

UNIVERSIDAD DE LEÓN

Facultad de veterinaria

Departamento de Fisiología

Tesis doctoral



“Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Pronóstico y supervivencia a largo plazo”

**Manuel Muinelo Lorenzo**

León 2011

UNIVERSIDAD DE LEÓN

Facultad de veterinaria



Departamento de Fisiología



“Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Pronóstico y supervivencia a largo plazo”

Directores:

Dr. Santiago Vivas Alegre

Dr. Oscar Sanz Guadarrama

Doctorando:

Manuel Muinelo Lorenzo

León 2011



## AGRADECIMIENTOS



A falta de pocas etapas en este largo camino, me voy dando cuenta de que este trabajo ha sido posible gracias a la labor y el apoyo de numerosas personas. Sin ellas, por grande que hubiese sido el esfuerzo personal, el término del mismo no habría podido alcanzarse.

En primer lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Santi y a Oscar, directores de la Tesis, no sólo por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo bajo su supervisión sino también por su apoyo y ánimo en todo momento para continuar en los momentos más difíciles.

También quería agradecer a Eva Vallejo su idea para la regresión logística y de Cox de los factores independientes. Sé que Oscar y Santi le consultan sus dudas estadísticas.

Al Dr. D. Tomás González de Francisco, por permitirme la utilización de los datos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de León.

A mi compañero y amigo Rubén Díez, médico adjunto del Servicio de Digestivo, porque sin él el estudio, análisis y presentación de los resultados no hubiera sido posible; por su dedicación e implicación en esta Tesis Doctoral. A mi compañera Ana María González Ganso, por la ayuda y los datos que me ha aportado.

A todos mis compañeros de trabajo; D. Guillermo Romero Lumbreras, D. Silvino Pacho Valbuena, D. Julio Sahagún Fernández, D. Jose Antonio Pedrosa Simón, D<sup>a</sup> María Luisa de la Hoz Riesco, D. José Marciano Matamoro Álvarez, D. José Canga Presa, D<sup>a</sup> María del Amor Turienzo Frade, D. Enrique Pastor Teso, D. Miguel Ángel González Martín, Dr. Amador Alonso Villalba, D. Luis González Herráez, D. Emilio Álvarez-Prida de Paz, D. José Antonio Mariño Ramírez, D. Jesús Fernández Fueyo, D. Vicente Simó Fernández, D<sup>a</sup> Rosario Canseco Fernández, D. Antonio Álvarez Martínez, D<sup>a</sup> Amaya Villafañe Pacho, D. Tomás González Elosua, D. Luis Miguel Alcoba García, D<sup>a</sup> Pilar Suárez Vega, D<sup>a</sup> Laura Ballesta Russo, D. Pablo Díez por toda su colaboración, en mayor o menor medida para que fuera posible la realización del estudio.

Por último y más importante, a mi familia. A mis padres Manuel y Dolores, a ellos les debo todo lo que soy, por fin ven satisfechos sus deseos. A mi hermano Juan por todo su apoyo, ánimo y comprensión. A Sonia por el ánimo y paciencia, así como el cariño y comprensión que me ha demostrado en todo momento.

En definitiva, a todos aquellos que, a lo largo de estos años han tenido palabras de ánimo y consuelo, sin estar expresamente aquí citados, a todos ellos, muchas gracias.



INDICE



# ÍNDICE

## I INTRODUCCIÓN

1. Historia del cáncer gástrico.....	1
2. Recuerdo anatómico del estómago .....	2
3. Epidemiología y etiopatogenia.....	6
3.1. Factores ambientales y dieta.....	9
3.1.1. Dieta.....	9
3.1.2. Tabaco.....	10
3.1.3. Alcohol.....	10
3.1.4. Estatus social y económico.....	11
3.1.5. Antecedentes de cirugía gástrica.....	11
3.1.6. Virus de Epstein-Barr.....	11
3.1.7. Helicobacter pylori.....	11
3.2. Factores relacionados con el paciente.....	13
3.2.1. Grupo sanguíneo .....	13
3.2.2. Predisposición familiar .....	13
3.2.3. Genética y cáncer gástrico tipo difuso.....	14
3.2.4. Polimorfismos genéticos.....	15
3.2.5. Úlcera gástrica.....	16
3.2.6. Anemia perniciosa.....	16
3.3. Interacción entre factores del huésped y factores ambientales	17
4. Diagnóstico .....	18
4.1. Screening .....	18
4.2. Manifestaciones clínicas.....	19
4.3. Pruebas complementarias.....	20
4.3.1. Gastroscopia.....	20
4.3.2. Estudio baritado.....	22
4.3.3. Tomografía computerizada (T.C.).....	22
4.3.4. Ecografía endoscópica.....	23
4.3.5. Tomografía de emisión de positrones (P.E.T).....	24
4.3.6. Marcadores tumorales .....	25

4.3.7. Estadificación por laparoscopia.....	25
4.4. Estadiaje.....	26
5. Tratamiento.....	30
5.1. Reconstrucción del tránsito.....	40
5.2. Tratamiento de las recidivas.....	41
5.3. Quimioterapia.....	42
6. Pronóstico .....	48
II HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	53
III OBJETIVOS.....	57
IV PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
1. Características del estudio.....	63
2. Población objetivo.....	63
3. Personal.....	64
4. Descripción de la cirugía.....	65
5. Seguimiento postoperatorio.....	66
6. Protocolo de recogida de datos.....	67
7. Metodología de trabajo.....	71
8. Análisis estadístico.....	71
8.1. Estadística descriptiva.....	72
8.2. Estadística inferencial.....	72
8.3. Análisis de supervivencia.....	73
V RESULTADOS.....	75
1. Análisis descriptivo.....	77
1.1. Análisis descriptivo en pacientes con cirugía curativa.....	82
2. Análisis comparativo cirugía curativa vs cirugía paliativa.....	84
3. Análisis de los pacientes con cirugía intención curativa.....	84
3.1. Análisis comparativo en función de la localización del tumor.....	85
3.2. Análisis comparativo en función del tipo histológico del tumor.....	87
3.3. Análisis comparativo en función de la afectación ganglionar.....	89
3.4. Análisis comparativo en función de las metástasis a distancia.....	91
3.5. Análisis comparativo en función de la edad del paciente (< o ≥ a 70 años).....	93

4.	Análisis de mortalidad en el postoperatorio en los pacientes con cirugía curativa.....	95
4.1.	Análisis comparativo de los factores relacionados con el éxito en el postoperatorio inmediato.....	95
4.2.	Análisis de regresión logística de mortalidad en el postoperatorio.....	98
5.	Análisis de la recidiva en los pacientes tratados con intención curativa no fallecidos en el postoperatorio.....	99
5.1.	Análisis comparativo de los factores asociados a la recidiva.....	100
5.2.	Análisis en función del tiempo: Kaplan-Meier y tablas de mortalidad de la recidiva en los pacientes tratados con intención curativa no fallecidos en el postoperatorio.....	102
5.3.	Análisis de regresión logística y Cox para la recidiva.....	110
6.	Análisis de mortalidad global (éxito total).....	111
6.1.	Análisis comparativo de la mortalidad global.....	112
6.2.	Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia global.....	114
6.3.	Regresión logística y Cox para la supervivencia global.....	122
7.	Análisis estadístico de factores relacionados con el éxito por el tumor.....	123
7.1.	Análisis comparativo de factores relacionados con el éxito por el tumor.....	123
7.2.	Análisis de Kaplan-Meier de los factores asociados con el éxito por el tumor.....	126
7.3.	Análisis de regresión logística y de Cox de los factores asociados con el éxito por el tumor.....	135
VI	DISCUSIÓN.....	137
1.	Limitaciones del estudio.....	139
2.	Características clínicas.....	139
3.	Tratamiento.....	148
4.	Recidiva a largo plazo.....	151
5.	Pronóstico y supervivencia.....	154
VII	CONCLUSIONES.....	163
VIII	BIBLIOGRAFÍA.....	167



# ÍNDICE DE FIGURAS

-Figura 1: Anatomía del estómago.....	3
-Figura 2: Anatomía funcional del estómago.....	3
-Figura 3: Vascularización del estómago Imagen tomada de Atlas Netter de Anatomía Humana.....	4
-Figura 4: Estaciones ganglionares de diseminación del cancer gástrico.....	5
-Figura 5: Inervación del estómago.....	6
-Figura 6: Lesiones preneoplásicas cáncer gástrico.....	8
-Figura 7: Clasificación de los tumores gástricos según la invasión de la pared. Tomada de Atlas TNM para la clasificación de tumores malignos: <a href="http://www.seom.org">www.seom.org</a> .....	27
-Figura 8: “N” en el cáncer gástrico según la afectación ganglionar. Tomada de Atlas TNM para la clasificación de tumores malignos: <a href="http://www.seom.org">www.seom.org</a> .....	27
-Figura 9: Incisión de abordaje en el cáncer gástrico.....	31
-Figura 10: Esquema pasos a seguir en la cirugía del cáncer gástrico.....	32
-Figura 11: Descolgamiento coloepiploico.....	32
-Figura 12: Ligadura de la arteria gastroepiploica derecha.....	33
-Figura 13: Sección mecánica y manual del duodeno.....	33
-Figura 14: Ligadura de arteria gástrica izquierda.....	34
-Figura 15: Sección estómago y extirpación del tumor.....	34
-Figura 16: Seccion yeyuno proximal.....	40
-Figura 17: BILLROTH I, BILLROTH II y DE ROUX. Distintas opciones de anastomosis en la cirugía gástrica.....	41

-Figura 18: Resultados estudio germano cáncer gástrico.....	44
-Figura 19: Resultados estudio MAGIC.....	45
-Figura 20: Supervivencia cáncer gástrico según uso de quimioterapia o cirugía.....	47
-Figura 21: División de los pacientes según la actitud terapéutica realizada.....	77
-Figura 22: Distribución de los adenocarcinomas gástricos según sexo.....	78
-Figura 23: Distribución del número de casos del estudio según grupos de edad.....	78
-Figura 24: Localización del tumor gástrico en el presente estudio: alta (cardias-fundus) y baja (cuerpo-antro).....	79
-Figura 25: Tipo de tumor según la anatomía patológica.....	80
-Figura 26: Porcentaje de afectación ganglionar en el cáncer gástrico tras el análisis anatómico-patológico.....	81
-Figura 27: Porcentaje de metástasis hepáticas en el cáncer gástrico tras el estudio anatómico-patológico.....	81
-Figura 28: Estadio clínico del cáncer gástrico al diagnóstico.....	82
-Figura 29: Sexo del paciente según la localización del tumor: alta (cardias y fundus) o baja (cuerpo y antro).....	86
-Figura 30: Estadio clínico dependiendo de la localización del tumor.....	87
-Figura 31: Grado de afectación ganglionar en pacientes con tumores pobremente diferenciados según la anatomía patológica. Los tumores pobremente diferenciados presentan mayor afectación ganglionar que los que no poseen esta histología.....	90
-Figura 32: Relación entre la presencia de metástasis peritoneales a distancia y la presencia de afectación ganglionar.....	91



-Figura 33: Metástasis en cáncer gástrico dependiendo de la histología de células en anillo de sello.....	93
-Figura 34: Sexo del paciente dependiendo de la edad del mismo (< de 70 años y ≥ 70 años).....	94
-Figura 35: Exitus en el postoperatorio dependiendo de la edad del paciente.....	97
-Figura 36: Exitus en postoperatorio dependiendo de la realización o no de esplenectomía en la cirugía del cáncer gástrico.....	97
-Figura 37: Exitus en postoperatorio según el estadio clínico del tumor.....	97
-Figura 38: Recidiva a 1, 5 y 10 años de los pacientes con cáncer gástrico con tratamiento con intención curativa durante los años 1996-2001 en el área sanitaria de León.....	100
-Figura 39: Kaplan-Meier de la recidiva dependiendo del sexo.....	103
-Figura 40: Kaplan-Meier del tiempo de recidiva dependiendo de la histología en anillo de sello.....	104
-Figura 41: Kaplan-Meier de la recidiva dependiendo de la presencia de afectación ganglionar o no.....	104
-Figura 42: Probabilidad de recidiva en el cáncer gástrico dependiendo del tipo histológico del tumor.....	105
-Figura 43: Kaplan-Meier para la recidiva dependiendo de la presencia de permeación linfática o no.....	106
-Figura 44: Probabilidad acumulada de recidiva según el grado de diferenciación del tumor.....	107
-Figura 45: Kaplan-Meier de la recidiva según el estadio clínico.....	108
-Figura 46: Kaplan-Meier de la recidiva según estadio clínico avanzado o precoz.....	109

-Figura 47: Resultados de supervivencia global de los pacientes con tratamiento quirúrgico con intención curativa en el área sanitaria de León (años 1996-2001).....	111
-Figura 48: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global del cáncer gástrico dependiendo del sexo.....	114
-Figura 49: Supervivencia cáncer gástrico (Kaplan-Meier) según la edad (< o ≥ 70 años).....	115
-Figura 50: Kaplan-Meier de la supervivencia dependiendo del tipo de linfadenectomía (tipo I vs. tipo II).....	116
-Figura 51: Kaplan-Meier de la supervivencia dependiendo del grado de diferenciación del tumor.....	117
Figura 52: Análisis de supervivencia para la afectación ganglionar en el cáncer gástrico según curvas de Kaplan-Meier.....	118
-Figura 53: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia del cáncer gástrico en pacientes con presencia o no de metástasis a distancia...	119
-Figura 54: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia del cáncer gástrico en pacientes con presencia de metástasis hepáticas.....	119
-Figura 55: Análisis de supervivencia según Kaplan-Meier para el estadio clínico del tumor.....	120
-Figura 56: Kaplan-Meier de la supervivencia según la localización del tumor.....	121
-Figura 57: Exitus por el tumor según la afectación ganglionar.....	125
-Figura 58: Exitus por el tumor dependiendo del estadio clínico al diagnóstico.....	125
-Figura 59: Kaplan-Meier de la supervivencia del cáncer gástrico dependiendo del sexo del paciente.....	126

-Figura 60: Kaplan-Meier de la supervivencia del cáncer gástrico dependiendo del tipo .....	127
-Figura 61: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para el tipo histológico de tumor.....	128
-Figura 62: Kaplan-Meier de los tumores dependiendo del grado de diferenciación del tumor.....	129
-Figura 63: Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia de los tumores en anillo de sello.....	129
-Figura 64: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para la afectación ganglionar.....	130
-Figura 65: Kaplan-Meier para la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas.....	131
-Figura 66: Kaplan-Meier para la supervivencia de los pacientes con metástasis en general.....	131
-Figura 67: Kaplan-Meier de la supervivencia por estadios en los pacientes fallecidos por el tumor.....	133
-Figura 68: Kaplan-Meier de la supervivencia en relación con la recidiva o no del tumor.....	134
-Figura 69: Kaplan-Meier de la supervivencia en relación con la localización del tumor.....	135
-Figura 70: Distribución estimada del cáncer gástrico en el mundo en 2002. Fuente GLOBOCAN 2002.....	140
-Figura 71: Incidencia del cáncer gástrico en el mundo. Fuente GLOBOCAN 2002.....	141
-Figura 72: Incidencia del cáncer gástrico en España, año 2002 (fuente Instituto Nacional de Estadística).....	142
-Figura 73: Fallecimientos por 100.000 habitantes año 2001.....	142

-Figura 74: Tasas de mortalidad de cáncer gástrico por 100.000 hab/ año (INE resultados 2001-2002).....	143
--	-----

# ÍNDICE DE TABLAS

-Tabla 1: Síntomas y signos clínicos más frecuentes en el cáncer gástrico...	19
-Tabla 2: Clasificación TNM según la AJCC / UICC.....	29
-Tabla 3: Clasificación Japonesa para la linfadenectomía.....	35
-Tabla 4: Quimioterapia adyuvante con resultados positivos.....	46
-Tabla 5: Relación entre el tratamiento del cáncer gástrico y la recidiva.....	47
-Tabla 6: Supervivencia por estadios en hospitales asiáticos y europeos.....	48
-Tabla 7: Factores pronósticos cáncer gástrico por categoría.....	49
-Tabla 8: Características de los pacientes con cáncer gástrico con cirugía curativa.....	83
-Tabla 9: Análisis comparativo de distintas variables según la cirugía realizada: curativa vs. paliativa.....	84
-Tabla 10: Análisis comparativo de distintas variables en relación con la localización del tumor.....	85
Tabla 11: Análisis comparativo de distintas variables con el tipo histológico del tumor.....	88

-Tabla 12: Análisis de las variables dependiendo de la afectación ganglionar o no.....	89
-Tabla 13: Análisis de las variables dependiendo de la presencia o no de metástasis a distancia.....	92
-Tabla 14: Análisis comparativo de distintas variables en función de la edad del paciente al diagnóstico.....	93
-Tabla 15: Edad media de los pacientes según el estadio clínico del tumor....	95
-Tabla 16: Análisis del éxito en el postoperatorio en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.....	96
-Tabla 17: Resultados del análisis de regresión logística de Cox para la mortalidad en el postoperatorio.....	99
-Tabla 18: Análisis comparativo variables en función de la recidiva o no de los pacientes tratados con intención curativa.....	101
-Tabla 19: recidiva del cáncer gástrico dependiendo del tipo histológico del tumor.....	105
-Tabla 20: Número de casos, tiempo medio de recidiva y mediana de supervivencia según el estadio clínico del paciente.....	108
-Tabla 21: Probabilidad de recidiva en el seguimiento del cáncer gástrico según el estadio clínico.....	109

-Tabla 22: Análisis de Regresión de Cox y de Regresión Logística de las variables que tienen valor predictivo independiente en la recidiva.....	110
-Tabla 23: Análisis de mortalidad global para las distintas variables estudiadas.....	112
-Tabla 24: Tiempo medio de supervivencia según el estadio clínico del tumor.....	120
-Tabla 25: Tabla de mortalidad a 1, 5 y 10 años.....	121
-Tabla 26: Variables que influyen de forma significativa en la supervivencia global del cáncer gástrico.....	122
-Tabla 27: Análisis comparativo de los factores relacionados con el éxito por el tumor.....	123
-Tabla 28: Tiempo medio de supervivencia según el estadio clínico del tumor en los pacientes fallecidos por el tumor.....	132
-Tabla 29: Factores asociados con el éxito del tumor según el análisis de regresión logística o de Cox.....	136
-Tabla 30: Comparativa de la supervivencia global de los pacientes con cirugía curativa según el estudio de Msika y el presente estudio.....	157





## I.-INTRODUCCIÓN.



## **1 HISTORIA DEL CANCER GÁSTRICO**

Hay pruebas contundentes de que las neoplasias han aquejado a los humanos desde épocas prehistóricas. Algunas momias de la etapa precolombina de Perú, de 2.400 años de antigüedad y, también egipcias que datan de 3.000 años A.C. tienen depósitos metastásicos en el esqueleto. Existen descripciones del cáncer gástrico en manuscritos del antiguo Egipto (3000 A.C). Hipócrates (460-370 A.C.) fue el primero en proponer una teoría que explicase la invasión cancerosa: según él, era una enfermedad por exceso de bilis negra, uno de los cuatro humores del organismo (bilis negra, bilis amarilla, sangre y flemas). Pensaba que la invasión se producía por derrame o difusión de la bilis negra, dentro o fuera del tejido afectado. Esta teoría prevaleció durante más de 2.000 años.

