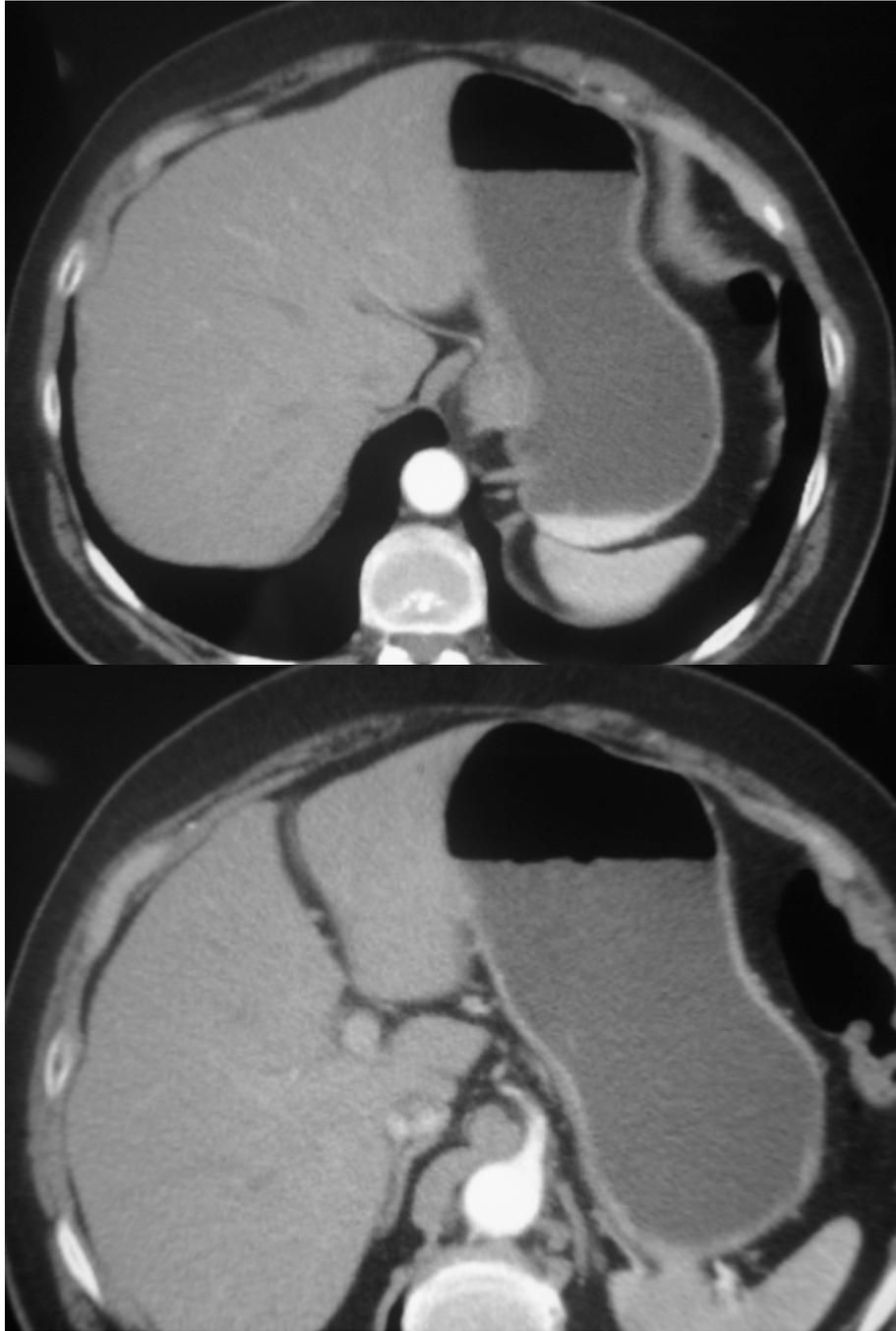
Pieza gástrica que viene abierta longitudinalmente por el borde curvatura mayor, una vez abierta la pieza mide de diámetros máximos 12 x13,5 cm. Igualmente se identifica margen quirúrgico sugestivamente duodenal que se secciona realizándose tomas representativas del mismo obviando los elementos de sutura que aparecen, se identifica a nivel de **curvatura menor** una zona ulcerada, alargada de 2 cm de diámetro máximo y que alrededor presenta mucosa de aspecto irregular en una extensión máxima de 3 cm.

Diagnóstico anatomopatológico:

Estómago:

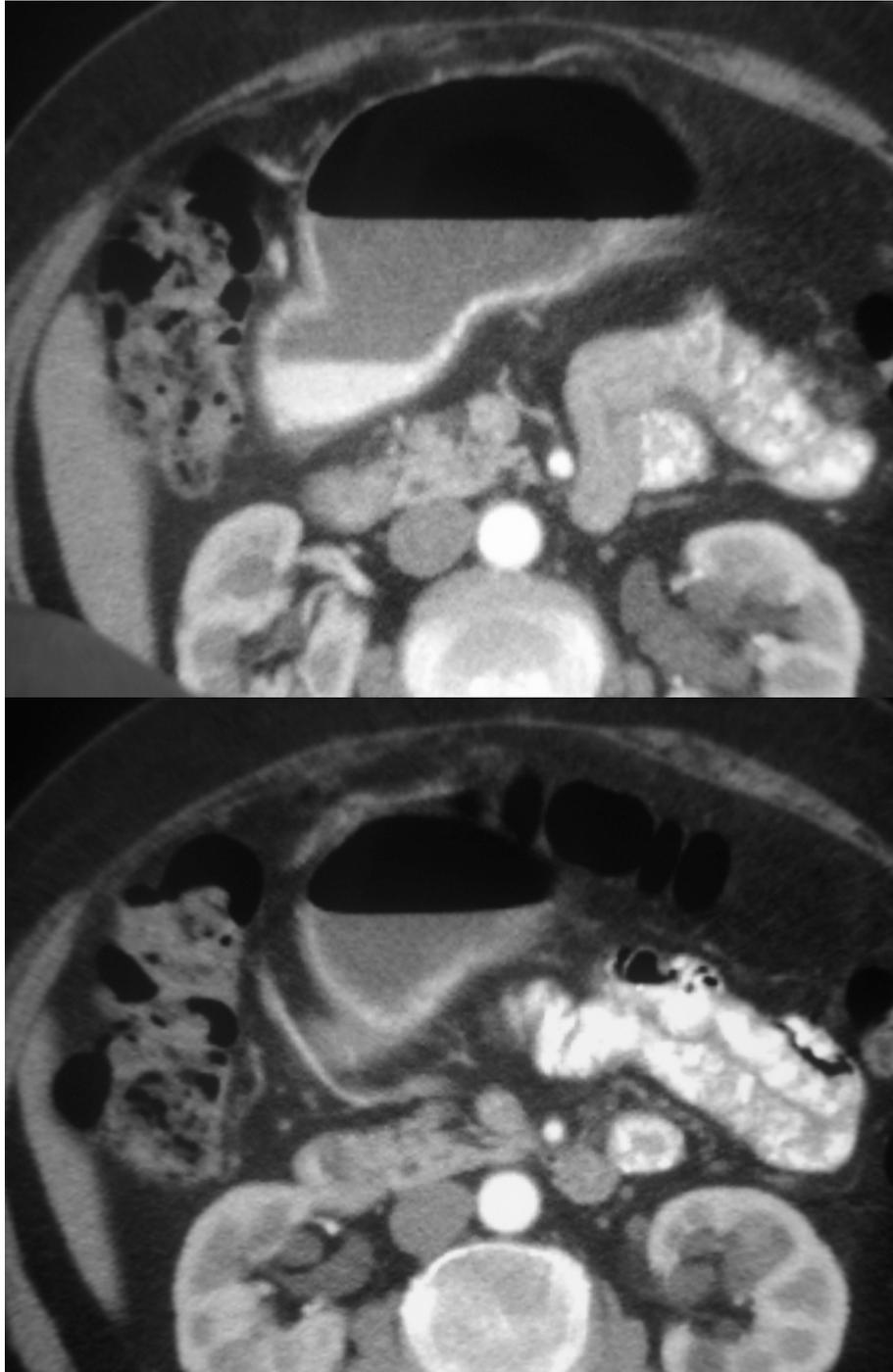
- Adenocarcinoma gástrico de células en anillo de sello (difuso) que infiltra submucosa y porciones más superficiales de la muscular (pT2).
- Amplia diseminación a través de submucosa.
- Márgenes quirúrgicos no afectados.
- No invasión vascular ni perineural.
- Marcada reacción linfoide, con formación de nódulos linfoides en submucosa.

Ganglios regionales negativos.



Figuras A13 y A14.- Imágenes transversales a nivel de fundus y cuerpo con apariencia gástrica no concluyente para tumor

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A15 y A16.- Imágenes transversales a nivel de cuerpo distal y antro sin lesión focal valorable

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

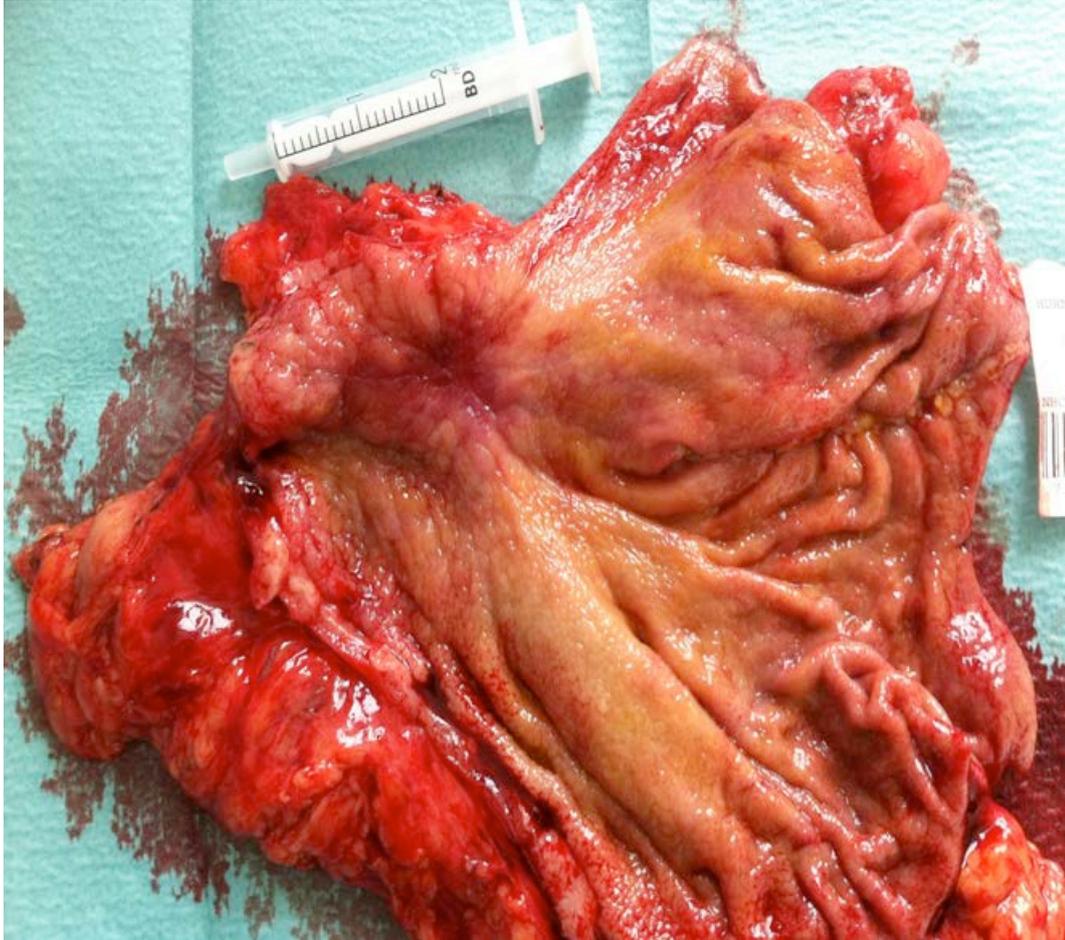


Figura A17.- Imagen quirúrgica de la pieza exhibiendo el área patológica antral
Cortesía de la Unidad de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.