La primera autopsia por esta enfermedad la hizo Antonio Benivieni en Italia, quien vivió entre los años 1443 y 1502. El cadáver era el de un pariente suyo llamado Antonio Bruno y la autopsia se realizó por razones de beneficio público. Se abrió el cadáver y se encontró que la apertura del estómago se había cerrado y que este órgano se había endurecido en la parte inferior, con el resultado de que nada podía pasar a través de él a los otros órganos y, así, la muerte fue la inevitable consecuencia.

El primer análisis estadístico de incidencia y mortalidad del cáncer gástrico (obteniendo datos en Verona, Italia desde 1760-1839) mostró que era el más frecuente y letal de los cánceres<sup>1</sup>.

La mayor derrota de Napoleón Bonaparte no fue en Waterloo en 1815, sino la que perdió con el cáncer gástrico y le causó la muerte en 1821 en Santa Helena. La autopsia fue practicada por Antonmarchi a petición del propio Napoleón para saber la causa de su enfermedad, ya que varios parientes suyos habían muerto por la misma causa. Su estómago estaba lleno de material oscuro y en su interior se encontró una lesión ulcerada de bordes indurados; el epiplón estaba indurado y los ganglios aumentados de tamaño.

En 1828 Johannes Peter Mueller fue el primero en plantear una causa celular del cáncer. El año siguiente, Joseph Claude Recamier propuso que la invasión y la diseminación a distancia eran resultado de traslocación de células y acuñó el término “metástasis”<sup>2</sup>.

El 9 de abril de 1879, Jules Emile Pean hizo la primera gastrectomía; su paciente falleció cuatro días después. El 29 de enero de 1881, la cirugía del cáncer gástrico vivió uno de sus hitos con la realización por parte del profesor Theodor Billroth de la primera extirpación de un tumor de píloro. La técnica realizada es hoy conocida como Billroth I. La paciente, una mujer de 43 años, tras haberse repuesto por completo tras la cirugía, falleció de una recidiva. Hasta que el método Billroth I pudo considerarse como algo seguro, tuvieron que morir en sus manos numerosos pacientes. En multitud de casos de tumores grandes, no cabía ya aplicar el Billroth I ya que había que extirpar gran cantidad de tejido gástrico. Fue necesario esperar hasta 1885 para que Billroth perfeccionara una nueva técnica quirúrgica, que se conoció más adelante con el nombre de Billroth II. La primera gastrectomía subtotal por laparoscopia la practicó P. Goh en Singapur en 1992, y la primera total la realizó el Dr. Azagra en 1993<sup>3</sup>. Los buenos resultados de estas intervenciones fueron conocidos rápidamente y se empezaron a utilizar en todo el mundo.

## **2 RECUERDO ANATÓMICO DEL ESTÓMAGO.**

El estómago surge como una dilatación del intestino embrionario anterior tubular durante la 5ª semana de la gestación. En un individuo mide aproximadamente 25 cm del cardias al píloro y el diámetro transversal es de 12 cm y 8 cm de diámetro antero-posterior. Su capacidad media es de 1300 cc. Después del nacimiento es el órgano abdominal más proximal del tubo digestivo. Se ha comparado el estómago con una cornamusa, un cono vertical de base superior, etc. En realidad, el estómago comprende dos partes; una, la más larga y voluminosa, es la *porción vertical o descendente*; la otra, más pequeña, se denomina *porción pilórica u horizontal*, (fig 1)

La porción vertical (descendente) comprende aproximadamente las dos terceras partes de la longitud del estómago. Es oblicua y en ella se distinguen dos segmentos superpuestos, el fundus gástrico (tuberosidad mayor) y el cuerpo del estómago, representando éste la porción más grande del mismo, separados uno del otro por un plano horizontal tangente al borde superior del cardias. El fundus gástrico corona el cuerpo del estómago a la manera de una cúpula. El cuerpo del estómago se estrecha ligeramente de superior a inferior. La extremidad inferior del estómago (tuberosidad menor) forma la parte más declive del órgano. En la porción pilórica, éste último, comunica la región distal del estómago (antro) con la parte proximal del duodeno. El antro se caracteriza por su constitución muscular y por su mucosa. Las fibras musculares circulares del estómago presentan a esta altura dos fascículos que, adosados en la curvatura menor, se separan a la altura de la curvatura mayor de 4-6 cm, limitando en las proximidades del píloro un espacio a veces visible en las radiografías, el *canalis egestorius* (Couinaud). La mucosa del antro se caracteriza por su estructura glandular, con células de moco y células endocrinas secretoras de gastrina, responsables de la secreción ácida del estómago y de los movimientos del antro. En el cuerpo del estómago existen las células parietales (fig. 2) que se encargan de producir el Acido clorhídrico y el factor intrínseco y las células principales que producen el pepsinógeno.

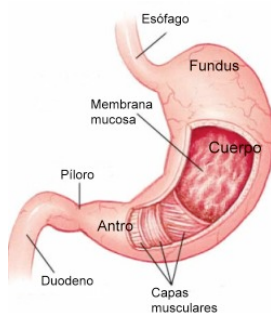


Figura 1: Anatomía del estómago.

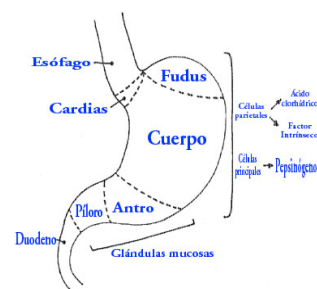


Figura 2: Anatomía funcional del estómago

La pared del estómago se compone de cuatro capas superpuestas que son, de superficie a profundidad, las tunicas serosa y muscular, la tela submucosa y la túnica mucosa. La **túnica serosa o peritoneal** comprende dos hojas que se adhieren a las caras anterior y

posterior del estómago. Estas hojas tienen continuidad, a lo largo de las curvaturas, con las de los omentos. La **túnica muscular** está constituida por tres planos de fibras: un plano superficial, formado por fibras longitudinales; un plano medio, compuesto por fibras circulares, y un plano profundo, constituido por fibras oblicuas. A la altura del píloro, las fibras circulares constituyen el músculo esfínter pilórico. La **capa submucosa** es una capa de tejido celular graso. La **capa mucosa** es la capa más interna, presentando pliegues cuando el estómago está vacío, que desaparecen al distenderse.

La mayor parte del aporte sanguíneo del estómago proviene del tronco celíaco. Existen cuatro grandes arterias: las arterias gástricas izquierda (coronario estomáquica) y derecha (pilórica) que circulan por la curvatura menor y las arterias gastroepiploicas izquierda y derecha, por la mayor. Además, la zona proximal del estómago recibe una cantidad importante de sangre de las arterias frénicas inferiores y de las arterias gástricas cortas del bazo. En general, las venas del estómago siguen un curso paralelo al de las arterias. Las venas gástricas izquierda y derecha suelen drenar a la vena porta. La gastroepiploica derecha en la vena mesentérica superior y la gastroepiploica izquierda en la esplénica, (fig. 3).

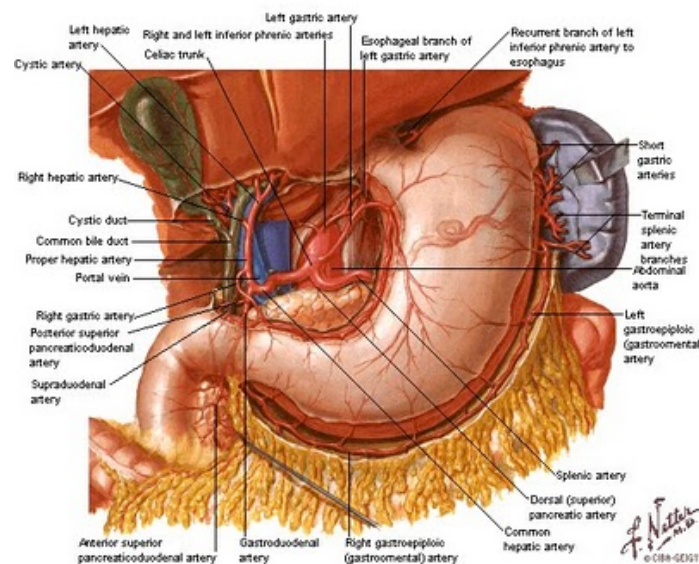
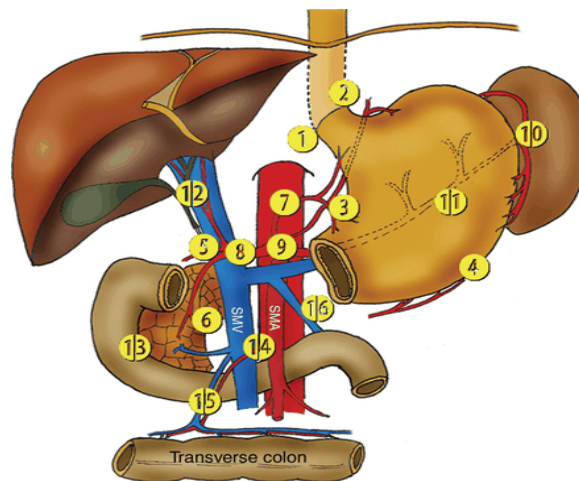


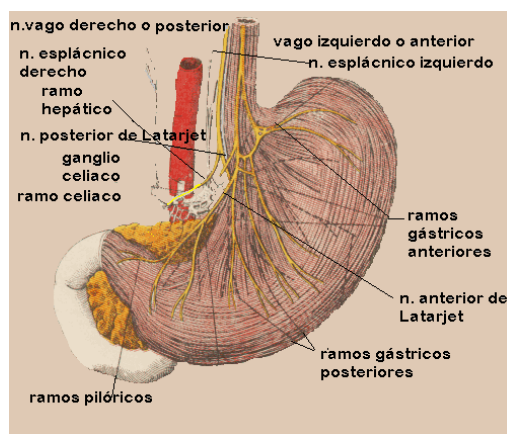
Figura 3: Vascularización del estómago. Imagen tomada de Atlas Netter de Anatomía Humana

El drenaje linfático del estómago discurre, por lo común, paralelo a la vasculatura. Existen, en esencia cuatro regiones ganglionares que desembocan en el grupo celíaco y en el conducto torácico. En la figura 4 se pueden observar las distintas estaciones ganglionares de drenaje linfático que se agrupan en 3 niveles: el nivel 1º corresponde a las estaciones ganglionares 1 al 6 (ganglios perigástricos), el nivel 2º representa estaciones del 7 al 11 (arteria hepática común, arteria esplénica, hilio esplénico, hepática propia) y el 3º nivel de la 12 a la 16 (paraaórticos, raíz del mesenterio).



*Figura 4: Estaciones ganglionares de diseminación del cáncer gástrico.*

La inervación del estómago procede del nervio vago, parasimpático y de los nervios simpáticos que acompañan a los vasos arteriales. Los ramos del nervio vago izquierdo se dirigen a la cara anterior y se dividen en una rama anterior, una rama hepática y el nervio anterior de Latarjet. Los ramos del nervio vago derecho se dirigen a la cara posterior y se dividen en rama gástrica posterior, rama celiaca y nervio posterior de Latarjet (fig. 5).



*Figura 5: Inervación del estómago*

### **3 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA**

El cáncer gástrico sigue siendo hoy en día uno de los cánceres más frecuentes con aproximadamente 870.000 nuevos casos y 650.000 muertes cada año<sup>4</sup>. Antes de la década de los 80' era la primera causa de mortalidad dentro de la patología tumoral. Durante los 80' el cáncer de pulmón le superó como causa de mortalidad<sup>5</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) el cáncer gástrico supone la 2ª causa de muerte por cáncer con un 10,4 %, frente al 17% que representa el cáncer de pulmón. Hoy por hoy, es el segundo más frecuente en el mundo<sup>4,6</sup>. Sin embargo, la incidencia mundial del cáncer gástrico ha ido disminuyendo en las últimas décadas. Esto ha sido posible gracias al reconocimiento de determinados factores de riesgo como el *H. pylori*, factores ambientales o de la dieta. Una hipótesis de esa disminución de incidencia es la universalización del uso de frigorífico para el mejor almacenamiento de los alimentos<sup>7</sup>. Esto ha reducido los procedimientos de “salado” de alimentos, previniendo la contaminación bacteriana y fúngica. La refrigeración también ha permitido mayor disponibilidad de productos frescos (vegetales) que son una fuente importante de antioxidantes para la prevención del cáncer.

La incidencia del cáncer gástrico varía con las diferentes regiones de la geográfica mundial. Aproximadamente el 60% de esta patología ocurre en países en desarrollo. La mayor incidencia sucede en países del este de Asia, la región de los Andes de América



del Sur y el este de Europa, mientras que la menor es en América del Norte y Norte de Europa. Se ha observado diferencias en incidencia y mortalidad entre el norte y el sur, presentando mayor mortalidad las regiones más septentrionales. Este gradiente es más marcado en el hemisferio norte<sup>8,9</sup> mientras que en el hemisferio sur, la mortalidad tiende a ser mayor en las zonas más meridionales<sup>10</sup>.

En España existen diferencias interregionales, con una incidencia mayor en la zona centro que en la mediterránea y en la capital<sup>11</sup>. El cáncer gástrico es raro antes de los 40 años. El pico de incidencia se sitúa en la 7ª década de la vida<sup>12</sup>, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Se ha observado un claro desplazamiento de la localización del cáncer gástrico, desde la porción distal del estómago hacia una zona más proximal, en los últimos decenios. La incidencia del adenocarcinoma del cardias no ha cesado de aumentar, mientras que ha disminuido la de otras localizaciones anatómicas. El mayor aumento se ha dado entre los varones blancos, posiblemente en relación con los antecedentes de tabaquismo<sup>13</sup>. El aumento de la incidencia del adenocarcinoma gástrico cardial en los países industrializados parece estrechamente relacionado con el aumento de la incidencia de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico y del esófago de Barrett<sup>14</sup>. Se ha observado un aumento de la prevalencia del reflujo gastroesofágico en un 4% anual. La causa de este incremento es difícil de precisar, y probablemente multifactorial: aumento de la longevidad y de la tasa de pacientes con obesidad mórbida, un mayor consumo de medicamentos que alteran la función esofágica. Todavía son necesarios estudios más amplios para determinar otros factores que intervengan en su desarrollo y de esta manera poder establecer si realmente el cáncer gástrico proximal es una entidad con diferente etiopatogenia y evolución, que el distal.

Para entender la etiopatogenia del cáncer gástrico hay que entender un modelo multifactorial en el que factores dietéticos que inciden en una mucosa gástrica crónicamente infectada desencadenen mutaciones genómicas en varios genes y distintos cromosomas para iniciar los cambios en el epitelio metaplásico, que se hace displásico, primer signo morfológico del adenocarcinoma. (fig. 6).

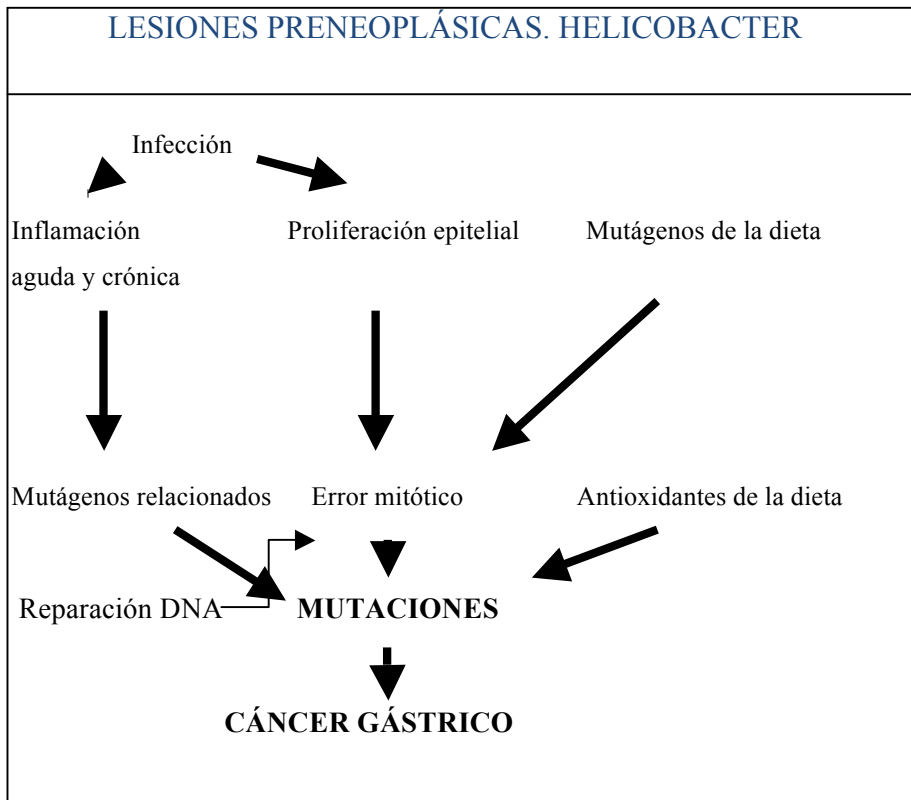


Figura 6. Lesiones preneoplásicas cáncer gástrico.

Existen varias lesiones y enfermedades que se han relacionado con una mayor predisposición para desarrollar cáncer gástrico. Algunas de estas enfermedades tienen una base genética y se relacionan con los tumores que aparecen en personas jóvenes, sin diferencias en cuanto al sexo, y en las zonas de baja incidencia. Por el contrario, los factores ambientales no genéticos tienen mayor relevancia en las zonas de frecuencia epidémica, donde los tumores aparecen a cualquier edad y son más habituales en los varones. Estas consideraciones generales se han de tener presentes si se decide alguna actitud intervencionista encaminada al diagnóstico precoz. En realidad la comprensión integral del cáncer gástrico implica la activación de unos desencadenantes moleculares genéticos sobre los que inciden de forma decisiva factores ambientales relativos a los hábitos y a las costumbres, al estilo de vida con peculiaridades en la alimentación e incluso a las etnias. Estudios comparativos entre Oriente y Occidente demuestran que existen diferencias entre la incidencia y la supervivencia, que sugiere que el origen étnico es un posible factor de riesgo<sup>12, 15</sup>.

### **3.1 FACTORES AMBIENTALES Y DIETA.**

El papel de los factores ambientales en la génesis del cáncer gástrico se estableció de forma fortuita y en la actualidad se encuentra totalmente aceptado. Factores socioculturales y algunas profesiones predisponen para desarrollar la enfermedad, aunque el mayor protagonismo se le atribuye a los componentes de la dieta y a los hábitos alimenticios. Los estudios sobre poblaciones que emigraron desde regiones epidémicas han demostrado una disminución del riesgo al cabo de dos o tres generaciones al haberse adaptado al régimen sociocultural del país de acogida<sup>16</sup>. En la dieta se pueden encontrar factores promotores, como salados y ahumados, que aportan hidrocarburos saturados (carcinógenos) y nitratos, que aumentan el contenido de nitritos gástricos, y factores protectores, vitamina C y antioxidantes, que median en la síntesis de NO gástrico y bloquean la transformación de los nitritos<sup>17</sup>.

#### *1. Dieta:*

1.1 *Compuestos nitrosos:* Una de las asociaciones más importantes que se han estudiado en relación con el cáncer gástrico ha sido la exposición a compuestos nitrosos (ion  $-\text{NO}$ )<sup>18</sup>. Dichos compuestos se generan tras el consumo de nitratos, que son componentes de alimentos como los vegetales, patatas y se usan como aditivos para la elaboración de quesos y carnes curadas. Estos nitratos se absorben en el estómago y se secretan en la saliva, son reducidos a nitritos por las bacterias de la boca. A su vez estos pueden reaccionar con aminas y aminoácidos formando compuestos nitrosos. Se han observado incremento de nitritos gástricos en pacientes con metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico<sup>19-21</sup>. El uso de fertilizantes con componentes nitrogenados<sup>22</sup> y el consumo de alimentos que contienen productos nitrogenados, como las conservas en escabeche, también se ha relacionado con el cáncer gástrico<sup>23</sup>. Las dietas pobres en vegetales, frutas, leche, vitamina A y con exceso de pescados secos y salados, alimentos muy condimentados, carnes rojas, entre otros también se han relacionado con un

incremento del cáncer gástrico en algún estudio epidemiológico<sup>24</sup>. Un metaanálisis estimó que el riesgo relativo de cáncer gástrico asociado con el consumo de 30 gramos de carnes elaboradas (salchicha, hot dog, salami, etc...) era de 1,15 (95% IC 1.04-1.27)<sup>25</sup>. Dietas pobres en cítricos han mostrado asociación con el cáncer gástrico<sup>26</sup>. Los cereales con fibra han demostrado tener un efecto protector en esta patología, sobre todo del tipo difuso<sup>27</sup>. La protección debida a los vegetales y frutas está relacionada con su contenido en vitamina C que reduce la formación de  $-NO$  en el estómago. En los primeros, la protección no es la misma si están cocinados o sin cocinar<sup>28</sup>.

1.2 *Ingesta de sal*: la ingesta de cantidades altas de sal daña la mucosa del estómago e incrementa la susceptibilidad de carcinogénesis en roedores<sup>29, 30</sup>. También se ha relacionado ésta con la ingesta de nitratos y el riesgo de cáncer gástrico en un estudio realizado por Joossens et al<sup>31</sup> que abarcaba individuos de 24 países.

2. *Tabaco*: Varios estudios han examinado la relación entre el tabaco y el cáncer gástrico. Tredaniel et al<sup>32</sup> demostraron en su meta-análisis que el riesgo con el consumo de tabaco estaba aumentado de 1.5 a 1.6 y era mayor en varones. Un estudio posterior encontró un riesgo similar, que disminuía después de 10 años de haber dejado el tabaco<sup>33</sup>. Aproximadamente el 18% de los casos de cáncer gástrico se atribuyen al tabaco. Barstad et al<sup>34</sup> en un estudio prospectivo demostraron que los fumadores, comparándose con los no fumadores, tenían aumento del riesgo de cáncer gástrico proximal (HR=2.9, 95% IC 1.7,4.7) y distal (HR=2.0, 95% IC 1.3,3.2)<sup>13</sup>.

3. *Alcohol*: No se ha demostrado una asociación consistente entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico. Un estudio europeo de Barstad et al sugiere que un consumo diario de 1 vaso de vino puede prevenir el desarrollo de cáncer gástrico<sup>34</sup>. Este estudio mostró una asociación significativa con un

riesgo relativo de 0,60 (IC 95% 0,39 hasta 0,93) por cada vaso de vino que se bebe por día. Esta asociación se mantuvo tras el ajuste por edad, género, nivel educativo, índice de masa corporal, consumo de tabaco. No se comprobó asociación entre la cerveza o licores y el cáncer gástrico.

4. *Estatus social y económico*: se ha observado que el riesgo de cáncer gástrico distal está incrementado dos veces en poblaciones de bajo nivel socioeconómico<sup>35</sup>. En cambio, Powell et al<sup>36</sup> observaron asociación entre el cáncer gástrico proximal y nivel socioeconómico elevado.

5. *Antecedentes de cirugía gástrica*: Se ha observado un riesgo incrementado de cáncer en los pacientes con cirugía gástrica previa, sobre todo tras 15-20 años después de la misma, incrementándose éste con el tiempo<sup>37</sup>. Se ha estimado que el riesgo relativo estaría en el rango 1.5-3.0, dependiendo del tipo de cirugía, duración del seguimiento, y localización geográfica<sup>38, 39</sup>. Billroth II conlleva mayor riesgo que Billroth I. Aunque la causa exacta del incremento de riesgo es desconocida, se piensa que puede estar relacionada con el reflujo alcalino biliar y pancreático (que es mayor en el Billroth II comparado con el I).

6. *Virus de Epstein-Barr*: El virus de Epstein-Barr (EBV) se asocia con un grupo de enfermedades, como el carcinoma nasofaríngeo. Este virus también se ha asociado al cáncer gástrico, presentando distintas características clínico-patológicas, como la prevalencia en varones, localización proximal, infiltración linfocítica, tipo difuso<sup>40-43</sup> y quizás un pronóstico más favorable<sup>40, 41, 44-46</sup>.

7. *Helicobacter pylori*: Existe actualmente evidencia de que la mayoría de los tumores del estómago se presentan en la evolución de una gastritis crónica. Un importante desarrollo en la epidemiología del cáncer gástrico ha sido el reconocer la asociación entre éste y la el desarrollo de gastritis por infección de

*Helicobacter pylori*<sup>47, 48</sup>. Más del 90% de las gastritis en todo el mundo se deben a la infección por *Helicobacter pylori*. La asociación de esta bacteria con la inmensa mayoría de los adenocarcinomas gástricos (con la excepción, quizás, del cáncer de células de anillo de sello, que puede ser una variedad aparte) tiene a su favor varios argumentos; el epidemiológico es indiscutible, pero también hay biológicos y experimentales. Las razones por las cuales sólo algunos individuos desarrollan adenocarcinoma en la infección por HP son especulativas, pero probablemente interviene algún agente colaborador de índole infecciosa o relacionado con la dieta que induce errores mitóticos en la mucosa displásica y en la metaplásica. El resto de las gastritis constituye una variedad de enfermedades comparativamente raras que incluyen las gastritis autoinmunes, linfocíticas, granulomatosas, por reflujo y químicas y otras gastritis infecciosas (parasitarias, citomegalovirus y sifilítica); su relevancia epidemiológica resulta marginal, pero son decisivas a título individual. Mención aparte merece una nueva clase de gastritis crónica limitada a la porción proximal del estómago (carditis), que se diagnostica en la actualidad con mayor frecuencia; independientemente de su etiología, es tentador relacionar esta entidad con el incremento de los cánceres de cardias observado durante las tres últimas décadas. La gastritis linfocítica crónica hipertrófica gigante conocida como “enfermedad de Ménétrier”, aunque extremadamente rara y de causa desconocida, se asocia a menudo con adenocarcinomas gástricos<sup>12, 39</sup>. La gastritis autoinmune crónica puede o no cursar con anemia perniciosa; quienes la presentan tienen también (20-40%) pólipos hiperplásicos que, si son mayores de 2 cm, con frecuencia cuentan con displasia y riesgo de adenocarcinoma. El cáncer gástrico tipo intestinal se cree que surge de la progresión de una gastritis atrófica a metaplasia, ésta a displasia y posteriormente carcinoma.

### **3.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE:**

Como en la mayoría de las patologías tumorales, la predisposición genética del individuo juega un papel importante en la génesis del cáncer gástrico. Existen, por tanto, una serie de factores predisponentes conocidos relacionados con la génesis del cáncer gástrico y otros que, con el avance de la genética, se están conociendo día a día a pasos agigantados.

1. *Grupo sanguíneo*: el papel de los factores genéticos fue sugerido tras el estudio del grupo sanguíneo y los causantes de gastritis crónica. Los pacientes con grupo sanguíneo A presentan un 20% más cáncer gástrico que el grupo O, B o AB<sup>49</sup>, estando particularmente asociado con el tipo difuso de cáncer gástrico<sup>50</sup>.
2. *Predisposición familiar*: Los estudios realizados por Palli<sup>51</sup> en Italia y por Zhao<sup>52</sup> en China, ambos en 1994 demostraron que podría existir predisposición genética al cáncer gástrico. Palli estudió 1016 pacientes con cáncer gástrico encontrando una asociación significativa historia de cáncer gástrico en un hermano o un padre (OR 2,6 y 1,7 respectivamente). Este riesgo fue mayor para los sujetos que tenían una madre afectada de un padre afectado (OR, 2,3 y 1,3) y mostró un aumento para los que tuviesen a los dos padres (OR: 3,0) o dos o más hermanos afectados con cáncer gástrico (OR: 8,5). Se ha observado que el riesgo familiar puede tener relación con el agrupamiento de infección por *Helicobacter Pylori* en un grupo de familiares<sup>53</sup>. Sin embargo, Brenner et al<sup>54</sup> propuso que la historia familiar de cáncer gástrico incrementaba el riesgo de esta enfermedad independientemente de la infección por *Helicobacter Pylori*. Bonney et al<sup>55</sup> encontró una predisposición genética para la gastritis crónica atrófica, un precursor del cáncer gástrico. También se ha relacionado el cáncer gástrico con ciertos síndromes (cáncer colorrectal sin poliposis, adenomatosis polipoidea familiar y síndrome de Peutz-Jeghers)<sup>56</sup>.

3. *Genética y cáncer gástrico tipo difuso*: Existen 2 variantes histológicas del adenocarcinoma gástrico<sup>57</sup>. La más frecuente, tipo intestinal, debe su nombre a la morfología similar a los adenocarcinomas del tracto intestinal. La menos frecuente, la tipo difuso, se caracteriza por ausencia de adherencias intercelulares, lo que impide que se formen estructuras glandulares. La secuencia de eventos moleculares que provocan un adenocarcinoma tipo intestinal no está descifrada de forma completa. En cambio, se conoce mucho más sobre la patogénesis molecular del tipo difuso, que muestra una mutación de la proteína de adhesión E-cadherina<sup>58-60</sup>. Guilford et al<sup>61</sup> fue el primero en identificar en Nueva Zelanda una mutación en el gen de la E-cadherina (CDH1) en una familia con cáncer gástrico difuso. Posteriormente Gayther et al<sup>62</sup> encontró esta mutación en familias europeas con cáncer gástrico difuso. Esto nos demuestra la E-cadherina como un importante gen supresor de tumores gástricos. Hoy en día hay publicaciones en todos los continentes relacionando cáncer gástrico tipo difuso hereditario con mutaciones del gen de la E-cadherina (CDH1)<sup>63-65</sup>. Esta alteración tiene un patrón autosómico dominante. El riesgo acumulado para cáncer gástrico ha sido estimado en 40-67% en hombres y 60-83% en mujeres<sup>64-66</sup>. Caldas et al<sup>67</sup> establecieron unos criterios de consenso para el diagnóstico de predisposición genética para el cáncer gástrico:

- 2 o más casos de cáncer gástrico difuso en familiares de 1º/ 2º grado.
- Uno menor de 50 años o 3 o más casos de cáncer gástrico difuso en 1º/2º grado de cualquier edad.

Por tanto, el riesgo de sufrir esta enfermedad en pacientes asintomáticos portadores de esta mutación E-cadherina que pertenecen a familias con los criterios previamente dichos es tan alto que algunos estudios como los de Blair et al<sup>63</sup> recomiendan la realización de una gastrectomía profiláctica para estos



pacientes. El mismo tratamiento es el que proponen Huntsman et al<sup>68</sup> y Chun<sup>69</sup>.

4. *Polimorfismos genéticos*: Ciertos polimorfismos se han asociado con el cáncer gástrico: La interleukina humana 1 beta ( IL-1B): es una molécula proinflamatoria e inhibidora de del ácido gástrico. Polimorfismos de la misma (portadores de IL-1B-511T) se han asociado con incremento de riesgo de cáncer gástrico<sup>70</sup>. A pesar de los grandes avances conseguidos en la secuenciación del genoma humano, la caracterización genética y la transformación fenotípica en los adenocarcinomas gástricos no ha obtenido avances sustanciales durante los últimos cinco años. Se han estudiado protooncogenes y oncogenes<sup>71-73</sup> (c-met, c-erb y familia ras<H, K, N>), genes supresores tumorales (APC, p-53, DDC y nm 23) y genes reparadores de DNA (MSH.2, MLH.1, PMS.1 y 2). El protooncogén c-met es el receptor del factor de crecimiento hepatocítico y se sobreexpresa, con frecuencia, en el cáncer de estómago<sup>74</sup>. Se han descrito inactivación de los genes supresores de tumores *p53* y *p16*, tanto en cánceres difusos como de tipo intestinal, mientras que las mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC) tienden a ser más comunes en los cánceres gástricos de tipo intestinal. El modelo oncogénico humano de etapas múltiples se ajusta a la realidad también en el adenocarcinoma gástrico. El final es la acumulación de cambios genéticos, al menos de cuatro a seis, que liberan a la célula de sus controles homeostáticos. El proceso se inicia con cambios inflamatorios que, cuando alcanzan una determinada cronicidad o gravedad, conducen a la atrofia de la mucosa gástrica, la cual da lugar a cambios hiperplásicos y metaplásicos, que son los precursores de la aparición de la displasia; entonces, en determinadas condiciones, se desencadena la cascada neoplásica. Este modelo resulta válido para la mayoría de los tumores malignos gástricos epiteliales, entre los que se incluyen los linfomas, los carcinoides y los adenocarcinomas, pero no es aplicable a los tumores del estroma.

5. *Úlcera gástrica*: Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer gástrico tienen historia de úlcera gástrica. Todas las úlceras gástricas deben tener un seguimiento hasta la completa cicatrización, debiendo resecarse las que no llegan a curarse totalmente<sup>75</sup>. La asociación entre úlcera gástrica benigna y cáncer gástrico probablemente muestra factores de riesgo comunes como el *Helicobacter Pylori*<sup>76-78</sup>. Hansson et al<sup>79</sup> realizaron un estudio con casi 60.000 pacientes que habían sido hospitalizados por úlcera gástrica o duodenal. El riesgo de cáncer gástrico estaba incrementado entre los pacientes con úlcera gástrica benigna (incidencia 1.8) (IC 95%; 1,6-2.0) y disminuido en aquellos con úlceras duodenales benignas (incidencia 0.6, IC 95%; 0,4-0,7). Un estudio japonés<sup>80</sup> con 1120 pacientes con úlcera péptica, a los que se les había erradicado el *Helicobacter Pylori*, fueron seguidos durante un período de 3.4 años. Take et al<sup>80</sup> encontraron que el cáncer gástrico se desarrolló sólo en los pacientes con úlcera gástrica pero no en los pacientes con úlceras duodenales. El mismo grupo demostró que en los pacientes con úlceras pépticas, el riesgo de cáncer gástrico estaba significativamente incrementado con la infección persistente de *Helicobacter Pylori*, atrofia de mucosa gástrica y la edad avanzada<sup>81</sup>.