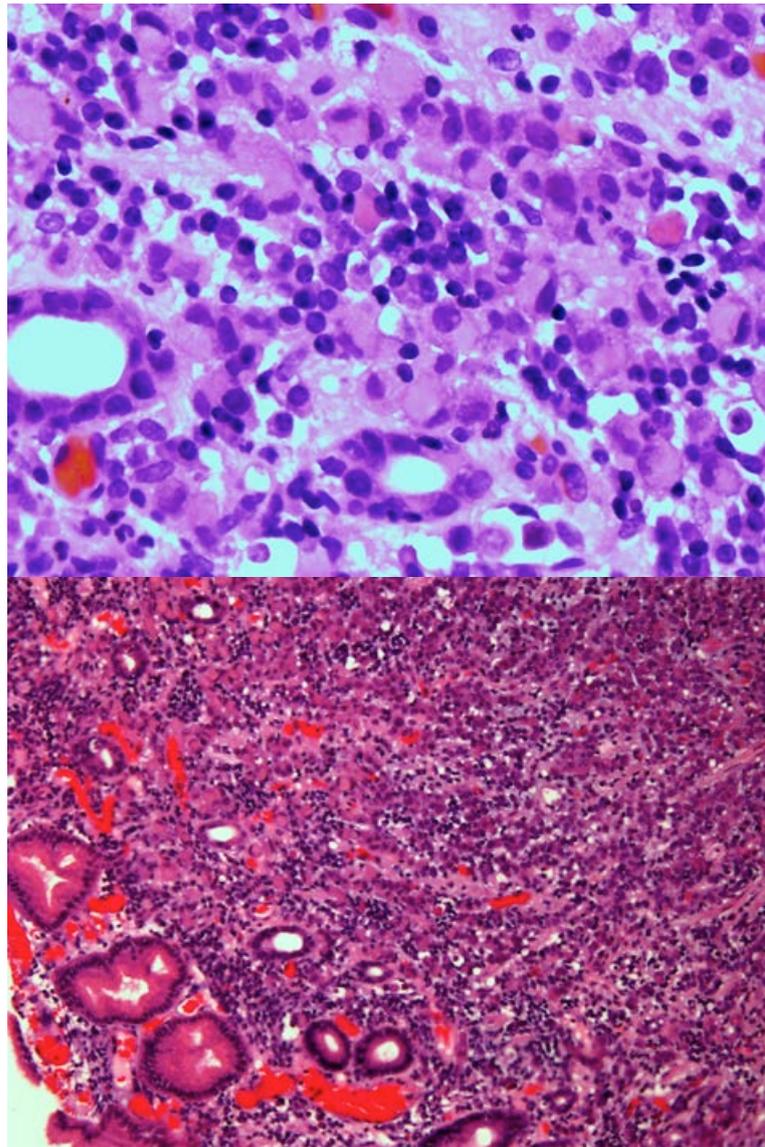


Figura A18.- Tinción inmunohistoquímica H-E mostrando las típicas células en anillo de sello del patrón tipo difuso (20x) y **Figura A19.-** Tinción inmunohistoquímica H-E que evidencia patrón difuso (4x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 4:

ESTADIAJE CLÍNICO: T2 N0

Mínimo engrosamiento focal de curvatura menor gástrica (10 mm) con respeto de la grasa perigástrica, compatible con diagnóstico clínico.

Hallazgos compatibles con neoformación gástrica en curvatura menor antral estadio T2 N0 M0.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO: pT3 N1**Descripción macroscópica:**

Estómago: Pieza de gastrectomía que viene abierta sugestivamente por curvatura mayor. Viene parcialmente abierta y mide de diámetros máximos 16 x 10 cm. Se orienta la pieza y se identifica a nivel de lo que parece corresponder a antro y a 4 cm del extremo pilórico de la pieza, una ulceración amplia de límites irregulares y de 1.5 cm de diámetro máximo.

Diagnóstico anatomopatológico:

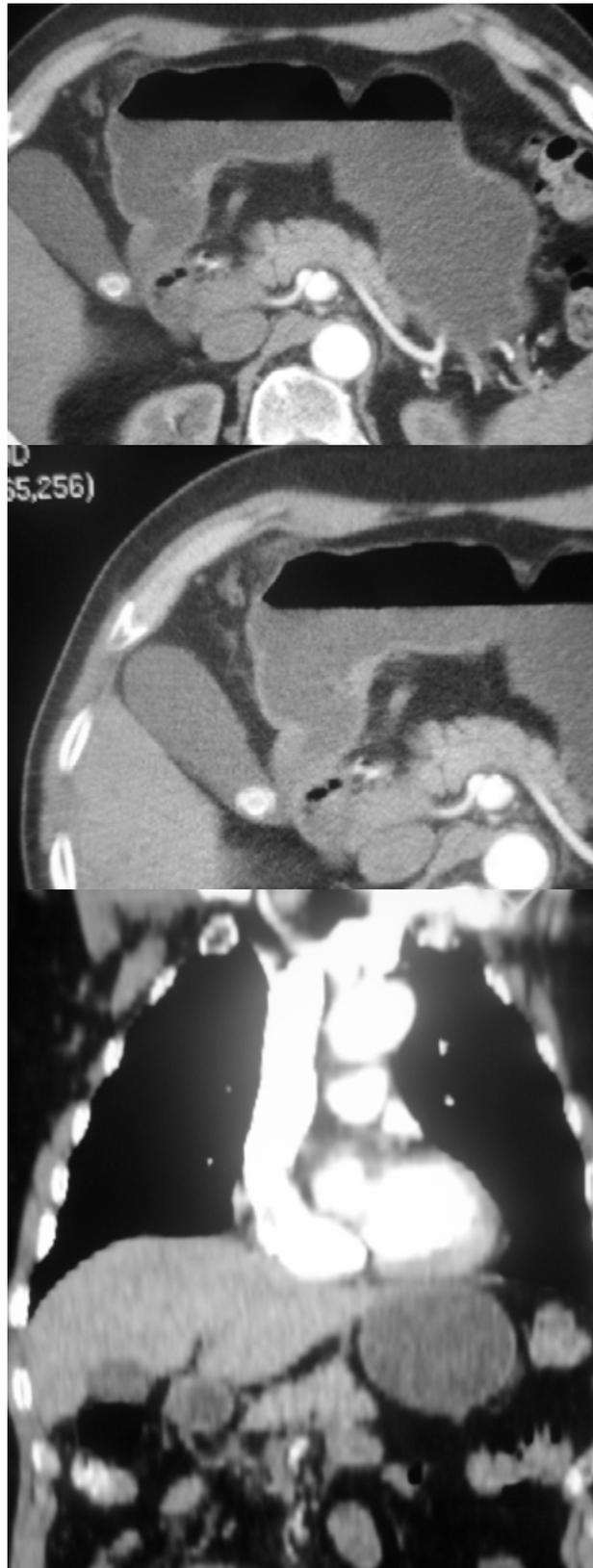
Adenocarcinoma gástrico antral de tipo intestinal pobremente diferenciado con áreas difusas amplias y focal presencia de células en anillo de sello.

Informe completo:

- Infiltra profundamente hasta subserosa (pT3).
- Sin afectación de margen de peritoneo visceral.
- Sin afectación de márgenes proximal y distal.
- Imágenes de invasión linfovascular.
- Imágenes de invasión perineural.
- Patrón inmunohistoquímico: VEGFR (-); P-53 (+) en células tumorales; KI-67 en 60% de células tumorales; Herceptest Valor = 0 (negativo).

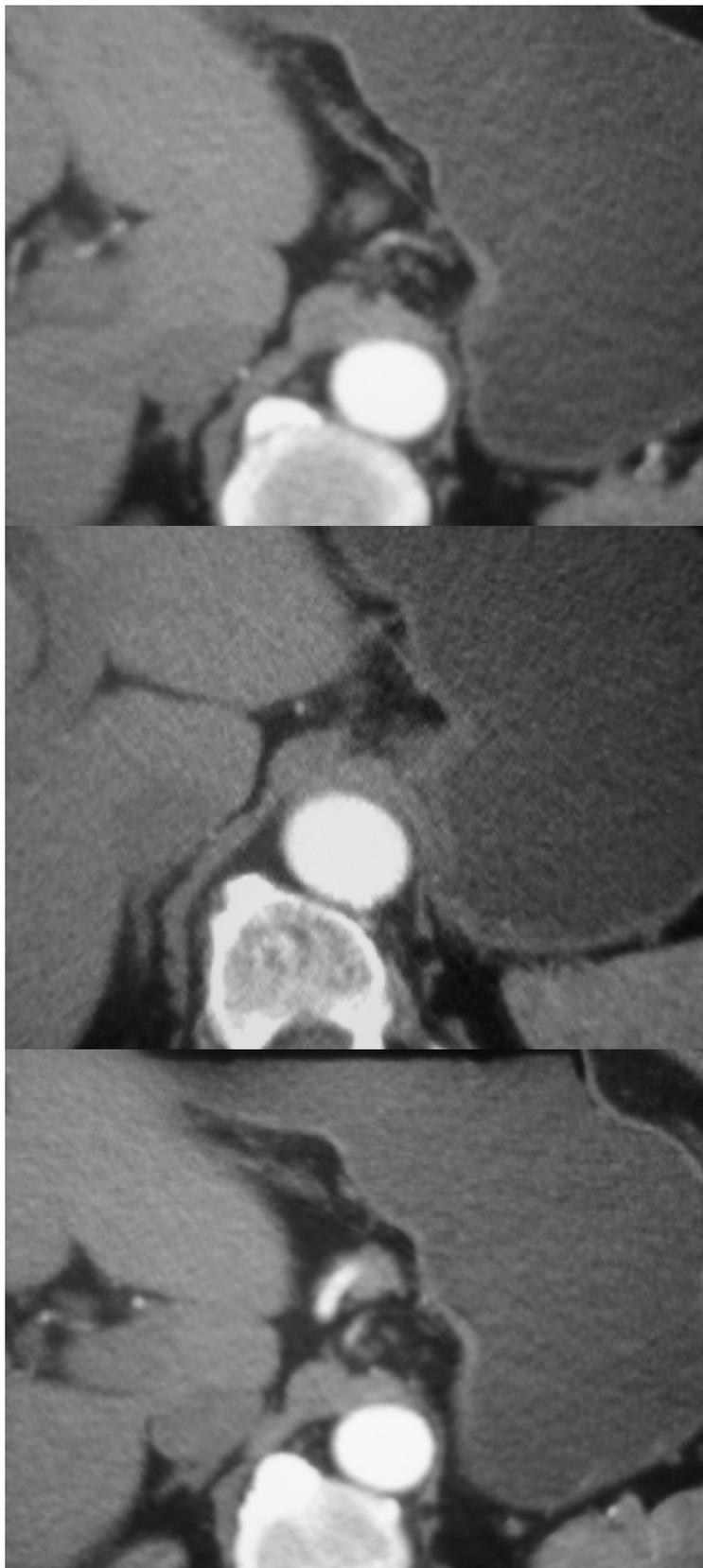
Ganglios negativos (paracardial derechos: 11, paracardial izquierdo: 8, curvatura mayor: 8, subpilóricos: 4, coronaria estomáquica: 1, hepática común: 5, celíacos: 9, esplénica: 3).

Ganglios positivos: 3 de 11 sobre arteria gástrica izquierda.