6. *Anemia perniciosa*: La anemia perniciosa es un tipo de anemia megaloblástica. Se produce cuando el cuerpo no puede absorber apropiadamente la vitamina B12 del tubo digestivo. Esta vitamina es necesaria para el desarrollo apropiado de los glóbulos rojos. Para absorber la vitamina B12, el cuerpo usa una proteína especial, llamada factor intrínseco, secretado por células en el estómago. Cuando el estómago no produce suficiente factor intrínseco, el intestino no puede absorber la vitamina en forma apropiada. En muy raras ocasiones, los bebés y los niños nacen sin la capacidad de producir factor intrínseco suficiente o la capacidad para absorber la combinación de factor intrínseco y vitamina B12 en el intestino delgado. La anemia perniciosa que ocurre al nacer (congénita) es hereditaria. Se necesita un gen defectuoso de

cada padre para adquirirla. Las causas más comunes de anemia perniciosa abarcan:

- Debilitamiento del revestimiento del estómago (gastritis atrófica)
- El sistema inmunitario del cuerpo ataca las células que producen el factor intrínseco (autoinmunidad contra las células parietales gástricas) o al factor intrínseco en sí.

Esta enfermedad se encuentra asociada con un incremento del riesgo de cáncer gástrico tipo intestinal, según algunos estudios, hasta en el doble<sup>82</sup>. También se ha asociado con un incremento de riesgo de carcinoide gástrico.

### **3.3 INTERACCIÓN ENTRE FACTORES DEL HUESPED Y FACTORES AMBIENTALES.**

1. Se ha observado que el jugo gástrico de pacientes con positividad para *Helicobacter Pylori* tiene menor concentración de vitamina C, que los que son negativos para esta bacteria. Dicha concentración de vitamina C retorna a la normalidad tras la erradicación del *Helicobacter Pylori*<sup>83</sup>. La vitamina C tiene, por tanto un importante papel en la prevención del daño causado por *Helicobacter Pylori*, a través de su efecto antioxidante.
2. Se piensa que los beta-carotenos y el ácido ascórbico interfieren en la progresión del cáncer a través de efectos antioxidantes, siendo, por tanto, factores protectores<sup>19</sup>.

## **4 DIAGNÓSTICO:**

### **4.1 SCREENING:**

El objetivo del screening es la detección y diagnóstico del cáncer gástrico en un estadio precoz y potencialmente curable<sup>84</sup>. Este screening se recomienda en regiones con gran incidencia, como Japón y China. Debido a esto, en estas regiones el 50-80% de los casos se detectan como cáncer gástrico precoz. En EEUU y en Europa hay programas formales de screening, únicamente la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva, que recomienda la vigilancia endoscópica cada 1 o 2 años de aquellos individuos con alto riesgo ( historia de adenoma gástrico, Poliposis Adenomatosa Familiar, HNCC, Síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de Menetrier)<sup>85</sup>.

La relación coste-eficacia del cribado del cáncer gástrico depende principalmente de la incidencia de cáncer gástrico y el coste de la endoscopia de cribado. Un análisis de costo-efectividad encontró que en un grupo de alto riesgo de los hombres de China de edades entre 50 a 70 (en los que la incidencia de la edad estándar del cáncer gástrico es de 25,9 por 100.000 habitantes), la selección fue muy costo-efectiva (\$ 28.836 por año de vida salvado)<sup>86</sup>. Por el contrario, evitar una muerte por cáncer gástrico en hombres en los Estados Unidos costaría aproximadamente 247.600 dólares (suponiendo una incidencia de cáncer gástrico de <10 por 100.000 habitantes).

La detección del cáncer gástrico no se recomienda fuera de unos pocos países con una alta incidencia del cáncer gástrico que ya han aplicado programas de screening. La erradicación de *H. pylori* tiene el potencial para reducir la incidencia del cáncer gástrico, pero el medio ideal para aplicar programa de detección y los entornos en los que sería conveniente, siguen sin estar claros.

En las poblaciones con una carga incidencia de cáncer gástrico, la decisión de recomendar un programa de cribado debe hacerse sobre una base individual del paciente endoscopia periódica superior (posiblemente con técnicas especializadas como

romoendoscopia o magnificación endoscópica) se puede ofrecer a los pacientes que son considerados de mayor riesgo aunque los beneficios y riesgos de este enfoque son claras.

#### 4.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El cáncer gástrico no produce síntomas específicos en estadios precoces de la enfermedad.

Más de la mitad de los pacientes pueden presentar algún tipo de clínica inespecífica. Esto complica y retrasa en gran medida el diagnóstico de la misma. El 80-90% de los pacientes con cáncer gástrico presentan enfermedad localmente avanzada lo que provoca bajos índices de reseccabilidad<sup>84</sup>.

Los síntomas y signos clínicos más frecuentes se exponen en la siguiente tabla:

*Tabla 1: Síntomas y signos clínicos más frecuentes en cáncer gástrico.*

<i>SINTOMAS</i>	<i>MÁS FRECUENTES</i>	<i>SIGNOS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES</i>
<i>Dispepsia</i> <sup>12</sup>	> de la mitad de los pacientes	<b>Masa abdominal palpable</b>
<i>Pérdida de peso</i>	60%	<b>Caquexia</b>
<i>Dolor abdominal</i>	40%. Tiende a ser epigástrico, vago y moderado, posteriormente más constante y más fuerte	<b>Obstrucción intestinal</b>
<i>Disfagia</i>	46%. Frecuente en pacientes con cánceres en estómago proximal o la unión esófago-gástrica.	<b>Ascitis</b>
<i>Nauseas y vómitos</i>	Tumores voluminosos que provocan distensión gástrica <sup>12</sup> . Linitis plástica	<b>Hepatomegalia</b>
<i>Hemorragia digestiva</i>	20% de los casos. Tumores ulcerados, leiomioma/sarcoma	<b>Edema de extremidad inferior</b> <sup>12, 87</sup>

La exploración física del cáncer gástrico precoz suele darnos poca información. La presencia de **masa abdominal palpable** es el signo físico más frecuente y generalmente indica enfermedad en estadio avanzado <sup>75</sup>.

La presencia de **ictericia o fallo hepático** se observa en estados preterminales de enfermedad metastásica <sup>88</sup>. Cuando existe siembra peritoneal se puede detectar con examen rectal <sup>89</sup> (**signo de Blumer**). La existencia de metástasis se puede manifestar por la presencia de un nódulo supraclavicular (**nódulo de Virchow**) <sup>90</sup> o periumbilical (**nódulo de la hermana María José**) <sup>12, 89</sup> o ovárico (**Tumor de Krukenberg**) <sup>91</sup>. El hígado es el órgano más frecuente en la diseminación hematógena, siendo el peritoneo el más frecuente de diseminación local. Otras localizaciones son ovario, sistema nervioso central, hueso, pulmón y partes blandas.

Otras manifestaciones que se han relacionado con el cáncer gástrico como la **queratosis seborreica** (signo de Leser-Trelat) <sup>92</sup>, **acantosis nigricans** (manchas oscuras y violáceas en la piel) <sup>93</sup>, **anemia hemolítica microangiopática**, **nefropatía membranosa** <sup>94</sup>, estados de hipercoagulabilidad (**Síndrome de Trousseau**) <sup>95</sup>. La **poliarteritis nodosa** ha sido observada como manifestación clínica de cáncer gástrico precoz <sup>96</sup>. Ninguno de estos hallazgos son específicos para esta patología.

### **4.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.**

Existen una serie de pruebas que sirven tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para conocer la extensión de la enfermedad.

#### **4.3.1 GASTROSCOPIA**

La **endoscopia digestiva** es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de pacientes con sospecha de cáncer gástrico <sup>97</sup>. La endoscopia permite

localizar la lesión tumoral, ver la extensión sobre la mucosa gástrica y biopsiar dicha lesión<sup>98</sup>. Una sola biopsia posee un 70% de sensibilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico, mientras que realizando 7 biopsias de una úlcera sospechosa la sensibilidad aumenta hasta un 98%<sup>99, 100</sup>. Cualquier lesión sospechosa requiere biopsia, cada vez es más importante tomar biopsias de las lesiones ulcerosas gástricas de aspecto benigno ya que el diagnóstico del cáncer gástrico precoz ofrece mejores oportunidades de tratamiento quirúrgico y supervivencia a largo plazo.

El diagnóstico de la “linitis plástica” puede ser difícil con la endoscopia debido a que estos tumores tienden a infiltrar la submucosa y la muscular propia pudiendo tener biopsias de la superficie de la mucosa negativas. La obtención de células por cepillado se ha demostrado que incrementa la sensibilidad de las biopsias simples<sup>101</sup>, pero la medida en que aumenta el rendimiento diagnóstico cuando se obtienen siete biopsias sigue siendo desconocida. Por lo tanto, si bien está claro que un endoscopista experimentado que realice al menos siete biopsias, es improbable que pierda un cáncer gástrico precoz, la cuestión de si es rentable repetir la endoscopia para todas las úlceras gástricas debe ser determinada. Hasta ese momento, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda seguimiento con endoscopia 8 a 12 semanas después de la endoscopia inicial y el inicio del tratamiento para verificar la cicatrización, con biopsias repetidas realizadas en cualquier úlcera restante.

Se puede ir un paso más adelante y combinar las técnicas endoscópicas con las radiológicas dando lugar a la ecografía endoscópica. Dicha técnica puede ser útil para obtener información sobre la profundidad del tumor así como la extensión a los ganglios linfáticos perigastricos. Willis et al<sup>102</sup> sugieren que la ecografía endoscópica es la mejor técnica diagnóstica para el estadiaje preoperatorio del cáncer gástrico y para determinar la resecabilidad del tumor. Karpeh et al<sup>97</sup> sugieren que la combinación de la eco endoscópica y el estadiaje por abordaje laparoscópico facilita la selección de los pacientes aportando información sobre la profundidad del tumor y su extensión a los ganglios linfáticos perigastricos. Sin embargo, son cautos y afirman que la eco endoscópica es menos precisa (50-87%) para el estadiaje linfático.

### **4.3.2 ESTUDIO BARITADO.**

El estudio baritado esofagogastroduodenal es una técnica que consiste en la introducción de un preparación con bario en el estómago. Dicha técnica tiene un elevado índice de positividad, alrededor del 95%, incluidos los cánceres precoces; en los avanzados se dan multitud de signos radiológicos que habitualmente resultan concluyentes y que además informan sobre tamaño, localización, multiplicidad y proyección extragástrica. Sin embargo, en los estudios con bario, los falsos negativos pueden ocurrir en hasta el 50 por ciento de los casos <sup>103</sup>. Esto es un problema particularmente importante en el cáncer gástrico precoz, donde la sensibilidad del estudio baritado puede ser sólo del 14% <sup>104</sup>. Se entiende, por tanto, que sea incluso la gastroscopia la prueba inicial que se prefiera para los pacientes con sospecha de cáncer gástrico. El escenario en el que un estudio de bario puede ser superior a la endoscopia digestiva alta es en los pacientes con linitis plástica. La disminución de la distensibilidad, la rigidez del estómago es más evidente en el estudio radiográfico baritado, y el aspecto endoscópico puede ser relativamente normal. Halvorsen et al <sup>105</sup> sugieren que, aunque la endoscopia es cada vez más el método de elección, los dos métodos son complementarios y tienen eficacia diagnóstica equivalente.

### **4.3.3 TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (T.C.)**

El TC helicoidal con doble contraste constituye una exploración imprescindible y es la técnica que más se usa para el estadiaje del cáncer gástrico <sup>105</sup>. El TC puede diagnosticar metástasis hepáticas, suprarrenales, ascitis, depósitos en la pelvis y adenopatías a nivel regional y a distancia. Kuntz et al <sup>100</sup> sugieren que la TC tiene una sensibilidad del 88% en la detección del tumor.

Kim et al <sup>106</sup> demostraron que las metástasis peritoneales y hematógenas menores de 5 mm con frecuencia no se detectan por la TC, aunque se utilicen técnicas modernas TC. Entre un 20 a un 30 por ciento de los pacientes con una TC negativa, se encuentra



enfermedad intraperitoneal en la estadificación laparoscópica o en la exploración directa quirúrgica<sup>107-109</sup>.

Otra limitación de la TC es su incapacidad para evaluar con precisión la profundidad de la invasión del tumor primario (en particular con los tumores pequeños) y la presencia de afectación ganglionar. TC evalúa con precisión el estadio T del tumor primario en sólo 50 ó 70 por ciento de los casos<sup>110-115</sup>.

El tamaño de los ganglios linfáticos también influye en la sensibilidad de la TC para la detección de metástasis ganglionares regionales. Ésta es limitada con nódulos linfáticos menores de 0,8 cm<sup>112, 115</sup>. Varias series de pacientes que se sometieron a TC de estadificación, tanto de cáncer gástrico como de cáncer de unión esófago-gástrica, demostraron una sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares desde 65% a 97%, y 49% a 90% por ciento, respectivamente<sup>116-120</sup>.

#### **4.3.4 ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA.**

La ecografía endoscópica (USE) se cree que el método no quirúrgico más fiable para evaluar la profundidad de la invasión del cáncer gástrico precoz (T1)<sup>121</sup>. La precisión de la USE para la diferenciación de los estadios del tumor (T1 a T4) varía desde 77-93%<sup>122-124</sup> con la experiencia del operador influyendo de forma importante en esos porcentajes.

En estudios comparativos, la ecoendoscopia ofrece por lo general una predicción más exacta de T que el TC<sup>102, 125</sup>, aunque nuevas técnicas de tomografía computarizada (como el TC multicorte) y la RM pueden lograr resultados similares en términos de exactitud diagnóstica en T<sup>120, 126, 127</sup>. Por el contrario, la exactitud en la estadificación ganglionar, la N, (65-90%) es ligeramente mayor con la USE en comparación con la TC<sup>102, 122, 123</sup>.

La ecografía endoscópica es un procedimiento relativamente de bajo riesgo, aunque es más invasiva que la TC. No está claro que la USE deba ser introducida en la evaluación preoperatoria de todos los pacientes con cáncer gástrico. El uso rutinario de la EUS puede, a veces, variar la terapéutica, con mayor frecuencia debido al hallazgo de metástasis a distancia (por ejemplo, lesiones hepáticas, ascitis)<sup>128</sup>. Sin embargo, debido al limitado campo de visión con la ecoendoscopia, la utilidad del mismo como una ventana de la enfermedad metastásica es cuestionable.

Sin embargo, incluso los pacientes con tumores avanzados pueden ser candidatos para la cirugía, especialmente si la tiene en cuenta una resección paliativa. La USE no es recomendada como prueba en el preoperatorio del cáncer gástrico según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>129</sup>.

#### **4.3.5 TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN POSITRONES (P.E.T).**

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET), en la estadificación preoperatoria del adenocarcinoma gástrico, está evolucionando. Desde el punto de vista de la estadificación loco-regional, la integración PET / CT puede ser útil para confirmar la afectación ganglionar detectada por un TC<sup>130</sup>. Por otra parte, un PET negativo no es útil ya que incluso los tumores grandes pueden ser un falsos negativos si las células tumorales tienen una actividad metabólica muy baja. Además, la mayoría de los cánceres gástricos de tipo difuso (carcinomas en anillo de sello) no captan la 18-fluorodeoxiglucosa del PET<sup>131-134</sup>.

El principal beneficio de la PET es que es más sensible que el TC para la detección de metástasis a distancia<sup>134-136</sup>. Un dato importante es que la sensibilidad de la PET para la carcinomatosis peritoneal es sólo aproximadamente el 50 por ciento<sup>137</sup>. Esto podría plantear la duda entre esta prueba y la laparoscopia como pruebas de estadificación del cáncer gástrico. Algo que veremos en los siguientes apartados.

#### **4.3.6 MARCADORES TUMORALES.**

Los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno CA 125 (CA 125), CA 19 9 y CA 72 4 puede estar elevados en pacientes con cáncer gástrico<sup>138-140</sup>. Sin embargo, las bajas tasas de sensibilidad y especificidad impiden el uso de cualquiera de estos marcadores serológicos como los métodos diagnósticos para el cáncer gástrico. Del mismo modo, en muchos<sup>141, 142</sup> pero no todos los estudios<sup>143</sup> las elevaciones preoperatoria en los marcadores tumorales en suero son un indicador independiente de pronóstico adverso. Sin embargo, no se puede llegar a la conclusión de que los resultados serológicos deben utilizarse para excluir a un paciente. Dentro de las recomendaciones para la evaluación preoperatoria y estadificación del cáncer gástrico de la NCCN no se incluye la determinación de un marcador tumoral<sup>129</sup>.

#### **4.3.7 ESTADIFICACIÓN POR LAPAROSCOPIA.**

La laparoscopia, siendo más invasiva que la TC o la USE, tiene la ventaja de visualizar directamente la superficie del hígado, el peritoneo y los ganglios linfáticos locales. Entre el 20 y el 30 por ciento de los pacientes que tienen enfermedad que está más allá de la etapa T1 en la USE se encontró que a pesar de tener metástasis peritoneales presentan TC negativa<sup>109, 144</sup>.

Como se señaló anteriormente, la sensibilidad de los exámenes de PET para la detección de la carcinomatosis peritoneal es de sólo alrededor del 50%. Otra ventaja de la laparoscopia es la oportunidad de realizar la citología peritoneal en pacientes que no tienen ninguna evidencia visible de la propagación peritoneal. En la mayoría de las series se trata de un signo de mal pronóstico, incluso en ausencia de diseminación peritoneal macroscópica, y predice una recaída temprana peritoneal<sup>145</sup>. La mayoría de los pacientes que tienen enfermedad peritoneal en laparoscopia no requiere laparotomía ni resección. Sin embargo, en algunas instituciones, la citología peritoneal positiva en ausencia de otra evidencia de enfermedad intraabdominal es una indicación para la terapia neoadyuvante.

Algunos expertos sugieren restringir la laparoscopia a pacientes con estadio T3 / 4 en la ecografía endoscópica, ya que son los que más riesgo tienen de presentar enfermedad peritoneal diseminada <sup>109</sup>. Las guías clínicas de la NCCN sólo sugieren que la laparoscopia debe ser considerada para los pacientes que parecen tener la enfermedad locorregional (no estadio IV, o Tis estadio T1a) después de la estadificación radiográfica convencional y EUS. Sin embargo, a veces puede ser difícil diferenciar las lesiones T2 y T3 en la USE.

#### **4.4 ESTADIAJE**

Existen dos sistemas de clasificación que se utilizan actualmente para el cáncer gástrico. La más elaborada, la clasificación japonesa, se basa en la localización anatómica refinados, particularmente de las estaciones de los ganglios linfáticos <sup>146</sup>. El otro sistema de estadificación, usado más ampliamente, está desarrollado conjuntamente por el Comité Estadounidense Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Es la clasificación más utilizada en el hemisferio occidental y ahora también en los países asiáticos.

El esquema de la AJCC / UICC se basa en tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M) <sup>147</sup>. El estadio T depende de la profundidad de la invasión tumoral y no el tamaño (fig.7).

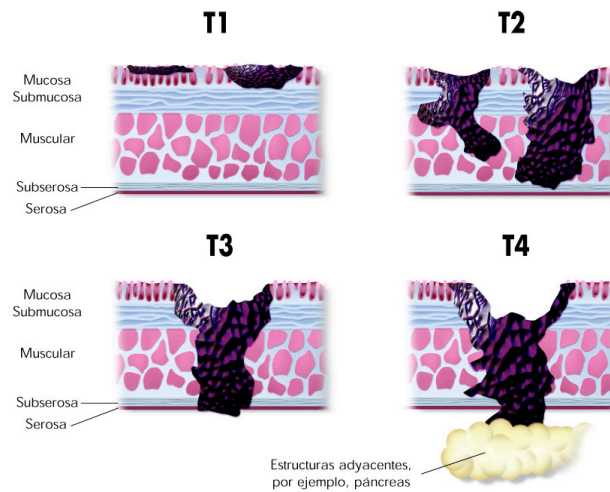


Figura 7: Clasificación de los tumores gástricos según la invasión de la pared. Tomada de Atlas TNM para la clasificación de tumores malignos: [www.seom.org](http://www.seom.org)

La N se basa en el número de ganglios positivos (fig. 8), situados a lo largo de la curvatura mayor (mayor curvatura, gastroduodenal, gastroepiploica, antro pre-pilórico, y pancreaticoduodenal), curvatura menor (curvatura menor, epiplón menor, gástrica izquierda, gastroesofágica, hepática común, celíacos y hepatoduodenal) páncreas y el área esplénica (peripancreáticos, esplénicos). La participación de otros grupos ganglionares intraabdominales (es decir, hepatoduodenal, retropancreático, portal, mesentéricos y paraaórticos) se clasifica como metástasis a distancia.

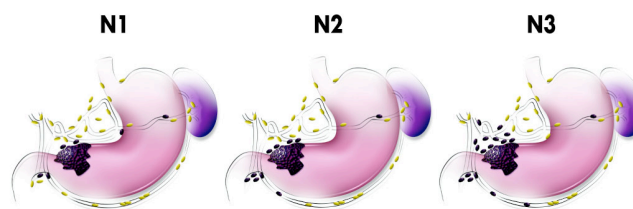


Figura 8: “N” en el cáncer gástrico según la afectación ganglionar. Tomada de Atlas TNM para la clasificación de tumores malignos: [www.seom.org](http://www.seom.org)

Figura 8: continuación

**NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.  
**NO:** No se demuestran metástasis ganglionares regionales.  
**N1:** Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales.  
**N2:** Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.  
**N3:** Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales.

La edición 2010 contiene numerosos cambios respecto a la clasificación de 2002, incluyendo las siguientes:

- La categoría T se modificó para corresponder a las categorías T, de esófago y de colon, se basa en el grado de invasión de la pared gástrica por el tumor.
- La categoría N se ha modificado: N1= 1 a 2 gánglios positivos (comparado con 1 a 6 en la edición de 2002), N2 = 3-6 ganglios positivos (comparado con el 7 a 15 en 2002), y N3 =  $\geq 7$  ganglios positivos (comparado con  $> 15$  en 2002).
- Citología peritoneal positiva es clasificado como M1 enfermedad.
- Se ha modificado la agrupación por estadios.

En el presente trabajo se ha utilizado la clasificación vigente durante la realización del mismo, la de 2002, que es la siguiente. La T se refiere al grado de infiltración del tumor en la pared. La N se refiere al número de adenopatías infiltradas y la M define la presencia o no de metástasis, como se observa en la tabla 2.

Tabla 2: Clasificación TNM según la AJCC / UICC.

<b>T = Tumor primario</b>			
<b>Tx</b>			
<b>T0</b>	No evidencia tumor primario		
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ		
<b>T1</b>	Invade lamina propia/ submucosa		
<b>T2</b>	Invade muscular propia/subserosa		
<b>T3</b>	Infiltra serosa		
<b>T4</b>	Infiltra estructuras adyacentes		
<b>N= Ganglios linfáticos</b>			
<b>Nx</b>			
<b>N0</b>	No invasión ganglios linfáticos		
<b>N1</b>	Invasión de 1-6 ganglios		
<b>N2</b>	Invasión de 7-15 ganglios		
<b>N3</b>	Invasión >15 ganglios		
<b>M=Metástasis</b>			
<b>Mx</b>			
<b>M0</b>	No metástasis		
<b>M1</b>	Metástasis a distancia		
<b>ESTADIO</b>			
<b>Estadio 0</b>	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio IA</b>	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio IB</b>	<i>T1</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio II</b>	<i>T1</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio IIIA</b>	<i>T2</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio IIIB</b>	<i>T3</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T4</i>	<i>N1,N2,N3</i>	<i>M0</i>
<b>Estadio IV</b>	<i>T1,T2,T3</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>

El propósito de la evaluación preoperatoria consiste en estratificar inicialmente a los

pacientes en dos grupos clínicos: los que tienen enfermedad locorregional (estadio I a III, tabla 2) y aquellos con enfermedad sistémica (estadio IV).

Los pacientes que parecen tener la enfermedad localizada, estadio I a III, después de las pruebas preoperatorias son potencialmente curables y deben ser referidos para grupos multidisciplinares para identificar la mejor estrategia de tratamiento. Los pacientes que tienen tumores T1 a T3, N1 o N2 considerados operables y resecables deberían ser referidos para cirugía inicial.

Los pacientes con enfermedad avanzada, estadio IV, deberían ser enviados a terapia paliativa en función de sus síntomas y el estado funcional. Múltiples estudios demuestran la supervivencia más larga y mejor calidad de vida con el tratamiento sistémico<sup>148-150</sup>.

## **5 TRATAMIENTO:**

Actualmente, la cirugía es la única alternativa terapéutica que ofrece posibilidades de curación del carcinoma gástrico<sup>151</sup>. Esto se observa en algunos estudios, donde la resección que conlleva la extirpación tumoral completa macroscópica y microscópica se comporta como un factor pronóstico favorable independiente<sup>152</sup>.

La indicación quirúrgica ante un tumor de estómago depende de varios factores. La resección gástrica actúa, en un primer tiempo, sobre la extensión del tumor. La forma histológica (tipo de Lauren) y el aspecto macroscópico se tienen en cuenta para tomar una decisión terapéutica. En las formas histológicas de cáncer diferenciado (tipo intestinal), la resección del tumor debe hacerse con un margen de seguridad de 5 cm. En cambio, en las formas indiferenciadas (tipo difuso) se recomienda respetar un margen mayor, lo que en la práctica lleva a realizar una gastrectomía total en la mayoría de los casos. En las formas de cáncer superficial, sin invasión de la submucosa (el *early gastric cancer*), se recomienda respetar un margen de seguridad aún menor, de 2 cm.

En caso de invasión de un órgano adyacente al estómago (páncreas, colon transversal, mesocolon, bazo, hígado) es posible considerar, en el mismo tiempo quirúrgico, la

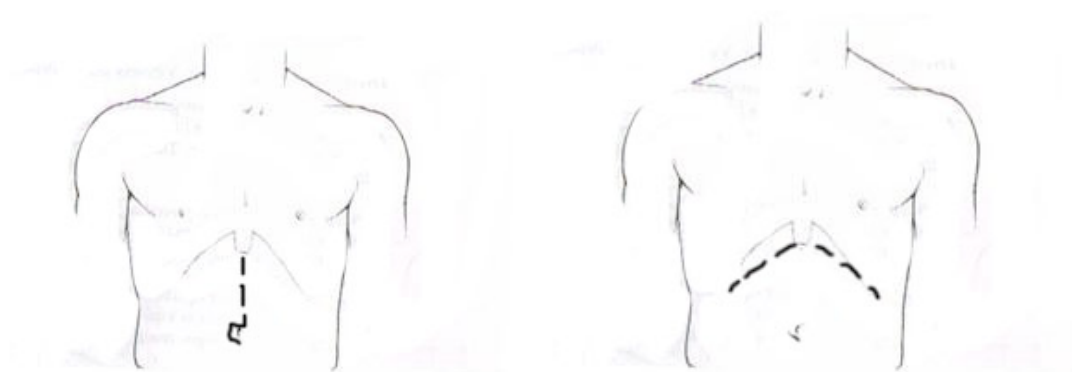


resección del órgano invadido, junto con la gastrectomía. Este tipo de resección mayor combinada sólo está justificada si no existen metástasis asociadas: la supervivencia de los pacientes que presentan tumores T4/M0 puede alcanzar el 43% <sup>153</sup>.

Existen varias técnicas quirúrgicas aceptadas para el tratamiento del carcinoma gástrico siendo las dos más importantes la gastrectomía total y la gastrectomía subtotal.

Para pacientes con tumores localizados distalmente, la gastrectomía subtotal con resección ganglionar parece ser el tratamiento adecuado <sup>88</sup>. Los límites de resección no están definidos por las referencias anatómicas, sino por el margen de seguridad necesario para realizar una gastrectomía curativa (R0).

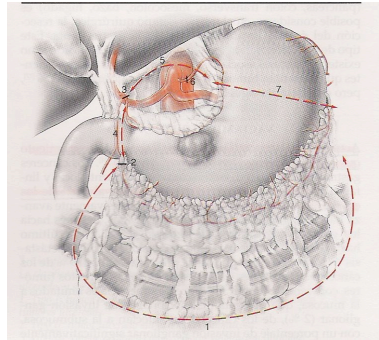
La colocación del paciente es en decúbito supino. El abordaje más frecuente es la laparotomía media, que permite exponer mejor el cardias y extenderse hacia abajo en caso de necesidad. Otra opción es una amplia incisión subcostal bilateral ampliada a la izquierda (fig 9).



*Figura 9: Incisión de abordaje en el cáncer gástrico.*

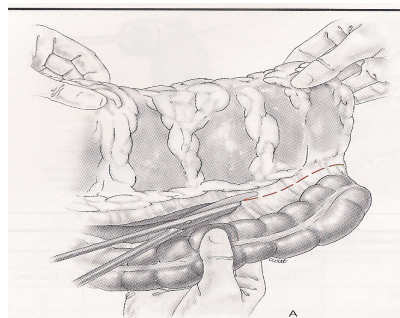
Un estudio randomizado que comparó la gastrectomía total y la subtotal demostró mayores índices de morbilidad y mortalidad después de gastrectomía total, sin diferencias en cuanto a la supervivencia <sup>154</sup>. Para pacientes con lesiones proximales, grandes lesiones de localizadas en el cuerpo o enfermedad que ocupa todo el estómago,

la gastrectomía total es la técnica de elección. Se debe respetar un margen libre de tumor de 6 cm o superior para el tipo difuso<sup>155-157</sup>. La realización de esplenectomía de rutina para tumores que no invaden el bazo se ha asociado a un índice mayor de complicaciones y no ha aportado beneficios claros<sup>158</sup>. En el siguiente esquema se pueden ver los pasos a realizar básicos en la gastrectomía.



*Figura 10: Esquema pasos a seguir en la cirugía del cáncer gástrico.*

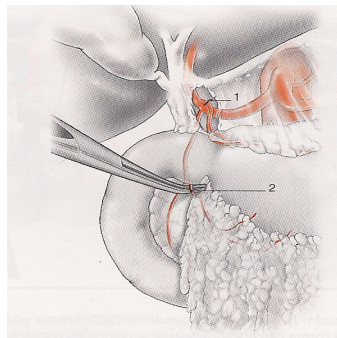
El primero de los pasos en la cirugía gástrica consiste en el descolgamiento coloepiploico, que se realiza de derecha a izquierda como se puede observar en la siguiente figura. Mediante esta maniobra accedemos a la transcavidad de los epiplones hasta alcanzar la cara posterior del estómago.



*Figura 11: Descolgamiento coloepiploico.*

La referencia inicial está constituida por los elementos del pedículo venoso cólico superior derecho, que se siguen hasta su unión con la vena gástrica, formando el tronco gastrocólico.

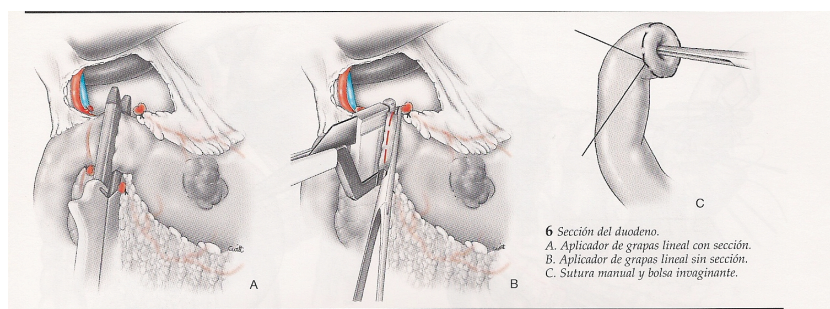
Se realiza la ligadura de la vena gastroepiploica derecha a nivel de su entrada en el tronco gastrocólico. Posteriormente se disecciona y se liga la arteria gastroepiploica derecha extrayendo junto con la pieza operatoria el tejido celular que rodea la arteria.



*Figura 12: Ligadura de la arteria gastroepiploica derecha.*

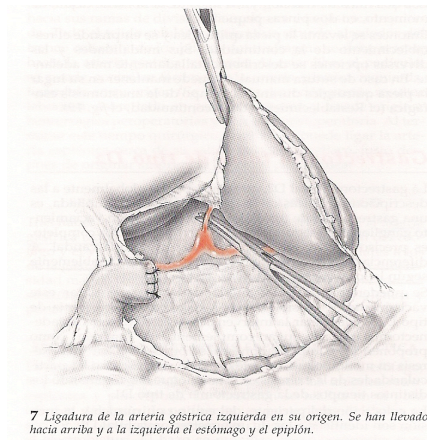
El siguiente paso es la disección y ligadura de la arteria gástrica derecha, o arteria pilórica, que debe ligarse en su origen, extrayendo el tejido celulo-graso que la rodea.

El cuarto tiempo consiste en la sección del duodeno, 1 cm por debajo del píloro. Se realiza generalmente con sutura mecánica, pudiendo reforzarse con una sutura manual continua como puede apreciarse en la figura 13.



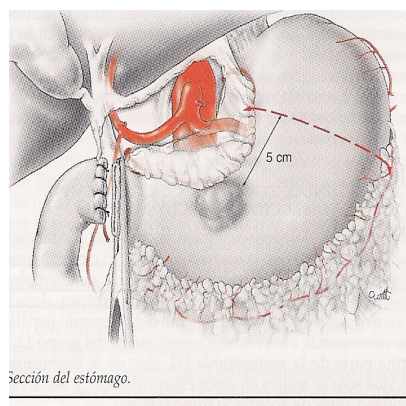
*Figura 13: Sección mecánica y manual del duodeno.*

Posteriormente se seccionan y se ligan los vasos gástricos izquierdos (fig. 14).



*Figura 14: Ligadura de arteria gástrica izquierda.*

Tras la disección completa del estómago, éste puede ser seccionado (fig. 15). La zona de sección depende de la localización del tumor y del margen necesario según el tipo de cáncer, como ya se comentó previamente.



*Figura 15: Sección estómago y extirpación del tumor*

Hay que añadirle además la resección de los ganglios linfáticos para el estadiaje del tumor; es preciso, por tanto realizar una linfadenectomía. La linfadenectomía se nombra con las siglas D1, D2, D3 según los grupos ganglionares que se extirpen, según se observa en la tabla 3.

Tabla 3: Clasificación Japonesa para la linfadenectomía<sup>159</sup>.

<b>Grupos Linfáticos</b>	<b>Localización anatómica</b>	<b>Categoría</b>
<b>Grupo 1</b>	Perigastricos, curvatura mayor y menor, infrapilóricos.	D1
<b>Grupo 2</b>	Perigastricos, arteria hepática común, arteria esplénica, hilio esplénico, hepática propia.	D2
<b>Grupo 3</b>	Ganglios linfáticos paraaórticos, raíz del mesenterio, diafragmáticos, hepatoduodenal	D3

En los tumores gástricos proximales pueden estar infiltradas estructuras vecinas como por ejemplo el diafragma o los pilares y pudiendo realizarse resección en bloque de estas estructuras. Lo mismo sucede con la infiltración del peritoneo y la pared anterior del abdomen; incluirlo en la resección es una cirugía adecuada para el tratamiento de los tumores T4.

El hígado se puede englobar por contigüidad en tumores de la curvatura menor, situación diferente de la metástasis hematógena; tampoco hay inconveniente en resecar la zona invadida, que suele ser el borde anterior del segmento 3 o el segmento 2.

La afectación del colon transversal y del mesocolon en ocasiones hace aconsejable la práctica de una colectomía segmentaria con la gastrectomía.

La infiltración pancreática resulta más grave. En los tumores proximales y del tercio medio, el cuerpo y la cola del páncreas pueden extirparse si están invadidos sabiendo que representa un factor de gravedad añadido que aumenta la morbilidad postoperatoria. La infiltración de la cabeza en los tumores antrales no es muy frecuente y hay que discernir con confirmación anatomopatológica si se trata de una verdadera invasión

tumoral o de una reacción inflamatoria crónica peritumoral que no es rara: en la verdadera invasión por tumor la mayoría de los cirujanos considera que el tumor resulta irresecable y realiza alguna operación paliativa; también hay casos documentados de duodenopancreatectomía, que se ha efectuado de forma sistemática en algunos centros japoneses.