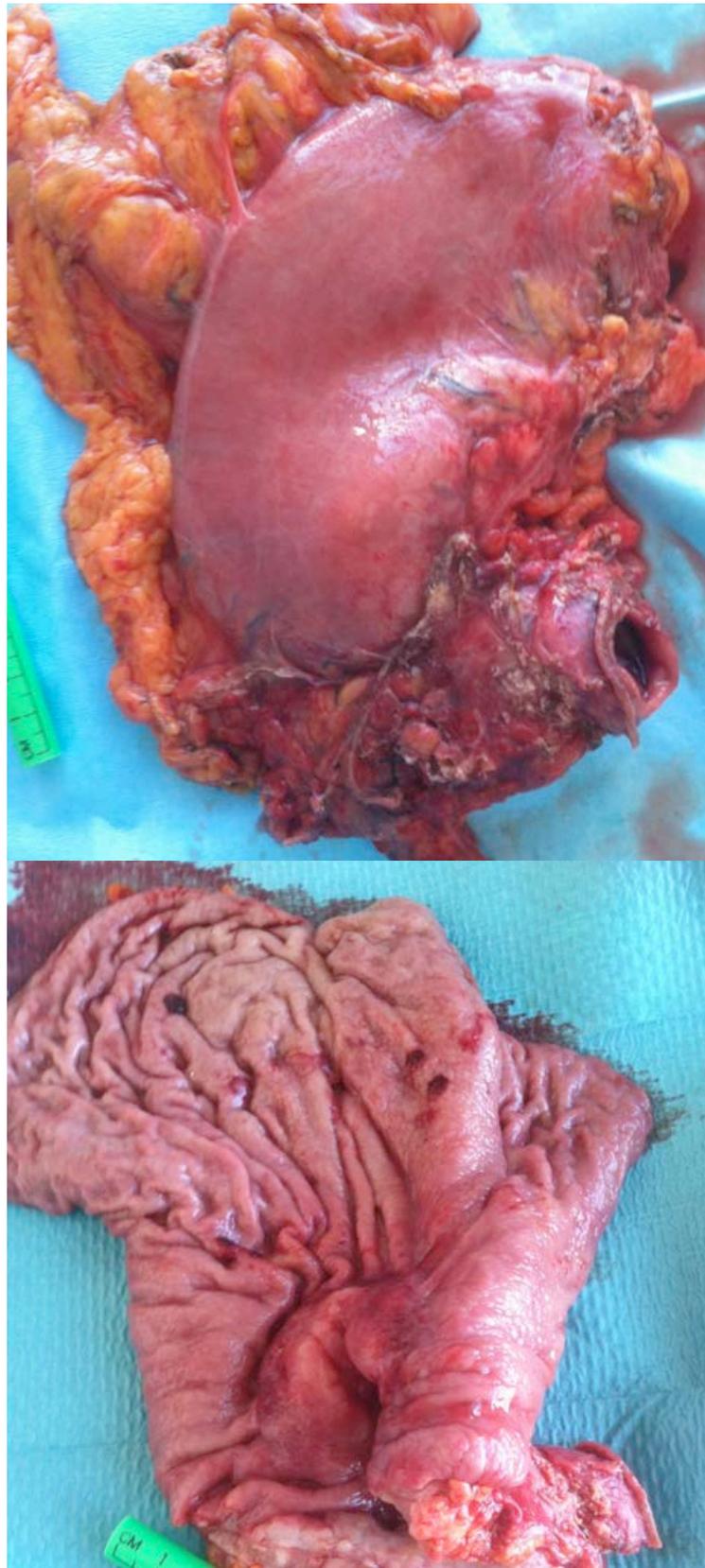
Figuras A20, A21 y A22.- Imágenes axiales y reconstrucción coronal de TC mostrando aparente engrosamiento focal curvatura menor y alteración de la grasa rodeando a serosa de curvatura mayor

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A23, A24 y A25.- mostrando ganglios paracardiales, en curvatura menor y coronaria estomáquica

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A26 y A27.- Imágenes de pieza macroscópica (gastrectomía total) y detalle del tumor

Cortesía de la Unidad de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.

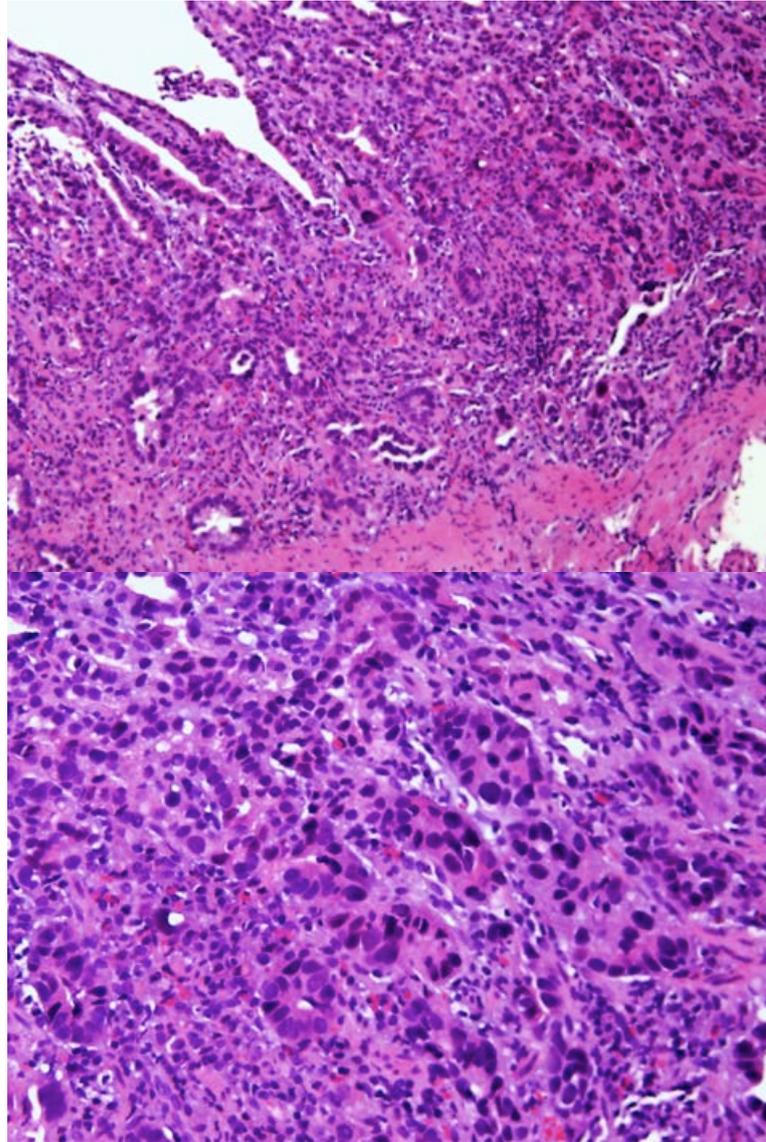


Figura A28.- Tinción inmunohistoquímica H-E: adenocarcinoma subtipo intestinal (4x) y **Figura A29.-** Tinción inmunohistoquímica H-E: detalle del mismo (10x)
Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

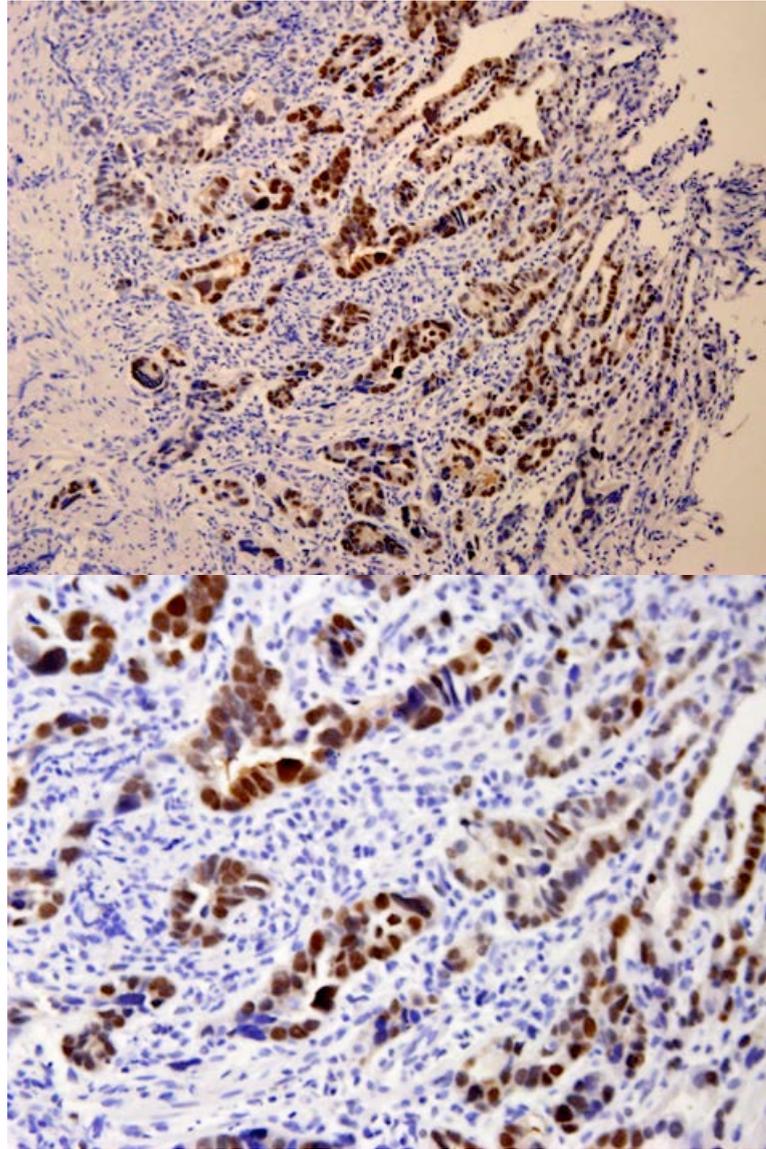


Figura A30.- Tinción inmunohistoquímica de CK AE1/AE3: adenocarcinoma subtipo intestinal (4x) y **Figura A31.-** Tinción inmunohistoquímica de CK AE1/AE3: detalle del mismo (10x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 5:**ESTADIAJE CLÍNICO: T3 N0**

Engrosamiento del antro gástrico de 63 mm de eje longitudinal y 12 mm de grosor, con mínima afectación de la grasa periférica.

No se observan adenopatías perigástricas ni retroperitoneales sospechosas de malignidad.

Descripción macroscópica:

Estómago: Pieza de gastrectomía que viene abierta midiendo 17 x 15,5 cm, y presentando en su cara mucosa una lesión ulcerada de bordes sobreelevados de 5 cm de diámetro situada a 3 cm del borde quirúrgico distal y 8,5 cm del borde quirúrgico proximal. Dicha lesión parece infiltrar todo el espesor de la pared al corte.

Diagnóstico anatomopatológico: pT3 N2

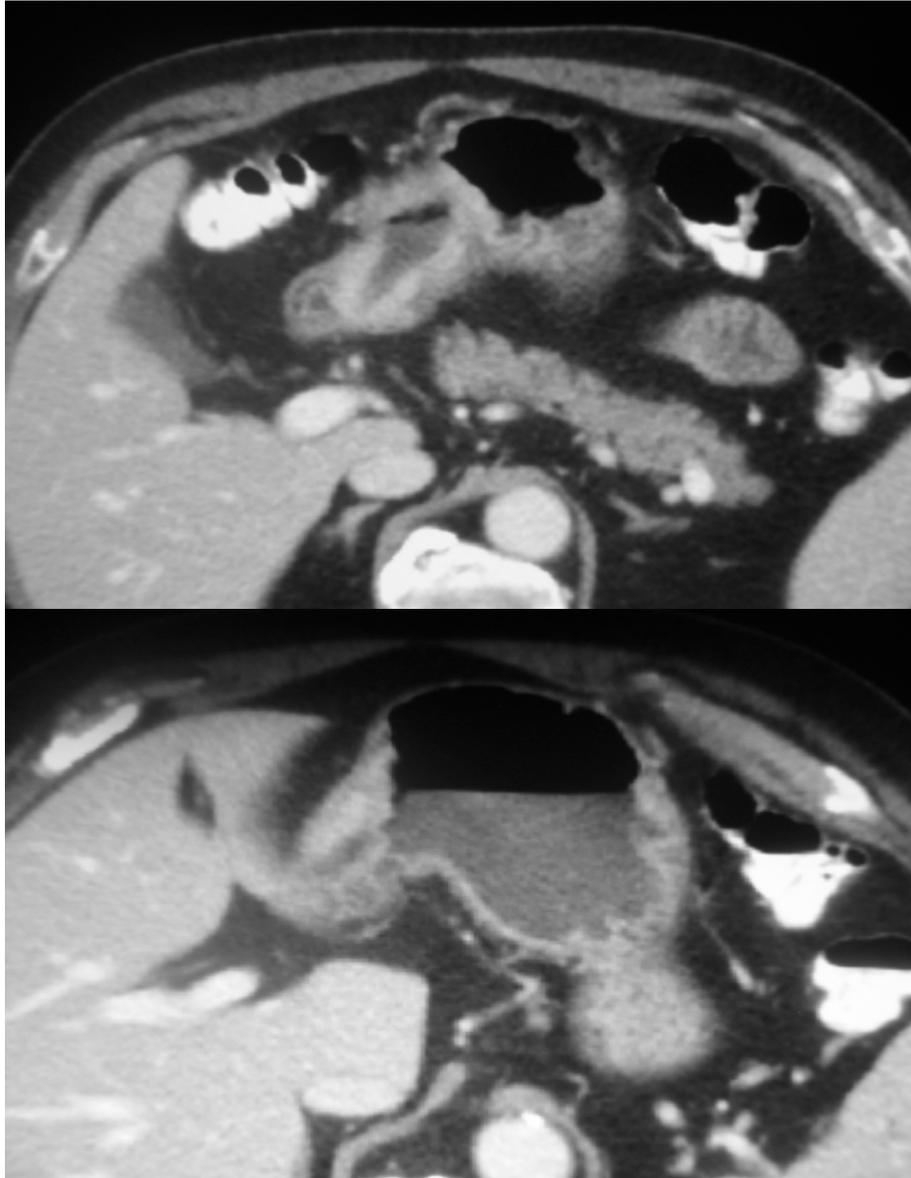
Estómago (Gastrectomía 4/5): Adenocarcinoma de tipo intestinal, pobremente diferenciado de región antral, que infiltra todo el espesor de la pared gástrica llegando a tejido adiposo (pT3).

Informe ampliado:

- Bordes quirúrgicos libres.
- Presencia de invasión perineural y linfovascular.
- Perfil inmunohistoquímico:

P-53: 80% de células positivas; VEGF: 20% de células positivas (tinción citoplásmica); Intensidad: Débil; Sobreexpresión del gen C-erb-2: NEGATIVO (0); Ki-67: 10%.

Ganglios Linfáticos presentes en tejido adiposo de curvatura menor: Metástasis de Adenocarcinoma en 4 (1 subpilórico y en curvatura menor 3 adenopatías aisladas): pN2.



Figuras A32 y A33.- Imágenes axiales de TCMD: muestra engrosamiento y realce mural, con afectación de la grasa transmural antral

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

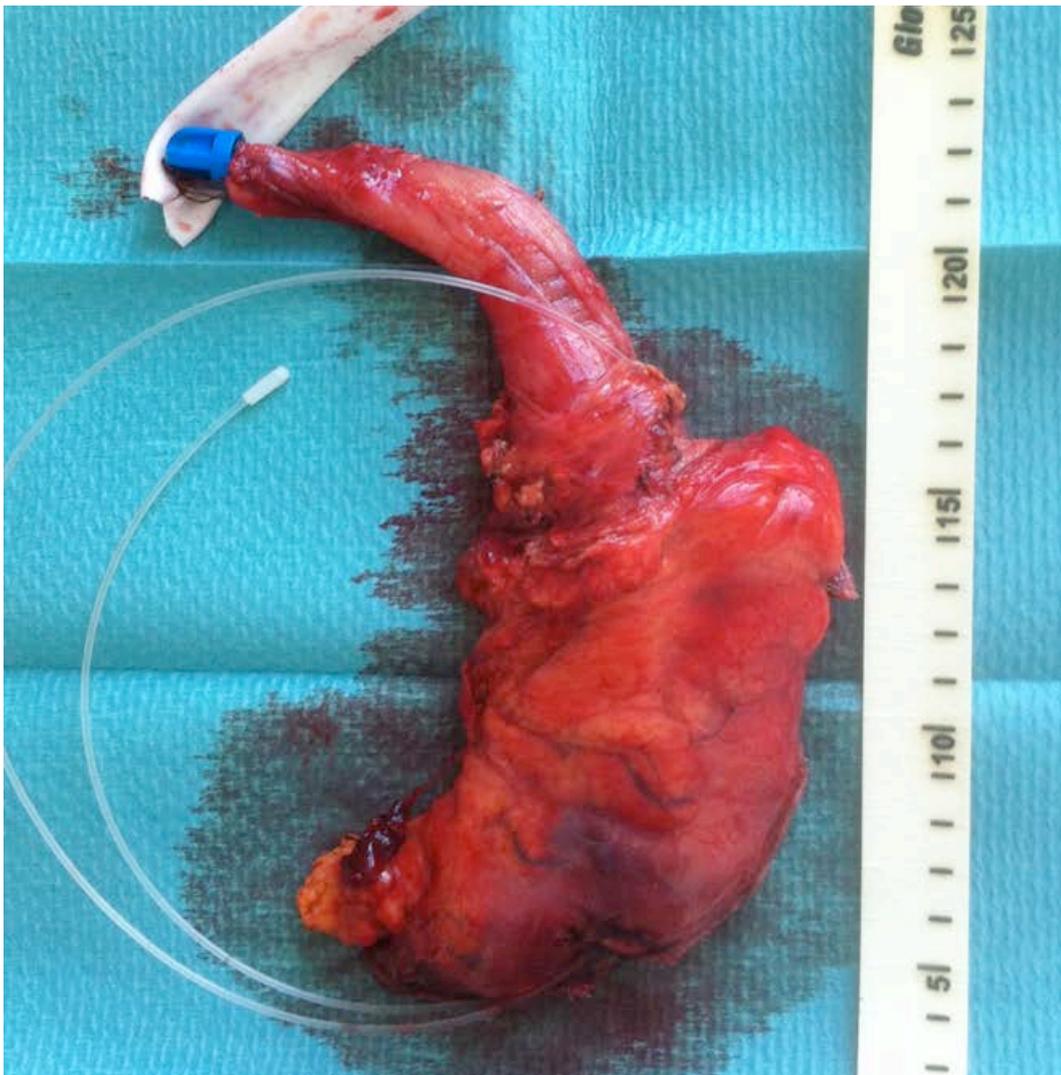
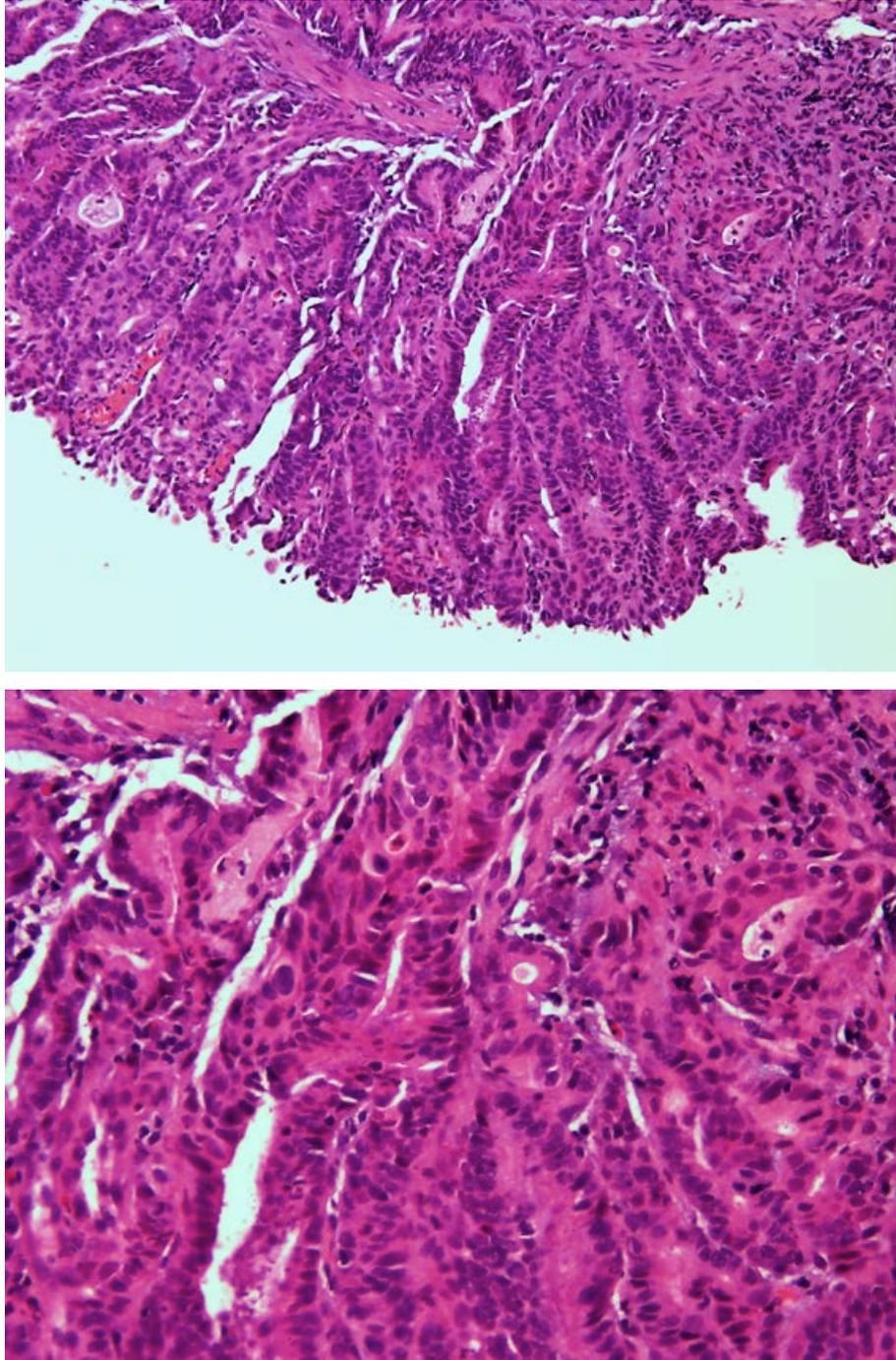


Figura A34.- Pieza macroscópica al completo
Cortesía de la Unidad de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A35 y A36.- Tinción inmunohistoquímica de H-E: adenocarcinoma variante intestinal (4x) y tinción inmunohistoquímica de H-E: detalle del anterior (10x) Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

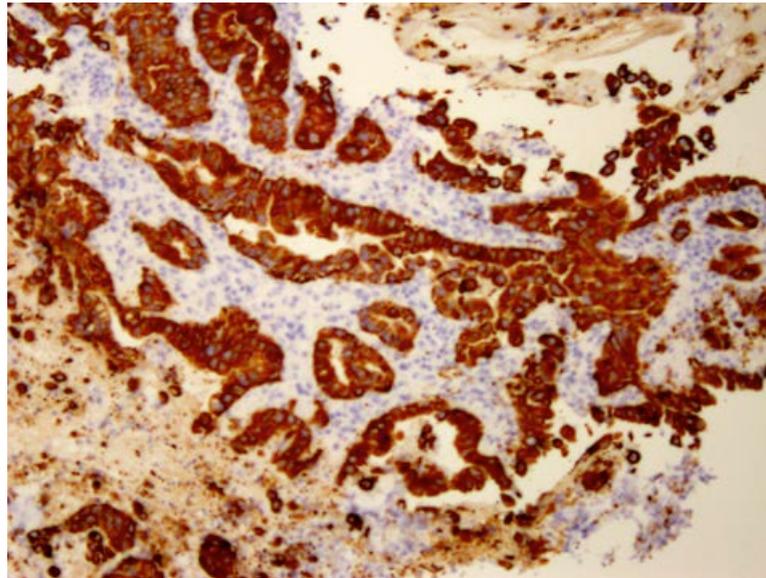


Figura A37.- Tinción inmunohistoquímica de tinción CK AE1/AE3: valoración de glándulas tumorales (4x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