Las metástasis hepáticas metacrónicas del cáncer gástrico tienen mucho peor pronóstico que las del cáncer colorrectal. Cuando se diagnostican, por su número y tamaño es habitual que se consideren inoperables. Además resulta habitual que estén asociadas a una recidiva local, lo que limita más las posibilidades de operabilidad.

Las metástasis hepáticas sincrónicas se suelen presentar en tumores T3-T4 con invasión de la serosa y el pronóstico es muy pobre, por lo cual resulta común no tratarlas; por otra parte, muchos de estos casos son irresecables. Evidentemente se trata de situaciones no habituales que precisan más que otras la individualización del caso.

En una cirugía que persigue una finalidad curativa es importante atender y considerar la calidad de vida del postoperatorio, pues se ha intentado que la supervivencia resulte prolongada.

En las gastrectomías subtotales la calidad de vida es bastante aceptable con el pequeño remanente gástrico y no hay que considerar alternativas más complejas. La discusión se concentra en qué tipo de reconstrucción es mejor, si una gastroduodenostomía o las gastroyeyunostomías. Una primera respuesta sería que la morbilidad postoperatoria, las fístulas y los abscesos por dehiscencias resultan el doble en el Billroth I (2-4%) que en el Billroth II (<1%).

Un tema controvertido es el de la linfadenectomía ampliada versus estándar.

Un concepto básico en Oriente, especialmente de los cirujanos japoneses, es que la afectación ganglionar en el cáncer de estómago, en ausencia de metástasis distantes,

constituye una enfermedad todavía localizada y, por lo tanto, susceptible de tratamiento quirúrgico erradicador, aunque esto suponga una actitud quirúrgica aparentemente agresiva. Estudios retrospectivos realizados en Japón con la participación de más de 10000 pacientes, sugieren que la linfadenectomía ampliada (LND) combinada con gastrectomía prolonga la supervivencia comparada con una linfadenectomía limitada o estándar (LND) <sup>160-162</sup>.

En Occidente son mayoría quienes piensan que un tumor maligno con ganglios positivos es la expresión local de una enfermedad ya diseminada y sistémica con escasa probabilidades de ser erradicada con los métodos disponibles en la actualidad. Ambos conceptos coexistieron sin conflictos o se ignoraron hasta hace unas décadas. Esta discrepancia entre Oriente y Occidente llevó a dos grandes estudios multicéntricos prospectivos y randomizado. El grupo de Cáncer Gástrico holandés <sup>163</sup> estudió a 711 pacientes (380 se les realizó linfadenectomía D1, 331 linfadenectomía D2) que se les sometió a una resección con intención curativa. Este estudio demostró que los pacientes que se les realizó D2 tuvieron un mayor índice de complicaciones postoperatorias que en los del grupo D1 (43% vs 25%;  $P < 0,001$ ), mayor índice de muerte en el postoperatorio (10% vs. 4%;  $P 0,004$ ) y mayor estancia hospitalaria (media de 16 días vs 14 días;  $P < 0,001$ ). Los índices de supervivencia a 5 años fueron similares en los 2 grupos. Los autores concluyeron que los resultados no apoyaban la idea de hacer de forma rutinaria la LND D2. Sin embargo, en el análisis de los subgrupos, encontraron diferencias significativas en los pacientes con estadios II y IIIA a los que se les realizó LND D2.

Cuschieri et al <sup>164</sup> obtuvieron resultados similares al estudio holandés en cuanto a morbilidad y mortalidad de los pacientes con D1 y D2. Además llegó a la conclusión de que el factor más importante para la morbilidad y mortalidad postoperatoria en el grupo D2 era el realizar la pancreatoesplenectomía. De este resultado se comprobó otro, que la preservación del páncreas y el bazo en los pacientes con D2 podría tener mejor supervivencia que los pacientes con D1 y puede llevarse a cabo con baja morbilidad y

mortalidad postoperatoria. Ha habido estudios posteriores <sup>165</sup> que han corroborado los resultados de Cuschieri y el grupo holandés.

En Occidente y en nuestro medio la operación quirúrgica, que se denomina “oncológica” en el cáncer de estómago y que se practica habitualmente, consiste en reseca en bloque el estómago con el tumor, unidos al ligamento gastrohepático y al gastrocólico, éste en continuidad con el epiplón mayor por razones de índole técnica y no oncológicas. La ligadura y sección de los vasos principales del estómago se hace en su origen, gástricas derecha, izquierda y gastroepiploicas; esto hace que la linfadenectomía incluya a todos los ganglios del primer nivel en el caso de que la gastrectomía sea total, pues en las gastrectomías parciales distales no se extraen los ganglios paracardiales, aunque los paracardiales derechos se pueden incluir sin mayores problemas. Este tipo de operación se conoce como D1. La operación habitual en Japón se denomina D2 e incluye los ganglios del nivel 1 y los del nivel 2. Se trata de una intervención comparativamente mucho más compleja y, por lo tanto, con el inconveniente de su no fácil reproducibilidad. Requiere una cuidadosa selección preoperatoria, si bien los cuidados postoperatorios no son menos importantes. La operación se conoce también como “esqueletización de la región del estómago”, pues consiste en disecar todas las estructuras del ligamento hepatoduodenal desde el hilio hepático, continuar la disección de la hoja superior del mesocolon transversal y la decapsulación de la superficie anterior del páncreas, y tras seccionar el duodeno, acceder al tronco celíaco siguiendo los linfáticos que rodean a la arteria hepática común, desde aquí la disección se prolonga primero hacia arriba para incluir los ganglios paracardiales derechos y también hacia la izquierda para incluir en el tratamiento las estaciones 10 y 11 sobre la arteria esplénica y el hilio del bazo. En la mayoría de los centros japoneses esta operación se practica rutinariamente y en el registro colectivo de este país la mortalidad operatoria es del 1,7%. Estos resultados inmediatos hacen inimaginable que en Japón se puedan diseñar estudios prospectivos comparativos entre D1 y D2.



No todos los pasos indicados resultan igualmente importantes y alguno depende de otros factores relacionados con un tumor en concreto; así, no todos los cirujanos practican la omentectomía del saco menor con el epiplón mayor porque su valor está en discusión; la esplenectomía y la pancreatoesplenectomía se pueden incluir con el requisito de que la gastrectomía sea total, pues en las resecciones subtotales la esplenectomía se halla contraindicada, lo que equivale a decir que el procedimiento completo tiene su principal aplicación en los tumores del tercio proximal y en los extensos del cuerpo gástrico, sobre todo cuando se sospecha con fundamento que pueden estar infiltrados los ganglios paracardiales derechos. Además de estas consideraciones en la decisión de conservar el bazo o de hacer esplenectomía, se tiene que contar con el efecto inmunológico que se produce tras cualquiera de las dos actitudes; en la actualidad existen indicios para presumir que el bazo en el cáncer gástrico poco avanzado y con pequeña carga tumoral actúa como supresor tumoral y podría ser aconsejable su conservación.

Slim et al <sup>166</sup> realizaron un metaanálisis con 3432 pacientes cuyos resultados sugirieron que la cirugía D2 y D3 no ofrecía ventajas específicas para el cáncer gástrico sobre D1.

En conclusión, por el momento no son evidentes en Occidente las ventajas de las operaciones D2 en cuanto a la supervivencia tardía. Se sigue debatiendo si se pueden obtener los mismos resultados que los de los mejores centros especializados usando un tratamiento adyuvante. Resulta seguro que las operaciones D2 llevadas a cabo en Occidente han estadificado a los pacientes exactamente igual que lo hacen los japoneses, efecto que ha ocasionado que en los estadios precoces los resultados se aproximen. En tanto continúa el debate, los cirujanos tienen que recordar que si no están entrenados en este tipo de operaciones, no deben hacerlas porque pueden perjudicar gravemente a sus pacientes.

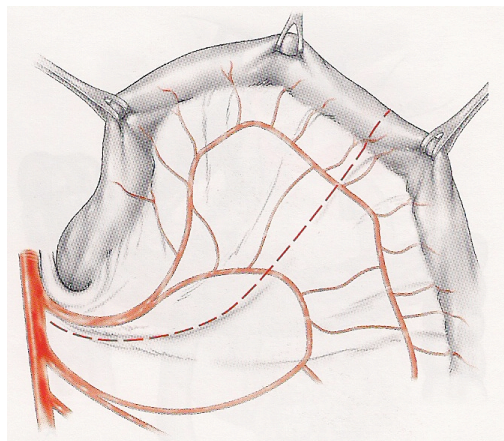
Las intervenciones linfoganglionares denominadas “suprarradicales” son las que disecan y eliminan los ganglios del tercer y cuarto nivel, D3 y D4. Aunque hay comunicaciones

apreciables de algunos centros japoneses con este tipo de tratamiento, hasta la fecha no se ha apreciado ninguna ventaja en cuanto a la supervivencia. Por otra parte, la afectación de las estaciones de estos niveles en Occidente se considera enfermedad metastásica y cualquier prolongación de la cirugía se define como paliativa.

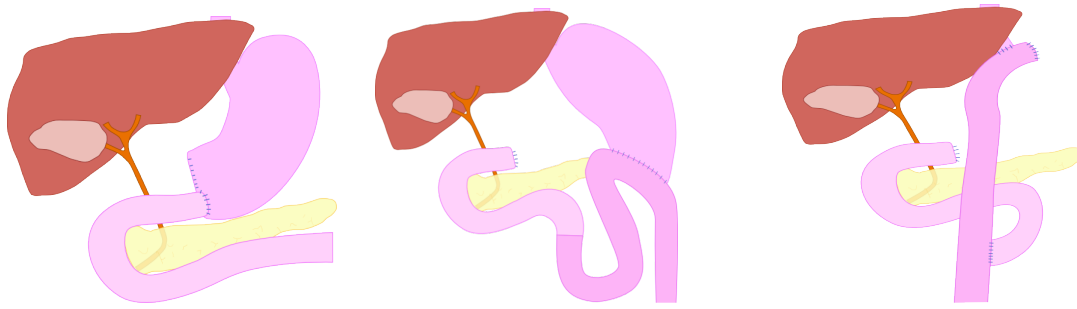
### **5.1 RECONSTRUCCIÓN TRÁNSITO.**

En una cirugía que persigue una finalidad curativa es importante atender y considerar la calidad de vida del postoperatorio, pues se ha intentado que la supervivencia resulte prolongada.

En las gastrectomías subtotales la calidad de vida es bastante aceptable con el pequeño remanente gástrico y no hay que considerar alternativas más complejas. Existen varias opciones de reconstrucción del tránsito en las gastrectomías subtotales (fig. 17), gastroduodenostomía o Billroth I, gastroyeyunostomía o Billroth II.



*Figura 16: Sección yeyuno proximal*



*Figura 17: BILLROTH I                      BILLROTH II                      Y DE ROUX. Distintas opciones de anastomosis en la cirugía gástrica.*

En las gastrectomías totales, el método probablemente más empleado, y desde luego el más expeditivo, consiste en la esofagoyeyunostomía en Y de Roux. Muchos de estos pacientes presentan en el postoperatorio algún síntoma de agastria, la mayoría relacionados con la pérdida de la función de reservorio del estómago. Al alcance de la cirugía existe la posibilidad de prevenir estos síntomas confeccionando algún tipo de reservorio. Se han descrito reservorios complejos, como asas en omega con exclusiones y derivaciones, que tienen más fundamento teórico que resultados prácticos. Hay suficiente experiencia y estudios institucionales bien diseñados que ponen de manifiesto que la realización de reservorios simples del tipo J se muestra eficaz y mejora los síntomas de saciedad precoz, adelgazamiento y otros trastornos metabólicos, por lo que estos reservorios son recomendables siempre que se asegure que no inciden adversamente en la morbilidad operatoria.

## **5.2 TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS.**

La localización locorregional y peritoneal es la forma más frecuente de recidiva en los carcinomas gástricos. La diseminación peritoneal se origina fundamentalmente de la exfoliación e implante de las células tumorales de la neoplasia primaria o por diseminación linfática y aparece durante el seguimiento en más del 50% de los pacientes en los que el tumor gástrico afecta a la serosa (T3). Por el contrario, el

hallazgo exclusivo de metástasis a distancia ocurre en menos de la cuarta parte de los enfermos con recidiva <sup>167</sup>.

Gunderson y Sosin <sup>168</sup> describieron el patrón de recidiva en pacientes con carcinomas gástricos resecaos con afección ganglionar tras la realización sistemática de laparotomías o ante la aparición de sintomatología. En este estudio clásico encontraron que la recidiva era exclusivamente locorregional en el 54% de los enfermos, si se incluía la presencia de una recidiva peritoneal localizada, mientras que sólo detectaron metástasis a distancia de forma exclusiva o combinada en el 6 y 29% de estos pacientes, respectivamente. En estudios posteriores, la localización peritoneal y a distancia es más frecuente que la localización locorregional exclusiva <sup>169</sup>. Por otra parte, el patrón de recidiva parece depender del tipo histológico y es más habitual encontrar metástasis hepáticas con el tipo intestinal y diseminación peritoneal con el carcinoma difuso <sup>167</sup>.

### **5.3 QUIMIOTERAPIA.**

El cáncer gástrico muestra una fuerte propensión a la afectación sistémica desde el momento de la presentación inicial (o incluso antes). Como resultado de ello, el máximo éxito terapéutico para todas las etapas del cáncer gástrico en última instancia, dependerá de la eficacia de los tratamientos farmacológicos aplicados a este trastorno. Por desgracia, los avances en el tratamiento farmacológico del cáncer gástrico han ido mucho más lento de lo deseado. Algunas de las posibles razones incluyen una incidencia relativamente baja de cáncer gástrico en los países con mayores posibilidades de avanzar en la investigación clínica de la quimioterapia, la presencia de enfermedad avanzada en la presentación clínica, la importancia de una participación multidisciplinaria coordinada, que, a menudo falta, en el óptimo manejo del cáncer gástrico, las comorbilidades del paciente... Afortunadamente, el ritmo de los avances en la terapéutica farmacológica de cáncer gástrico se ha acelerado en los últimos años, tanto en términos de amplitud de agentes como en opciones para su uso integrado con otras terapéuticas modalidades.

Tras el comienzo de la monoterapia con 5-fluoracilo (5-FU), se han ido utilizando una serie de agentes que conseguían al menos un 10% de respuesta objetiva en cáncer gástrico avanzado. Estos agentes, aparte del 5-FU fueron Mitomycina-C, doxorubicina, epirrubicina, metotrexate, etopoxido y cisplatino. Más recientemente, otros han mostrado su eficacia como monoterapia, especialmente oxiplatino, paclitaxel, docetaxel e irinotecan. La respuesta a monoterapia en cáncer gástrico avanzado se cifra entre 15-25%.

Dados los índices de respuesta limitados a la monoterapia, las combinaciones de quimioterápicos se perfilaban como una buena estrategia para cáncer gástrico avanzado, para mejorar la respuesta de los pacientes y su supervivencia. La primera combinación de quimioterápicos se denominó FAM (5-FU, doxorubicina y Mitomycina-C), publicada en 1980<sup>170</sup>.

La quimioterapia adyuvante en varios estudios previos había ofrecido similares resultados o un pequeño beneficio en la supervivencia de los cánceres gástricos resecaados.

En 1999 el grupo Germano de cáncer gástrico compara un estudio randomizado de cuatro ciclos de quimioterapia con 5-fluoracil, doxorubicina y metotrexate (FAMTX) y después cirugía, frente a cirugía sola. El porcentaje de resecciones curativas era mayor en el grupo de cirugía (62 vs 56%), no había diferencias en los porcentajes de estadios precoces I y II; pero 9 de 29 pacientes (31%) progresaron durante la quimioterapia.

Ese mismo grupo<sup>171</sup> en el año 2004 publicó el resultado a largo plazo de los pacientes del estudio randomizado, con un seguimiento medio de 83 meses; la supervivencia media del grupo de FAMTX es de 18 meses frente a 30 en el grupo de cirugía sola. Concluye que este estudio no muestra beneficio del efecto preoperatorio de FAMTX y que la adecuada cirugía sin dilación es el mejor tratamiento para el cáncer gástrico operable (fig. 18).

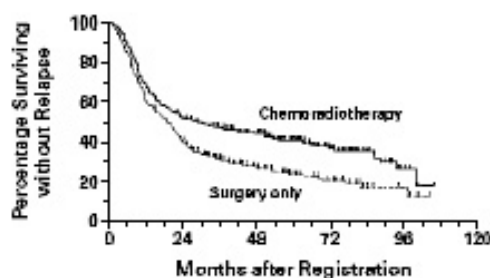


Figura 18: Resultados estudio germano cáncer gástrico.

En 2001, se llevó a cabo el estudio de Macdonald <sup>172</sup> randomizado comparando quimiorradioterapia (fluoracil + leucovorin y 4500 Gy (180/día)) adyuvante frente a cirugía sola. Se estudiaron 556 pacientes (281 / 275), 64% completaron el tratamiento QRT, 5% tuvieron progresión de la enfermedad mientras el tratamiento. La supervivencia media a los 5 años: 36 meses el grupo de C+QRT frente a 27 meses el grupo de C (*odds ratio* de muerte en el grupo de C comparado con C+QRT: 1.35 (95%CI: 1.09-1.66)).

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 48% en el grupo de C+QRT y 31% en el de cirugía. La recidiva fue del 64% de los pacientes con cirugía y el 43% del grupo C+QRT y además la recidiva fue más precoz (19 vs 30 meses). El riesgo de recidiva del grupo de cirugía es 1.52 (1.23-1.86;  $p < 0.001$ ) comparado con el grupo C+QRT.