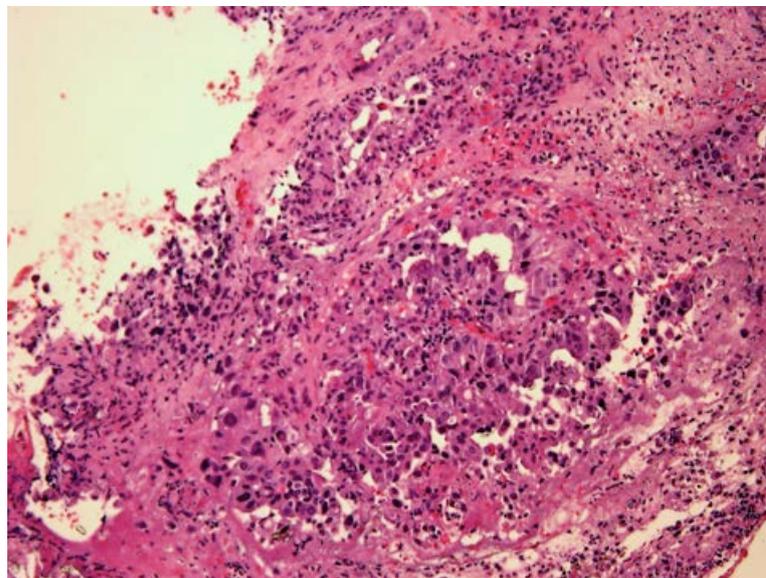


Figura A38.- Tinción inmunohistoquímica de H-E: valoración de glándulas tumorales y de tejido necrótico (4x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

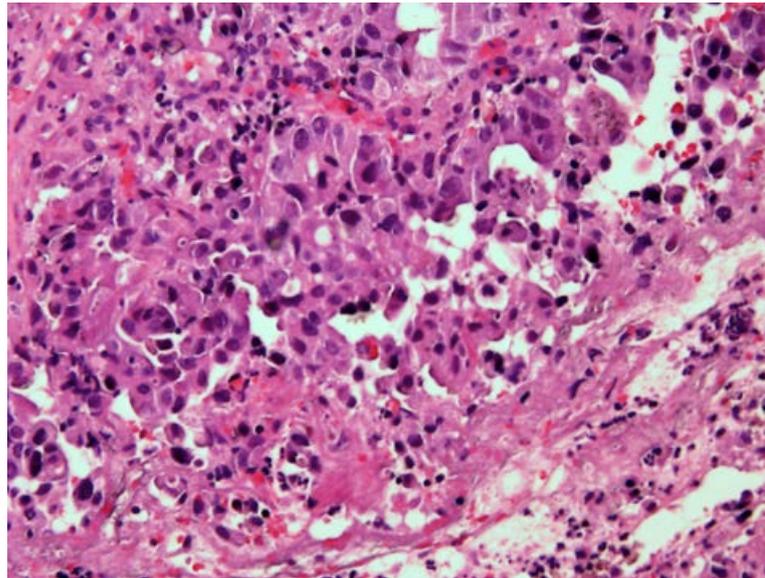


Figura A39.- Tinción inmunohistoquímica de H-E: detalle del tejido necrótico (10x)
Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 6:

ESTADIAJE CLÍNICO: T3 N1

Engrosamiento parietal de toda la cámara gástrica, de predominio en antro (15 - 18 mm), con mínimo desdibujamiento de la grasa entre antro y segmento hepático 3 y adyacente a porción media de curvatura mayor.

Ganglios:

- 4 formaciones nodulares en curvatura menor gástrica, la mayor de 7 mm;
- 4 en curvatura mayor, de 5 mm proximal y otras 3 distales, similares o menores.

ESTADIAJE HISTOLÓGICO: pT4 N3

Descripción macroscópica:

Remitido "Estómago y Bazo": Pieza de gastrectomía que incluye adherido bazo, presenta diámetros mayores de 15 y 23 cm. Una vez abierta se separa bazo que mide de diámetro máximo 9 cm y se secciona seriadamente, no apreciándose alteraciones relevantes a nivel esplénico. Se realizan tomas de hilio esplénico, así como de la zona

en contacto con el estómago. La pieza gástrica presenta pliegues engrosados y llamativos sobre todo a nivel de curvatura mayor, con rigidez y engrosamiento de la pared, que llama la atención a nivel de extremo más duodenal, donde el grosor de la pared llega a 1,5 cm.

Diagnóstico anatomopatológico:

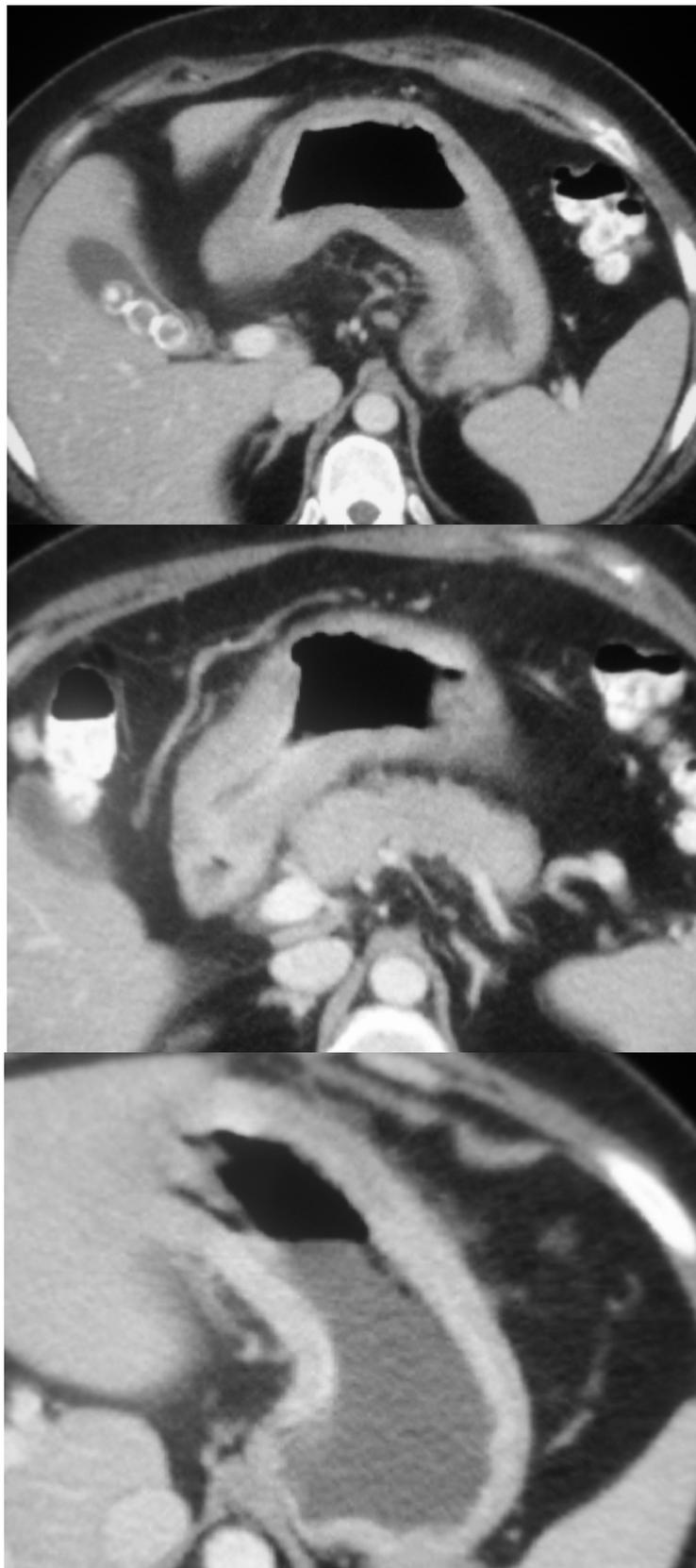
Gastrectomía y esplenectomía:

- 1) Bazo sin alteraciones relevantes ni afectación neoplásica.
- 2) Estómago con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, que afecta a todas las capas hasta llegar a afectar a peritoneo (pT4) y afecta extensamente a toda la pieza gástrica.

Informe completo:

- Tipo difuso pobremente diferenciado con células en anillo de sello.
- Imágenes de permeación linfovascular.
- Imágenes de invasión perineural.
- Margen esofágico no afectado.

Ganglios positivos: 5 en gástrica izquierda, 1 subpilórico, 3 en coronaria estomáquica y 3 en hilio esplénico.



Figuras A40, A41 y A42.- Imágenes de TAC axiales, en estudio de extensión: valoración T
Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figuras A43, A44 y A45.- Imágenes transversales de TAC de extensión: valoración N (grupos ganglionares 3, 6 y 11)

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

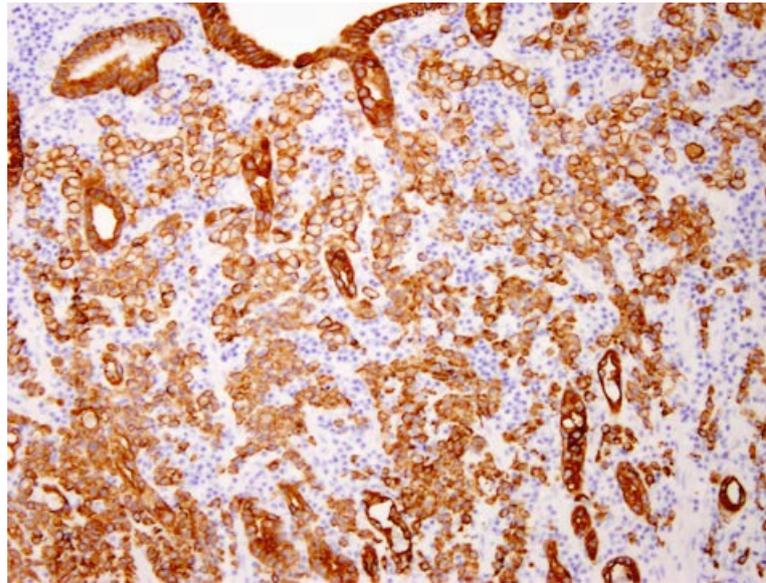


Figura A46.- Tinción inmunohistoquímica CK AE1/AE3: patrón de adenocarcinoma tipo difuso (4x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