En 2006 se publica el estudio MAGIC <sup>173</sup>. Se trata de 503 pacientes (250 QT preoperatoria y cirugía, 253 cirugía sola). Se administraron tres ciclos de QT preoperatoria, epirrubicina, cisplatino y fluoracilo (ECF); 3-6 semanas después cirugía, y 6-12 semanas después se inicia los otros tres ciclos de QT postoperatoria. Se realizó un seguimiento 49 meses, 319 pacientes fallecieron (149/250 ECF y 170/253 C). Recidiva local 14.4 % del grupo ECF y 20.6% del grupo C; metástasis a distancia en 24.4 y 36.8% respectivamente. Como conclusiones; La Quimioterapia preoperatoria reduce la T, pero no el N. También aumenta la cifra de cirugía curativa (79 vs 69%). El

tiempo de recurrencia de la enfermedad es significativamente más largo en el grupo de ECF más cirugía que en el de cirugía sólo (hazard ratio 0.70,  $p=0.002$ ). La supervivencia es mayor en el grupo de quimioterapia (hazard ratio 0.80 (95%CI, 0.63-1.01),  $p=0.063$ ), y la supervivencia media aumenta 5 meses en el grupo de terapia combinada (24 vs 19 meses), (fig 19).

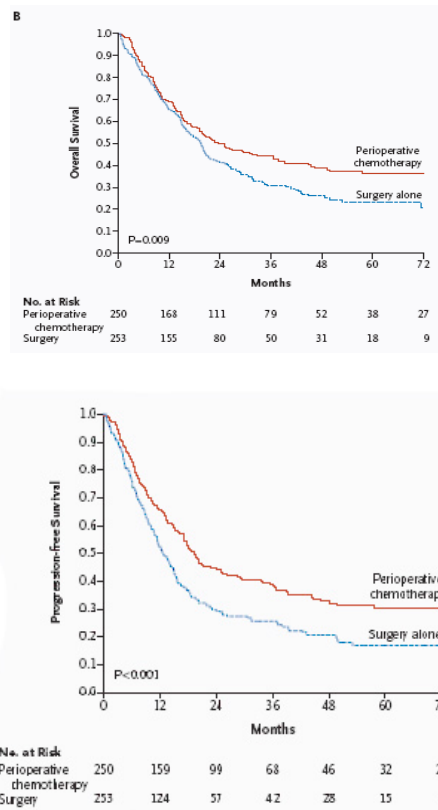


Figura 19: Resultados estudio MAGIC

La QT pericirugía tiene una significativa mayor probabilidad de vivir sin recidiva, odds ratio 0.66 (95% CI 0.53-0.81,  $p<0.001$ ) y de no morir, odds ratio 0.75 (95% CI 0.60-0.93,  $p=0.009$ ).

Existen múltiples estudios en la literatura que demuestran la validez de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer gástrico, como se puede observar en la tabla 4.

Tabla 4: Quimioterapia adyuvante con resultados positivos.

Estudio	Tratamiento	No. p	Sup %	p	Crítica
<a href="#">GITSG 1982</a>	MeCCNU + 5FU	71		<0.03	No reproducible
	Control	71			VASOG y ECOG
<a href="#">Neri et al 2001</a>	Epi + 5FU/LV	69	30	<0.01	?
	Control	68	13		
<a href="#">Grau et al 1998</a>	MMC	45	44	0.004	Pocos casos
	MMC + tegafur	40	67		No grupo control
<a href="#">Hagiwara et al 1992</a>	IP carbon-absorbed	24	69		Pocos casos
	cisplatin			<0.005	
	Control	25	27		
<a href="#">Kim et al 1992</a>	MMC + 5FU + AraC + OK432	74	45	<0.05	Pocos casos
	Control	64	23		No reproducible
<a href="#">Cirera et al 1999</a>	MMC + tegafur	76	56	0.04	?
	Control	72	36		

En 2007, un Sakuramoto et cols <sup>174</sup> realiza un estudio con S-1 (tegafur + gimeracil + oteracil) y fluoropirimidina oral en pacientes con cáncer gástrico estadios II, IIIA o IIIB con linfadenectomía D2 y cirugía R0. QT adyuvante (n=517) 6 semanas después de la cirugía, QT durante 4 semanas descansando 2 semanas, repitiendo ciclos hasta 1 año; comparado con cirugía sola (n=526), se realizó un seguimiento medio de 3 años; falleciendo 102 pacientes del grupo S-1 y 140 del grupo cirugía sola, de ellos 96 y 124 respectivamente tuvieron recidiva de la enfermedad.



El riesgo de muerte en el grupo de S-1 comparado con el de cirugía sola fue de 0.68 (95% CI 0.52-0.87, p=0.003). La supervivencia actuarial a 3 años fue de 80.1% en el grupo S-1 y 70.1% en el de cirugía sola (fig. 20). El tratamiento adyuvante con S-1 reduce la frecuencia de recidiva peritoneal (11.2 vs 15.8%) y ganglionar (5.1 vs 8.7%) como se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 5: Relación entre el tratamiento del cáncer gástrico y la recidiva.

Lugar de recidiva	S-1 (N=529)	Cirugía (N=530)	Hazard Ratio para la recidiva en el grupo S-1 (IC 95%)	Valor de P
<b>Nº total recidivas</b>	133(25,1%)	188(35,5%)		
Local	7 (1,3%)	15 (2,8%)	0,42(0,16-1,00)	0,05
Linfática	27(5,1%)	46(8,7%)	0,54(0,33-0,87)	0,01
Peritoneo	59(11,2%)	84(15,8%)	0,64(0,46-0,89)	0,009
Hematógena	54(10,2%)	60(11,3%)	0,84(0,58-1,21)	0,35

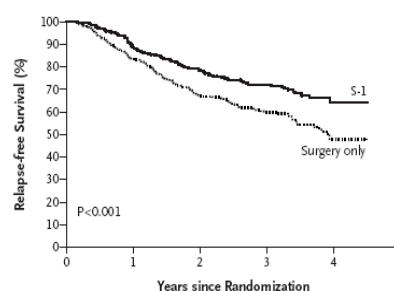
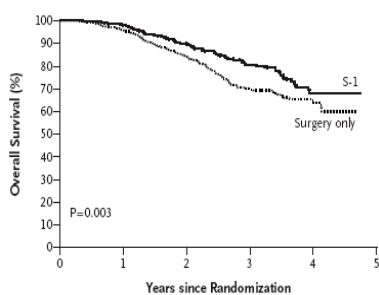


Figura 20: Supervivencia cáncer gástrico según uso de quimioterapia o cirugía.

Continúan investigándose nuevas terapias e inmunoterapias como el inmunogen G17DT que induce anticuerpos agonistas del factor gastrin 17. 76% de pacientes demostraron el

anti-G17, y en ellos la terapéutica con 5-FU y G17DT se asocia a mejor supervivencia en pacientes con metástasis a distancia (9.9 meses frente a 2.3), sin añadir toxicidad.

## **6 PRONÓSTICO.**

El pronóstico del cáncer gástrico a largo plazo sigue siendo a día de hoy bastante pobre en todo el mundo, si bien en países orientales como Japón se obtienen mejores resultados de supervivencia (tabla 6). Existen una serie de factores que se han relacionado con el pronóstico del cáncer gástrico (tabla 7). El **estadio clínico** sigue siendo el factor pronóstico más importante para la supervivencia y la presencia o no de recurrencia a los 5 años en el cáncer gástrico<sup>152, 175, 176</sup>. Siewert et al<sup>152</sup>, en un estudio prospectivo multicéntrico, demostró que la presencia de ganglios linfáticos en proporción superior a 20% (entre los positivos y los totales de la linfadenectomía) era el factor pronóstico independiente más importante, seguido por la presencia de tumor residual y el grado T ( $P < 000,1$ ). En los tumores totalmente resecaados, confirmaron que la presencia o no de ganglios era el factor pronóstico más importante seguido por el grado de la T<sup>152</sup>.

*Tabla 6: Supervivencia por estadios en hospitales asiáticos y europeos. En el trabajo de Maruyama et cols (178) se observa la mejor supervivencia de los hospitales asiáticos frente a los europeos.*

<b>Estadio</b>	<b>Maruyama<sup>177</sup></b>	<b>Park<sup>178</sup></b>	<b>Wanebo<sup>75</sup></b>	<b>Siewert<sup>179</sup></b>	<b>Bonenkamp<sup>163</sup></b>
<b>IA</b>	100%	96%		85%	81%
<b>IB</b>	89%	87%	50%	68%	61%
<b>II</b>	71%	53%	29%	55%	42%
<b>IIIA</b>	47%	37%		38%	28%
<b>IIIB</b>	28%	25%	13%	17%	13%
<b>IV</b>	11%	8%	3%	16%	

Tabla 7: Factores pronósticos cáncer gástrico por categoría.

Paciente	Tumor	Tratamiento
Edad	Localización	Resecabilidad
Sexo	Tamaño	Tipo de resección
Enfermedades asociadas	Forma macroscópica	Tipo de linfadenectomía
Duración de los síntomas	Tipo histológico	Morbimortalidad postoperatoria
Estado inmunológico	Grado de diferenciación	Transfusión peroperatoria
Estado nutricional	TNM. Estadio clínico	Radioterapia
	Cirugía peritoneal	Inmunoterapia
	Características biológicas	

Otra variable importante es el **grado de diferenciación** del tumor, el cual se ha demostrado que se relaciona con la agresividad del mismo<sup>180</sup>. La clasificación del grado nos aporta 3 categorías: bien, moderadamente y pobremente diferenciado. Aunque el grado es informado de rutina en los informes de anatomía patológica, su valor pronóstico en el cáncer gástrico está por dilucidar, porque varios estudios retrospectivos han fallado en identificarlo como factor pronóstico independiente<sup>181, 182</sup>.

El **tamaño** del tumor, en cambio, ha sido identificado en varios estudios retrospectivos como de importancia para el pronóstico<sup>176, 181, 183</sup>. Estos estudios sugieren que el

aumento del diámetro del tumor está asociado con las metástasis ganglionares y con la supervivencia a 5 años.

La influencia de la **localización** del tumor tiene varias implicaciones en el tratamiento y pronóstico del cáncer gástrico. Aunque algunos estudios no han mostrado asociación entre la localización y el pronóstico del tumor <sup>176</sup>, otros han demostrado que la enfermedad del tercio proximal del estómago representa una entidad clínica distinta con repercusión en el pronóstico <sup>183</sup>. Un estudio reciente sugirió que los tumores proximales tienen una mayor probabilidad de tener mayor tamaño, infiltración, invasión venosa, metástasis, estadio clínico avanzado y peor supervivencia a largo plazo que los tumores distales <sup>184</sup>.

La **invasión vascular y linfática** recientemente ha provocado interés como factor pronóstico independiente. Estudios han demostrado la participación de los ganglios linfáticos como predictor de supervivencia debido a que la presencia de tumor en éstos influye significativamente en la recurrencia del tumor y la mortalidad después de la cirugía <sup>176, 185</sup>. Yokota et al <sup>186</sup> encontraron que la invasión linfática mantiene su importancia, incluso si se compara con otras variables significativas. Estos resultados fueron apoyados por Hyung et al <sup>187</sup>, que publicaron un peor pronóstico asociado de la enfermedad cuando se asociaban un T3 o T4 con la presencia de invasión vascular. Kooby et al <sup>188</sup> demostraron que los pacientes con ganglios negativos, la invasión vascular era un factor pronóstico negativo y podría ser un predictor de agresividad.

Ni la **edad** ni el **sexo** han demostrado de manera definitiva ser un factor pronóstico de importancia para la mortalidad en la enfermedad recurrente o metastásica <sup>152, 189</sup>. Si bien, algunos trabajos <sup>190, 191 192</sup> los relacionan como factor pronóstico independiente para la supervivencia del cáncer gástrico.

Algunos otros factores se han relacionado con un incremento de la recurrencia y disminución de la supervivencia en el cáncer gástrico. Tales son p53, E-cadherina, CD-

34, c-ErbB2, CA 72,4, CEA. Dichos factores han ido ganando popularidad sobre todo como predictores del comportamiento del tumor<sup>184, 193, 194</sup>.



## II.-HIPÓTESIS DE TRABAJO









La medicina es una ciencia en constante cambio. Diariamente se producen avances que siempre buscan el mejor tratamiento para la patología del enfermo. Dentro de ésta, la cirugía ha ido experimentando un desarrollo cada vez mayor desde el descubrimiento de la anestesia hace ya siglo y medio. Este desarrollo ha sido mayor en las últimas décadas del siglo XX y primeros años del nuevo milenio gracias a la aparición de la cirugía mínimamente invasiva, que ha permitido mejorar el bienestar del paciente.

En el inicio del nuevo milenio, con sociedades cada vez más envejecidas, la patología neoplásica parece ser uno de los retos para el profesional médico. Los tumores malignos del estómago, los cánceres gástricos, continúan siendo durante muchas décadas un problema terapéutico sin resolver. En ninguno de los sexos constituye el tumor más frecuente, pero sí resulta una de las neoplasias digestivas más letales.

En los últimos 15 años el estudio del cáncer gástrico ha despertado un notable interés en Occidente debido sobre todo a los alentadores resultados que se han conocido a través de las publicaciones japonesas y que difieren mucho de lo habitual en nuestro entorno, en donde al tratar de reproducirlo con un éxito dispar se ha generado gran controversia. Por otra parte, aunque la incidencia occidental de esta neoplasia ha disminuido desde 1983, esta tendencia no se ha mantenido, sino que se ha estabilizado y continúa resultando una neoplasia frecuente. También se está asistiendo a una migración en la localización en el propio estómago de sus tumores malignos y el tratamiento de los ahora más comunes tumores gástricos proximales se está debatiendo en el ámbito de la comunidad internacional. A pesar del interés suscitado, se debe reconocer que se han producido pocos avances significativos en el tratamiento de los cánceres del estómago y, lo que es más decepcionante, su pronóstico continúa siendo sombrío, si bien existe un grupo definido de pacientes a quienes se les puede curar con los métodos de tratamiento disponibles en la actualidad.

Actualmente, no están totalmente definidos los factores asociados al pronóstico en el cáncer gástrico tratado con intención curativa. Un mejor conocimiento de estos factores

en nuestro medio, junto con los resultados que obtenemos en el tratamiento quirúrgico, podría ser útil para nuestra práctica clínica. También podría ser interesante ver la situación real en nuestro centro respecto al impacto de la cirugía en la supervivencia.

### III.-OBJETIVOS



En los pacientes sometidos a cirugía gástrica por adenocarcinoma:

1. Describir las características de los tumores y el tipo de cirugía de cirugía aplicado.
2. Comparar los tumores en función de su localización proximal o distal.
3. Evaluar los posibles factores del tumor relacionados con la aparición de afectación ganglionar y metástasis.
4. Investigar el papel de la edad como factor asociado a las características del tumor y a la evolución postcirugía.
5. Analizar la mortalidad en el postoperatorio inmediato y las variables asociadas.
6. Analizar la supervivencia y la recidiva del tumor a largo plazo en aquellos pacientes a los que se les realiza cirugía con intención curativa.
7. Estudiar los posibles factores que tienen una mayor asociación con la supervivencia y con la recidiva tumoral en estos últimos pacientes.





V.-PACIENTES, MATERIAL Y  
MÉTODOS



## **1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**

El estudio objeto de este trabajo de investigación se inició a mediados del año 2007. En ese momento se confeccionó el protocolo de recogida de datos y la base de datos en Microsoft Access. A partir de esa fecha, la recogida de datos se realizó de forma retrospectiva. Se obtuvieron datos de los pacientes intervenidos en el Servicio de Cirugía General y del aparato Digestivo del Hospital de León por adenocarcinoma gástrico desde enero de 1996 hasta diciembre de 2001.

Se obtuvieron datos de los Archivos de Historias Clínicas del Hospital de León y se actualizó la supervivencia de los pacientes mediante el seguimiento en las consultas sucesivas en el Servicio de Cirugía General y mediante contactos telefónicos con los pacientes se actualizó el estado vivo sano, vivo con recidiva o exitus de los mismos.

## **2 POBLACIÓN OBJETIVO:**

La población del estudio pertenece al área sanitaria de León, cuyo centro de referencia es el Complejo Asistencial de León, el cual da asistencia a 320.000 habitantes. Ésta se caracteriza por tener una proporción importante de personas de edad avanzada, lo que condiciona una pirámide de edad con el centro de la campana desplazado hacia la derecha respecto a la población estándar Mundial.

- Criterios de inclusión: La población objeto de nuestro estudio son los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico y tratados mediante cirugía en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Asistencial de León, en los años comprendidos entre enero de 1996 y diciembre de 2001.
- Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico y que no fueron tratados por cirugía, por

motivos de edad o estado general, extensión tumoral (tratados de forma paliativa por quimioterapia).

Durante este periodo de seis años, fueron vistos y tratados 454 pacientes con adenocarcinoma gástrico. La pérdida de historias fue de 0,8% pacientes que cumplían criterios de inclusión pero que se perdió el seguimiento.

La llegada al Servicio de Cirugía, y por lo tanto la puerta de entrada en el estudio se realiza desde tres ámbitos:

- Pacientes hospitalizados en otros Servicios del Complejo Asistencial de León, como los servicios de Digestivo o de Medicina Interna, diagnosticados de adenocarcinoma gástrico y susceptibles de intervención quirúrgica.
- Pacientes que acuden a Consulta Externa de Cirugía General y del Aparato Digestivo, ya diagnosticados en Medicina Primaria o con síntomas o signos que llevan al diagnóstico de adenocarcinoma gástrico susceptibles de intervención quirúrgica.
- Pacientes que ingresan en nuestro Servicio desde el Área de Urgencias por complicaciones de un adenocarcinoma gástrico no conocido, y que precisan una intervención quirúrgica urgente o preferente.

### **3 PERSONAL:**

El Servicio de Cirugía ha estado integrado en este periodo de tiempo por 22 Facultativos Especialistas en Cirugía General y del Aparato Digestivo, todos ellos

dedicados a la Cirugía Gástrica, si bien existía una sección de especial dedicación a esta patología.