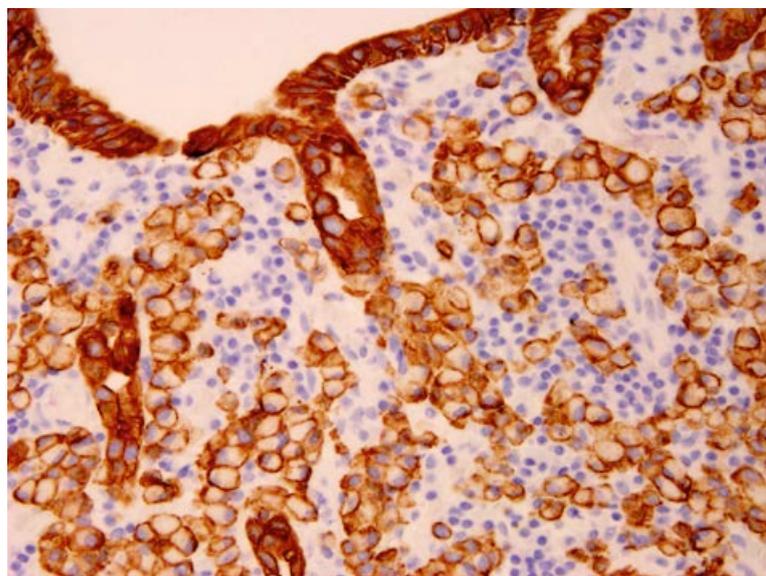
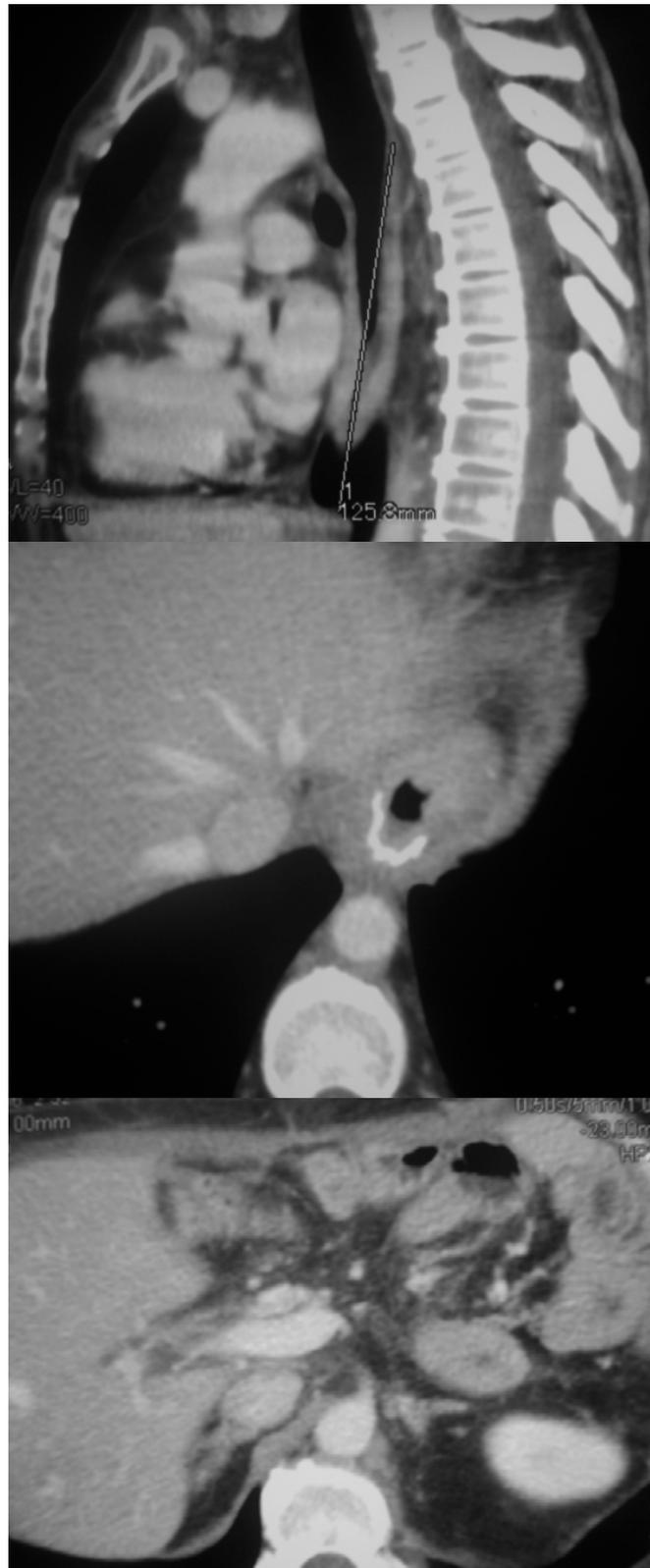


Figura A47.- Tinción inmunohistoquímica CK AE1/AE3: detalle de adenocarcinoma tipo difuso (10x)

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 7:

Figuras A48, A49 y A50.- Imágenes de TAC en reconstrucción sagital y axial, evidenciando el engrosamiento y aumento de realce adyacente a sutura de anastomosis quirúrgica
Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:

Engrosamiento parietal asimétrico en anastomosis esófagoyeyunal, que se extiende a tercio distal de esófago torácico: Recidiva de adenocarcinoma tipo difuso confirmado histológicamente por biopsia.

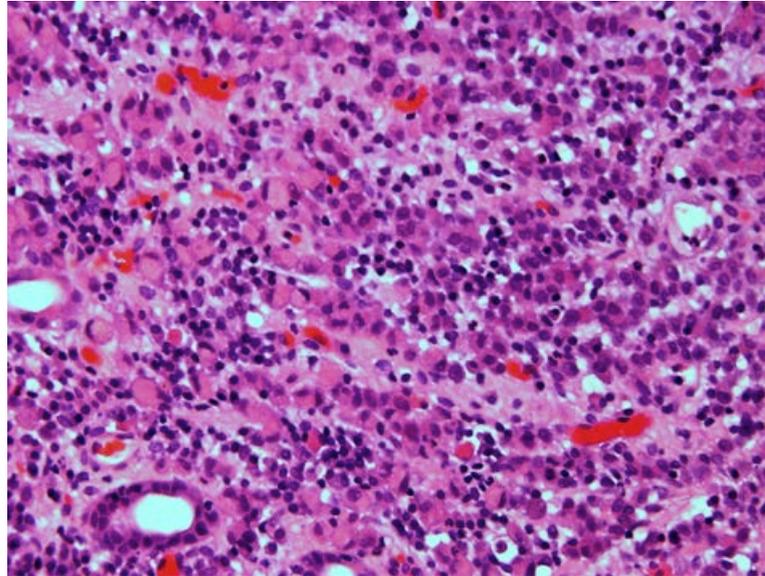


Figura A51.- Tinción inmunohistoquímica H-E: adenocarcinoma tipo difuso (10x)
Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 8:**DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:**

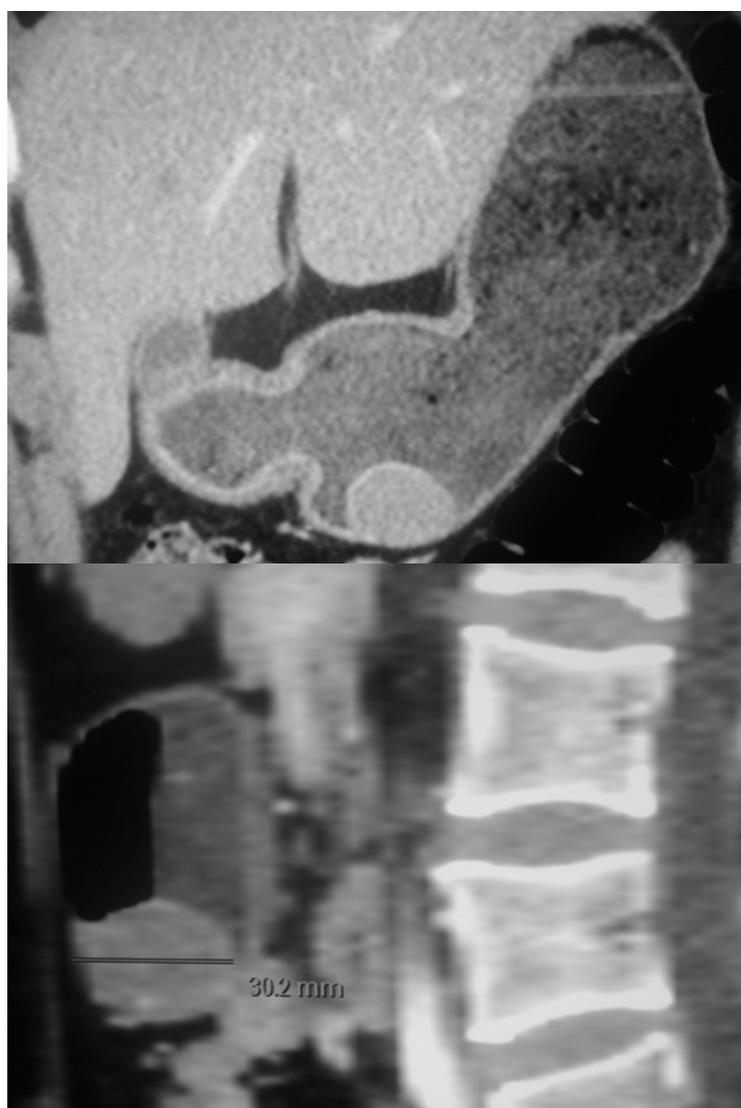
TAC: lesión compatible por su semiología radiológica con tumor submucoso, bien delimitado, con realce homogéneo, sin calcio macroscópico.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:**Descripción macroscópica:**

Resección segmentaria antral de 5 cm de diámetro máximo, que muestra tumoración de color blanquecina y que mide 2.5 cm de diámetro máximo, de localización submucosa.

Diagnóstico anatomopatológico:

Seudotumor, fibroso calcificante. Se trata de una tumoración de características benignas. Presenta un componente fibroblástico hipocelular, con plasmocitos y linfocitos, y calcificaciones psamomatosas y distróficas. Inmunohistoquímicamente: positividad con vimentina; actina y desmina (-); glicoproteína CD117 o C-KIT, característico de tumores estromales (-); ALK (proteína con función kinasa del linfoma anaplásico) característicamente (-). La negatividad constante de ALK se usa como argumento contra la teoría de que el pseudotumor inflamatorio calcificante sea tumor miofibroblástico inflamatorio "quemado".



Figuras A52 y A53.- Imágenes TC en plano coronal y sagital mostrando la lesión benigna focal antral submucosa

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

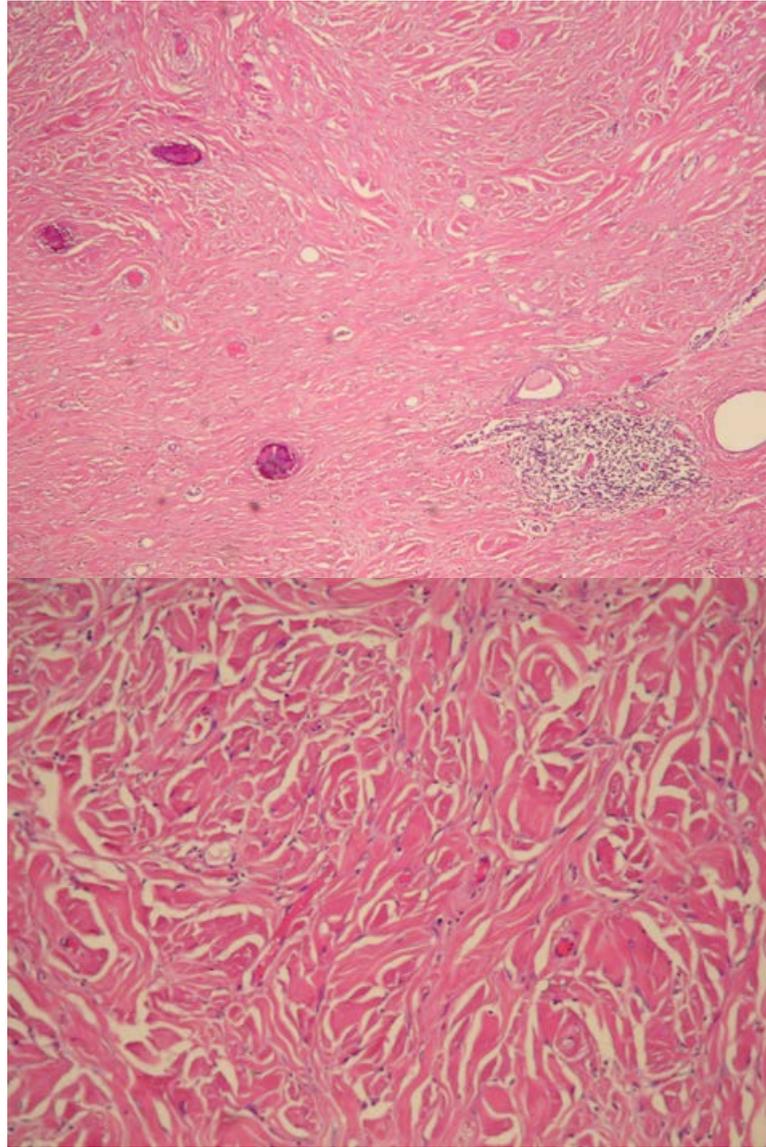


Figura A54.- Tinción inmunohistoquímica H-E (4x): muestra extenso componente fibroblástico, con infiltrado linfoplasmocitario (margen inferior derecho) y 3 cuerpos de psamoma (margen lateral izquierdo)

Figura A55.- Tinción inmunohistoquímica (10x) de H-E: detalle del tejido rico en colágeno y fibroblastos.

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 9:**Estadio IV:**

Paciente con hepatomegalia a expensas de múltiples lesiones focales hipovasculares en relación con metástasis múltiples; abundante líquido libre intraperitoneal compatible con carcinomatosis peritoneal.

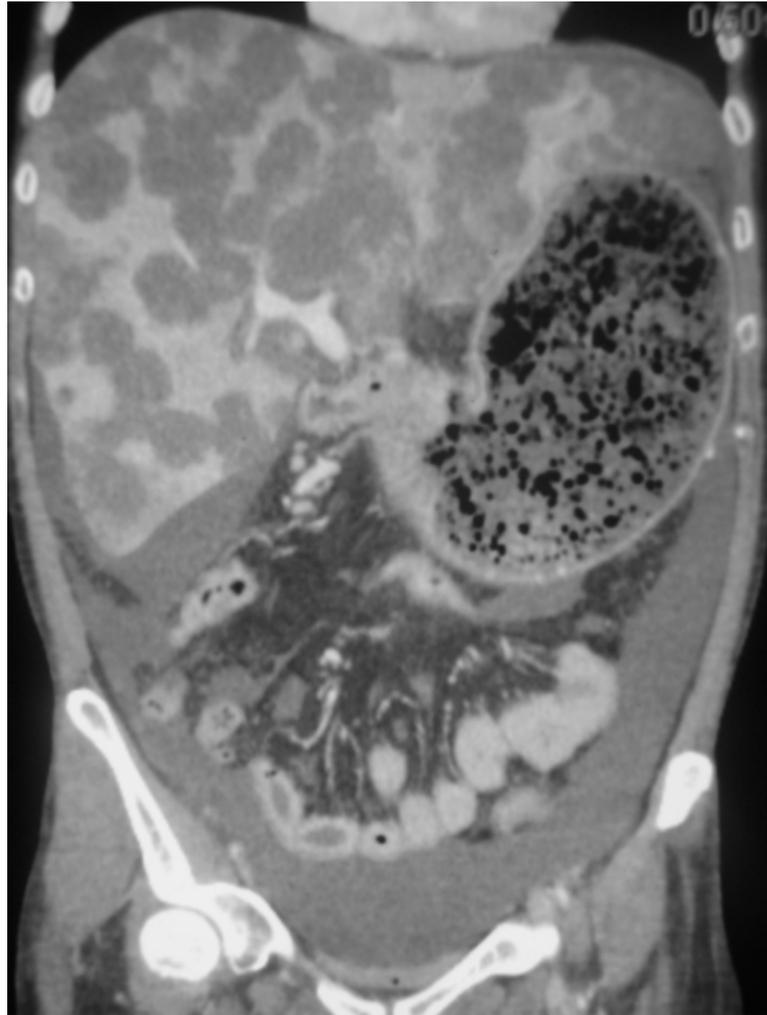


Figura A56.- Imagen TC en plano coronal que demuestra la gran hepatomegalia tumoral, estómago de retención secundario a tumor antropilórico y signos de carcinomatosis peritoneal

Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO 10:**Diagnóstico anatomopatológico:**

Estómago (Gastrectomía Total): Tumor Rabdoide Maligno/Adenocarcinoma de morfología rabdoide (G-4), que infiltra todo el espesor de la pared gástrica con extensión a tejido adiposo perigástrico de forma masiva (pT4b).

* Infiltra ángulo de Treitz, colon transverso, hilio y parénquima esplénico.

* Invasión linfovascular y perineural.



Figuras A57 y A58

Figuras A57 y A58.- TC prequirúrgico (imagen en plano axial y coronal): tumoración de características agresivas con gran componente exofítico gástrico
Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de San Agustín.
Reproducida con permiso.

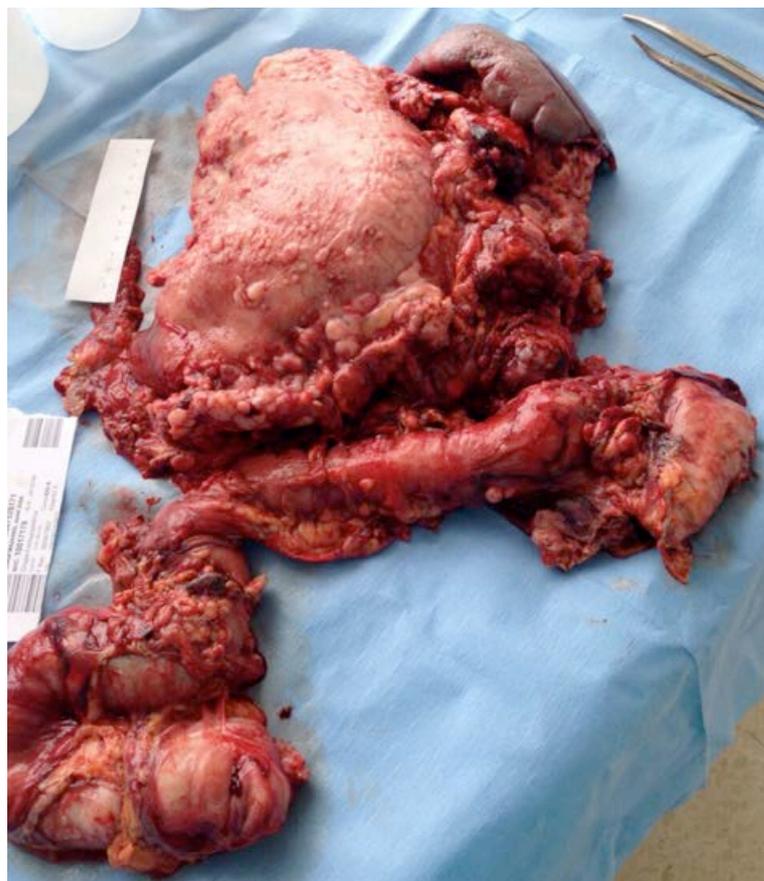


Figura A59.- Pieza macroscópica al completo, incluyendo estómago, bazo y parte de intestino delgado y grueso
Cortesía de la Unidad de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.



Figura A60.- TC postquirúrgico de control: reconstrucción 3D
Cortesía de la Unidad de Radiología. Complejo Hospitalario de Jaén.

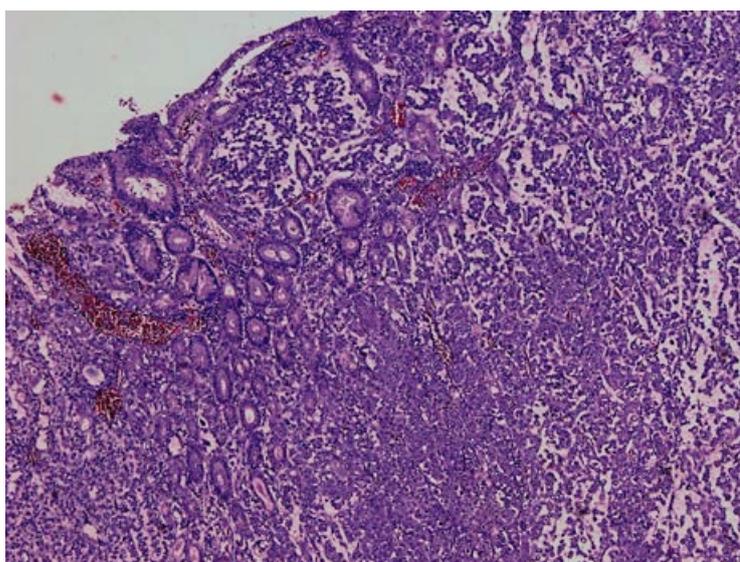


Figura A61.- Tinción inmunohistoquímica H-E (4x): Adenocarcinoma de morfología rabdoide
infiltrando todo el espesor de la pared gástrica
Cortesía de la Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

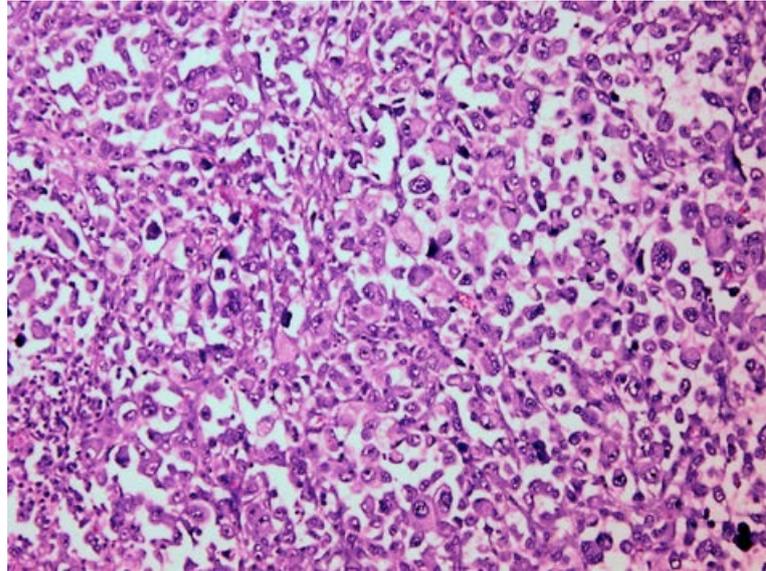


Figura A62.- Tinción inmunohistoquímica H-E (10x): detalle de celularidad de tumor rabdoide maligno

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

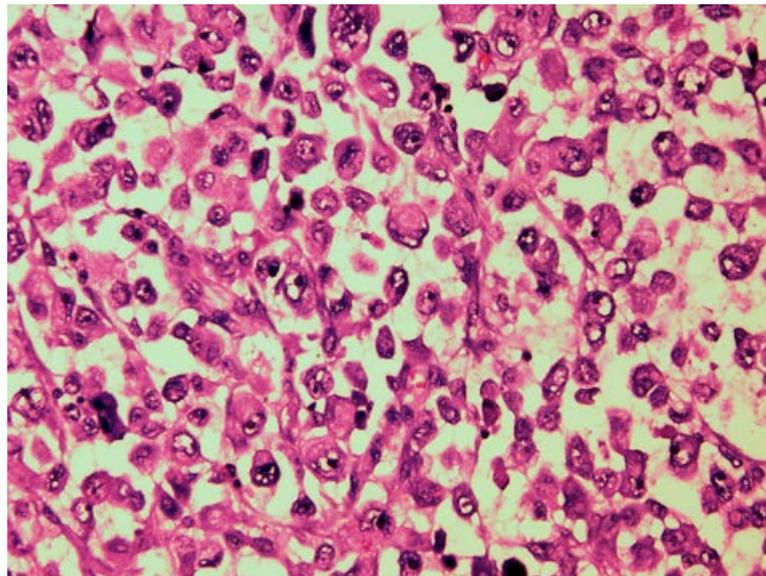


Figura A63.- Tinción inmunohistoquímica H-E (20x): detalle de células de adenocarcinoma de morfología rabdoide

Cortesía de la Unidad de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

ANEXO 2

Abreviaturas

ANEXO 2

Abreviaturas

A continuación se describen las abreviaturas y los acrónimos utilizados en este manuscrito.

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALK: proteína con función kinasa del linfoma anaplásico

anast/anastomót.: boca anastomótica gástrica

ap: anatomía patológica o histología

AP-PA: anteroposterior-posteroanterior

APC: adenomatosis poliposis coli (gen de poliposis adenomatosa familiar)

ARN: ácido ribonucleico

BSC: best supportive care (mejor tratamiento de soporte)

Cap: College American Pathologist

Cape: capecitabina

cat: categoría

C: cisplatino

CDH1: e-cadherina

CEA: antígeno carcinoembrionario

CG: cáncer gástrico

C.H.: Complejo Hospitalario

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CIV: contraste intravenoso

c-Kit: glicoproteína CD117

CK: citokeratina

- COSMIC:** Catalog of Somatic Mutation in Cancer
- COX:** ciclooxigenasa
- CF:** cisplatino-5 FU
- cm:** centímetros
- CTNNB1:** beta-catenina
- CTP-11:** irinotecán
- CX:** cisplatino-metotrexato
- D:** docetaxel
- DCF:** docetaxel-cisplatino -FU
- DM:** diabetes mellitus
- ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- E:** epirrubicina
- ec:** estadio clínico (entendido como estadio radiológico por TC)
- ECF:** epirrubicina-cisplatino-5 FU
- ECX:** epirrubicina-cisplatino-capecitabina
- EGC:** early gastric cancer o cáncer gástrico precoz
- EGRF:** receptor del factor de crecimiento epidérmico
- Entero-RM:** entero-resonancia magnética
- EOX:** epirrubicina-oxaliplatino-capecitabina
- EOF:** epirrubicina- oxaliplatino-5 FU
- ERRC1:** reparación de la escisión transversal complementación tipo 1
- EUS:** ecoendoscopia
- FAMTX:** 5 FU-adriamicina-metotrexato
- FDA:** Federación Alimentaria y Drogas de EEUU
- 5-FU:** 5-fluorouracilo
- G:** grado
- G- E:** gastroesofágica
- GI:** gastrointestinal
- GIST:** tumor estromal
- GRE:** eco de gradiente
- GRT:** grado regresión tumoral
- GV:** gastroscopia virtual
- H. pylori:** Helicobacter pylori
- H-E:** hematoxilina eosina

- HER 2:** gen c-erbB-2 (factor de crecimiento epidérmico humano-2)
- HTA:** hipertensión
- IARC:** International Agency Research Cancer (Agencia internacional Investigación contra el Cáncer)
- INDEF:** índice de defunción
- IL:** interleukina
- IMC:** índice de masa corporal
- IF:** irinotecán-ácido polínico
- i.v.:** intravenoso
- IRT:** radioterapia de intensidad modulada
- LOH:** pérdida heterocigosidad
- LV:** leucovorín
- MALT:** subtipo de linfoma tipo B asociado a mucosas
- mARN:** microARN
- MSI:** inestabilidad de microsatélites
- NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- N:** estadiaje ganlionar
- N +:** ganglios positivos para células tumorales
- N -:** ganglios negativos para células tumorales
- NCCN:** Nacional Comprehensive Cancer Network (Guía Americana Contra el Cáncer Americana)
- MIP:** proyección de máxima intensidad
- MPR:** reconstrucción multiplanar
- OncomiR:** oncomir (microRNA asociado a carcinogénesis)
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OR:** Odds Ratio
- pTNM:** estadio patológico TNM
- PERCIST:** PET Response Criteria in Solid Tumors
- PELF:** cisplatino-epirubicina-leucovorín-5-FU
- PET:** Positron Emission Tomography
- pT:** Estadiaje histológico T
- PTV:** volumen blanco planificado
- QT:** quimioterapia
- RCA:** Registro Cáncer de Andalucía

RM: Resonancia Magnética Nuclear

SEER: Surveillance, Epidemiology, End Results Program (National Cancer Institute)

S-1: fluoropirimidina

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SUV: Standardized Uptake Values

T: tamaño tumoral o invasión parietal

T (equipo RM): Tesla

TCMD: TC multidetector o multicorte

TIL: leucocitos infiltrantes del tumor

TS: timidilato sintetasa

TNM: estadiaje tumoral (tamaño, ganglios, metástasis)

TP53: proteína tumoral P53

UH: Unidades Hounsfield

UICC: International Union Against Cancer

UFT: fluoropirimidina oral

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

VR: reconstrucción de volumen

Vx: volumen irradiado a determinada dosis

ANEXO 3

Lista de Figuras

ANEXO 3

Lista de Figuras

1. INTRODUCCIÓN:

Figura 1.1.- Incidencia estimada de Cáncer Gástrico en varones en el año 2012.....	5
Figura 1. 2.- Incidencia estimada de Mortalidad por Cáncer Gástrico en varones en el año 2012.....	6
Figura 1.3.- Incidencia estimada de Cáncer Gástrico en mujeres en el año 2012.....	6
Figura 1.4.- Incidencia estimada de Mortalidad por Cáncer Gástrico en mujeres en el año 2012	7
Figura 1.5.- Clasificación de Borrmann basada en el aspecto tumoral.....	25
Figura 1.6.- Clasificación de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología Endoscópica	26
Figura 1.7.- Clasificación de Siewert y Stein para adenocarcinomas localizados a nivel de la unión esofagogástrica	37
Figura 1.8.- Esquema de los territorios ganglionares según la Asociación Japonesa Contra el Cáncer Gástrico.....	45
Figura 1.9.- Esquema general del manejo del cáncer gástrico.....	53

4. RESULTADOS:

Figura 4.1.- Gráfico representativo de la variable sexo	85
Figura 4.2.- Gráfico representativo de la variable edad.....	86

Figura 4.3.-	Representación gráfica de porcentaje válido por localización Tumoral	86
Figura 4.4.-	Representación gráfica de la localización tumoral agrupada por categorías.....	87
Figura 4.5.-	Representación gráfica del tamaño tumoral de la pieza Macroscópica	87
Figura 4.6.-	Representación del porcentaje válido de pacientes diabéticos.....	89
Figura 4.7.-	Representación del porcentaje válido de pacientes con Hipertensión	89
Figura 4.8.-	Representación del porcentaje válido de pacientes dislipémicos.....	90
Figura 4.9.-	Representación gráfica del porcentaje válido de pacientes diagnosticados de síndrome ansioso-depresivo	90
Figura 4.10.-	Representación gráfica de pacientes con ingesta farmacológica	91
Figura 4.11.-	Representación gráfica de pacientes con enfermedad precursora.....	92
Figura 4.12.-	Representación gráfica de pacientes con enfermedad péptica	92
Figura 4.13.-	Representación gráfica de duración de síntomas	93
Figura 4.14.-	Representación gráfica de síntoma general dispepsia (nº de pacientes)	94
Figura 4.15.-	Representación gráfica de síntoma anorexia (nº de pacientes)	94
Figura 4.16.-	Representación gráfica de síntoma pérdida de peso	95
Figura 4.17.-	Representación gráfica síntoma masa palpable.....	95
Figura 4.18.-	Representación gráfica síntoma anemia.....	96
Figura 4.19.-	Representación gráfica del síntoma sangrado tipo melena	96
Figura 4.20.-	Representación gráfica de síntoma sangrado tipo hematemesis	97
Figura 4.21.-	Representación gráfica de síntoma disfagia.....	97
Figura 4.22.-	Representación gráfica síntoma emesis	98
Figura 4.23.-	Representación síntomas digestivos inclasificables.....	98
Figura 4.24.-	Representación síntomas relacionados con intestino grueso	99
Figura 4.25.-	Representación del valor de hemoglobina en sangre en pacientes con cáncer gástrico	99
Figura 4.26.-	Representación del valor de leucocitos sanguíneos en pacientes con cáncer gástrico.....	100
Figura 4.27.-	Representación del valor de linfocitos sanguíneos en pacientes con cáncer gástrico.....	100

Figura 4.28.- Representación del valor de colesterol HDL en sangre en pacientes con cáncer gástrico	101
Figura 4.29.- Representación del valor de colesterol LDL en sangre en pacientes con cáncer gástrico	101
Figura 4.30.- Representación del valor cualitativo de proteínas en sangre en pacientes con cáncer gástrico	102
Figura 4.31.- Representación gráfica del valor cualitativo del marcador CEA	103
Figura 4.32.- Representación del valor cualitativo del marcador CA 19.9.....	103
Figura 4.33.- Representación del valor cualitativo del marcador tumoral CA 125	104
Figura 4.34.- Representación del valor cualitativo de ferritina sérica	105
Figura 4.35.- Representación del valor cualitativo de hierro sérico	105
Figura 4.36.- Representación del valor cualitativo de Índice de Saturación de Transferrina	106
Figura 4.37.- Representación gráfica entre concordancia T clínico con T histológico.....	107
Figura 4.38.- Representación de correlación N clínico e histológico	109
Figura 4.39.- Diagrama de cajas en correlación Estadio Histológico y Tamaño con 4 categorías	113
Figura 4.40.- Diagrama de cajas representativo relación Diagnóstico Histológico y Tamaño con 2 categorías.....	114
Figura 4.41.- Diagrama de cajas y bigotes en relación Tipo Histológico y Tamaño.....	115

5. DISCUSIÓN:

Figura 5.1.- Resumen del manejo científico y abordaje multidisciplinar del cáncer gástrico.....	156
--	-----

ANEXO 4

Lista de Tablas

ANEXO 4

Lista de Tablas

1. INTRODUCCIÓN:

Tabla 1.1	Incidencia mundial estimada, mortalidad y prevalencia en 2012	5
Tabla 1.2	Cinco localizaciones de cánceres más frecuentes en España 2012.....	7
Tabla 1.3	Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años, en ambos sexos, en los tumores más frecuentes	8
Tabla 1.4	Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en hombres, en orden decreciente, en los 5 tumores más frecuentes.....	9
Tabla 1.5	Estimación sobre Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en mujeres, en orden decreciente, en los 5 tumores más frecuentes.....	9
Tabla 1.6	Incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén. Período 2009-2011	10
Tabla 1.7	Estimación por sexos de la incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén. Período 2009-2011	10
Tabla 1.8	Incidencia de cáncer de estómago en la provincia de Jaén, por sexos, en el período 2009-2011	11
Tabla 1.9	Diagnóstico por tipos histológicos en la provincia de Jaén	11
Tabla 1.10	Clasificación según localización más frecuente en la provincia de Jaén.....	11
Tabla 1.11	Clasificación según Incidencia por tramos de edad	12
Tabla 1.12	Supervivencia según localización topográfica.....	13
Tabla 1.13	Síndromes familiares de Cáncer Gástrico.....	18
Tabla 1.14	Estadificación del cáncer gástrico según la AJCC-2002	35

Tabla 1.15	Supervivencia causa-específica de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en función del estadio tumoral.....	36
Tabla 1.16	Localización de los diferentes grupos ganglionares y nivel al que corresponden	44
Tabla 1.17	Grupos Ganglionares a resecaer en función de la localización del tumor	46
Tabla 1.18	Resumen comparativo de los resultados de los estudios INT 0116, MAGIC, FFCO 9703 y ACT-S	49
Tabla 1.19	Tasas de respuesta en esquema poliquimioterapia.....	51

3. METODOLOGÍA:

Tabla 3.1	Criterios de invasión de pared gástrica según TC.....	68
Tabla 3.2	Grupos pronósticos según Estadio	72
Tabla 3.3	Clasificación de Lauren de adenocarcinoma gástrico según tipo histológico.....	74

4. RESULTADOS:

Tabla 4.1	Representación gráfica del valor del Índice Kappa	108
Tabla 4.2	Representación gráfica entre correlación T clínico con distintas Variables	108
Tabla 4.3	Representación gráfica de distintas medidas según intervalos de confianza al 95%	110
Tabla 4.4	Representación gráfica de la correlación N _{ap} y T _{ap}	110
Tabla 4.5	Representación gráfica correlación N histológico y marcadores tumorales.....	111
Tabla 4.6	Representación en tabla de valores de la correlación entre Localización y Diagnóstico Histológico	112
Tabla 4.7	Resumen de la correlación Tipo histológico y Localización.....	112

5. DISCUSIÓN:

Tabla 5.1	Factores pronósticos y/o predictivos de cáncer gástrico.....	147
------------------	--	-----