El Servicio de Anatomía Patológica analiza todas las piezas quirúrgicas de adenocarcinoma gástrico a través del mismo grupo de patólogos habitualmente. Los resultados se informan a través de un protocolo con estudio sistemático en macroscópico (tamaño tumoral, características morfológicas del tumor, exteriorización tumoral, etc.) y en microscópico (grado de diferenciación, componente mucosecretor, en anillo de sello, estado de los márgenes de la pieza, número de ganglios obtenidos en la pieza y estado de los mismos, etc.) para posteriormente realizar un estadiaje adecuado de la pieza.

La Sección de Oncología del Complejo Asistencial de León ha aumentado sus miembros durante el periodo estudio hasta llegar a siete Médicos Especialistas en Oncología Médica.

Con periodicidad semanal se realiza una sesión conjunta entre los Servicios de Oncología y Cirugía General para valorar en común los últimos avances en la patología gástrica y comentar el tratamiento individualizado de casos puntuales.

#### **4 DESCRIPCIÓN DE LA CIRUGÍA:**

El tipo de cirugía empleado a los pacientes de la serie está sometido a la variabilidad individual, ya que fueron veinticuatro los cirujanos que en mayor o menor número intervinieron a los pacientes. A su favor aportan que la formación quirúrgica de muchos de ellos es común, y con el resto, los años de trabajo conjunto puede que haya unificado criterios.

Las técnicas correctas de resección dependiendo de la localización tumoral ya se explicaron en el apartado de tratamiento dentro del bloque de introducción de este texto.

## **5 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO:**

El seguimiento del enfermo intervenido por cáncer gástrico se realiza principalmente de forma prospectiva mediante la revisión periódica del paciente en Consulta Externa de Cirugía u Oncología. La frecuencia óptima de las revisiones y las pruebas de laboratorio, de imagen y/endoscópicas a utilizar en las mismas está establecido en las guías clínicas<sup>195</sup>.

Si el paciente es subsidiario de tratamiento adyuvante, durante este período, seis u ocho meses, la revisión se realiza de forma mensual en el Servicio de Oncología. En el resto de pacientes y en éstos tras finalizar el tratamiento, las revisiones se realizan en la Consulta Externa de Cirugía General por parte del mismo cirujano que realizó la intervención; cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, posteriormente cada 6 meses del tercer a quinto año, y posteriormente revisiones anuales.

Si el paciente recibe tratamiento adyuvante, durante las revisiones mensuales se realiza hemograma para valorar el estado inmunológico del paciente; cada tres meses bioquímica con marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9, Ca 72,4), y al finalizar el tratamiento, hemograma, bioquímica con marcadores y TC toracoabdominal.

Durante los 3 primeros años de seguimiento se realiza hemograma y bioquímica con marcadores en cada consulta y TC cada seis meses y gastroscopia anual.

Del tercero al quinto año, hemograma y bioquímica con marcadores en cada consulta, TC anual y gastroscopia cada dos años.

A partir del quinto año las revisiones son anuales con analítica con marcadores tumorales y gastroscopia cada dos años.

## **6 PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS:**

Para la recogida de datos se elaboró un protocolo que se reproduce en las siguientes páginas, pero que se detalla a continuación por bloques:

- Datos de filiación: Se identifica al enfermo, principalmente mediante el número de historia. Se hace constar igualmente el sexo y la edad.
- Clínica: La sintomatología que declara el paciente en la historia clínica en el momento del ingreso: dolor, vómitos, disfagia, melenas, hemorragia digestiva alta, asintomático, síndrome general; así como signos clínicos de masa, anemia.
- Pruebas diagnósticas: Se recogieron datos del TC y de Ecografía previas a la intervención quirúrgica como la presencia de masa, adenopatías, metástasis hepáticas, presencia de carcinomatosis, ascitis o invasión de órganos vecinos. Se obtuvieron datos de la gastroscopia en cuanto a la localización del tumor: localización alta (cardias y fundus) y localización baja (cuerpo y antro), así como relación con la curvatura mayor o menor. Así como la posible localización en el muñón gástrico. En la gastroscopia también se estudió la morfología del mismo: estenosante, vegetante o ulcerado.
- Tipo de intervención y tratamientos neo o adyuvantes: Donde además del gesto quirúrgico realizado, se incluye la fecha de la intervención. Dada la variabilidad de resultados en el tratamiento adyuvante no se analizó el tratamiento quimioterápico.

- Evolución postoperatoria: Se recogen datos del paciente desde el momento de la intervención hasta el alta hospitalaria relativos al inicio de tolerancia oral, uso de antibióticos, aparición o no y tipos de complicaciones, exitus en el postoperatorio, causa del mismo; y finalmente días de estancia postoperatoria.
- Estudio anatómo-patológico: se analizaron únicamente los tumores gástricos con anatomía patológica de adenocarcinoma, el grado de diferenciación (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), así como su carácter mucosecretor o presencia de células en anillo de sello. Asimismo se estudió la presencia de adenopatías y su afectación o no por el tumor, así como la presencia de metástasis tanto en órganos vecinos como en el peritoneo. Con todos estos datos se obtuvo la clasificación del estadio clínico del tumor.
- Evolución postoperatoria: Se recogen datos del paciente desde el momento de la intervención hasta el alta hospitalaria relativos al inicio de la tolerancia oral, la presencia de complicaciones postoperatorias y el tipo de las mismas, el éxito en el postoperatorio, causa del mismo; y finalmente los días de estancia postoperatoria.
- Estudio anatómo-patológico: Se presta atención al nivel de afectación de las diferentes capas de la pared gástrica, grado de diferenciación tumoral, componente mucosecretor, presencia de células en anillo de sello, presencia de adenopatías y afectación o no de las mismas, así como la existencia o no de metástasis hepáticas. Con estos datos se obtiene el estadio clínico del tumor.
- Seguimiento: El último bloque de datos se refiere a la evolución en el tiempo del paciente. Se recoge la fecha de la última revisión, analizando a partir de ella la supervivencia postoperatoria y la supervivencia libre de enfermedad. Se recoge el estado del paciente en esta última revisión, si es libre de enfermedad, vivo con



recidiva (analizando el sitio de la recidiva), o si ha sido exitus por la enfermedad o por otra causa. A continuación se expone el protocolo de recogida de datos:

**Protocolo de cirugía de cáncer gástrico**

**DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE**

**Fecha de intervención:**                      Sexo H / M                      Edad:  
**Número de Historia**

**Clínica:**

**Ecografía/TAC:**

- |                                 |                              |
|---------------------------------|------------------------------|
| Anemia                          | -Metástasis hepáticas        |
| Dolor                           | -Masa                        |
| Vómitos                         | -Ascitis                     |
| Disfagia                        | -Carcinomatosis peritoneal   |
| Melenas                         | -Invasión de órganos vecinos |
| Hemorragia digestiva aguda      | -Adenopatías perigástricas   |
| Masa                            |                              |
| Asintomáticos                   |                              |
| Síndrome general paraneoplásico |                              |

**Gastroscoopia:**

- Vegetante
- Ulcerado
- Estenosante

**Intervención:**

- Antrectomía
- Gastrectomía subtotal
- Gastrectomía total
- Esplenectomía
- Gastroyeyunostomía
- Linfadenectomía I
- Linfadenectomía II
- Linfadenectomía III
- Laparotomía

**Localización:**

- Fundus
- Cuerpo

**Reconstrucción:**

- Braun



- Revisiones:**
- Fecha última
  - Recidiva
  - Tiempo de aparición de recidiva (meses):
  - Recidiva en anastomosis
  - A nivel local
  - A nivel de cicatriz, orificios de los trócares, o salida de drenajes.
  - Metástasis hepáticas
  - Carcinomatosis peritoneal
  - Otra localización: Metástasis pulmonar, ósea cerebral
- 
- Supervivencia (meses)
  - Exitus por el tumor
  - Exitus por otra causa
  - Cirugía de rescate:

## **7 METODOLOGÍA DE TRABAJO:**

Previo al análisis estadístico se realiza una clasificación de los pacientes dependiendo de la actitud terapéutica realizada (cirugía curativa vs. cirugía paliativa). Esto nos permite analizar de forma separada los factores que influyen en la supervivencia y la recidiva de los pacientes, que van a ser diferentes dependiendo de si se ha realizado resección del tumor o por el contrario no se ha podido reseccionar el tumor o se ha realizado una cirugía paliativa no curativa.

## **8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos recogidos de cada paciente en los protocolos anteriormente descritos son introducidos en una base de datos confeccionada a tal efecto en Microsoft Access 2003.

Desde esta base de datos son exportados para su análisis estadístico en el programa SPSS v.18 para Windows.

### **8.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

La primera parte del análisis estadístico realizado comprende la descripción de los datos, entendida como la determinación de sus principales características, tabulados los datos mediante las correspondientes distribuciones de frecuencias para el caso de las variables estadísticas cuantitativas.

### **8.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL:**

Como complemento al análisis descriptivo se realizó el estudio inferencial, con el objetivo de deducir resultados con una cierta probabilidad en cuanto a la viabilidad de los mismos. Cuando se estudian dos variables estadísticas observadas sobre una misma población (es decir, se hacen estudios bidimensionales), el primer paso es analizar la existencia o no de relación entre ellas. Si dos variables son independientes no tiene sentido seguir estudiando su relación, puesto que no la hay. Para analizar la existencia o no de relación entre variables categóricas de la misma población hemos empleado tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado (que se refiere a la independencia de variables). Para la comparación entre variables cuantitativas hemos utilizado el test de la t de student y el test de ANOVA cuando había más de 2 grupos.

La hipótesis nula es la independencia de variables y un nivel de significación  $\alpha= 0,05$ , es decir, evaluamos los estadísticos a un nivel de confianza del 95%. Rechazar la hipótesis nula significa rechazar la independencia de variables, y considerar la existencia de relación entre ellas.

La regresión logística se incluye dentro de las técnicas de predicción o dependencia. Analiza el comportamiento de una variable dependiente a partir de una serie de variables independientes. Es una herramienta eficiente tanto para controlar el efecto

producido en el resultado por los factores que no son de interés y que pueden enmascarar el efecto de la variable objeto del estudio, como para determinar la influencia de cada uno y cuantificarla. En esencia esta técnica nos permite estimar una ecuación para calcular la probabilidad de aparición de un suceso en función de los valores observados para las variables independientes y de los coeficientes estimados. Es decir, intenta identificar el efecto de las variables independientes sobre el estado (éxito y recidiva o no) del paciente.

La odds ratio o coeficiente de ventajas, se define como el coeficiente entre la odds o ventaja de la probabilidad de ocurrencia de un suceso para un determinado valor de la variable, y la odds para otro valor de la misma. Indica cuánto es más probable (o improbable) que ocurra el suceso que se analiza entre los individuos que presentan cada categoría de la variable independiente. La Regresión de Cox trata de medir el efecto de las variables independientes sobre el tiempo de supervivencia (dado por la función de supervivencia). Dado que sus objetivos son complementarios, siempre y cuando se cumplan las hipótesis de partida, es posible aplicar ambos tipos de regresión, tomando las mismas variables independientes. Conviene reseñar que la Regresión de Cox es más sensible a la hora de excluir del modelo variables independientes relacionadas entre sí, hecho a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos.

Para la construcción del modelo se comenzó por el análisis simple de cada variable y a continuación se seleccionaron las candidatas a ser incluidas en el modelo múltiple. Una vez obtenido un modelo, se eliminan las variables que no contribuían al mismo. El objetivo es el de escoger, finalmente, el modelo de mayor verosimilitud.

### **8.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:**

Por último, sobre nuestros datos se ha realizado un análisis de supervivencia, utilizando para ello el procedimiento de Kaplan - Meier, comparando factores mediante el test de Log-Rank. Para el cáncer gástrico, el periodo de mayor probabilidad de recidiva y/o muerte está en los primeros 24-36 meses. En nuestro estudio hemos analizado la

supervivencia a lo largo de 120 meses. También hemos empleado las tablas de supervivencia para calcular las probabilidades al año, 5 y 10 años de seguimiento. Aquellas variables con significación estadística fueron incluidas en el modelo de regresión de Cox arriba descrito.

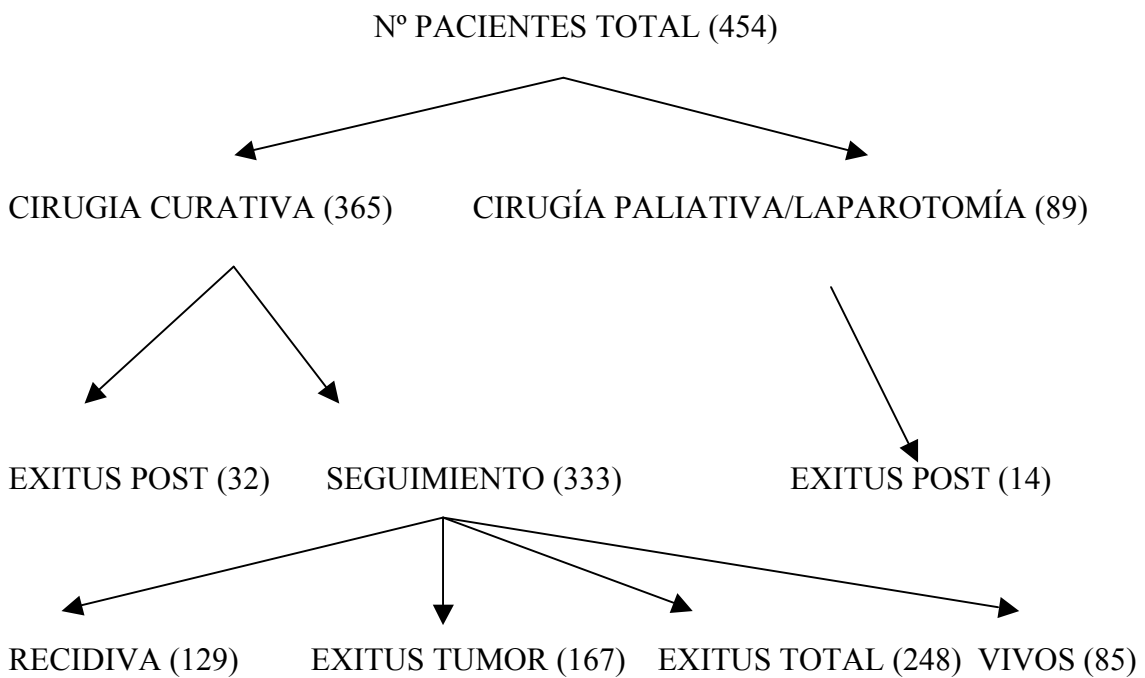
## V.-RESULTADOS





**1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:**

En el lustro 1996-2001, se han tratado en el Servicio de Cirugía y del Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de León 454 adenocarcinomas gástricos; 264 en varones y 190 en mujeres. Para entender el análisis de resultados se expone a continuación un diagrama (Fig. 21) que divide a los pacientes según la cirugía realizada sea con intención curativa o cirugía paliativa. A su vez, esta división nos va a servir determinar qué pacientes seleccionamos a la hora del análisis de los factores de riesgo en la supervivencia y en la recidiva de la enfermedad. Así, para el análisis descriptivo general se utilizarán el total de pacientes, mientras que para los análisis de supervivencia y recidiva se tendrán en cuenta aquellos en los que se realizó cirugía curativa y no fallecieron el postoperatorio inmediato.



*Figura 21: División de los pacientes según la actitud terapéutica realizada.*

En la figura 22 se observa la distribución por sexos en el presente estudio. Prácticamente 6 de cada 10 pacientes con cáncer gástrico eran varones, frente a 4 de cada 10 mujeres.

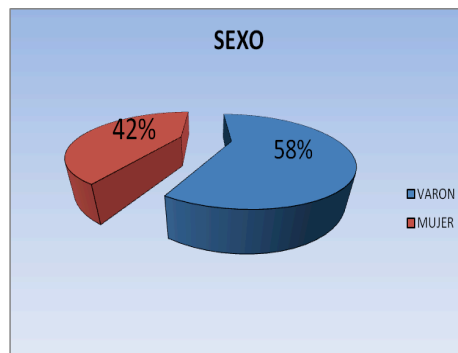


Figura 22: Distribución de los adenocarcinomas gástricos según sexo.

La distribución por edades muestra un pico de mayor incidencia en la séptima década de la vida, con una media de 70 años y una desviación típica de 10 y rango de 30 a 92 años (fig. 23).

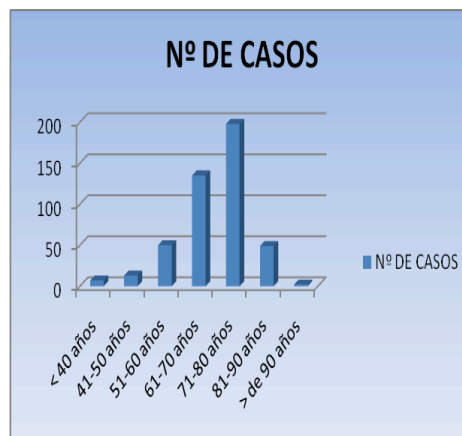
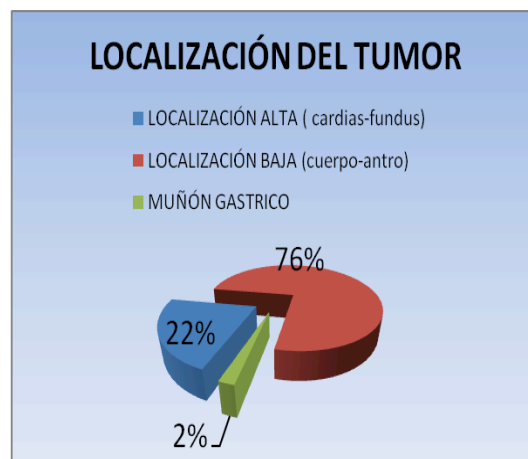


Figura 23: Distribución del número de casos del estudio según grupos de edad

La localización del tumor se puede observar en la figura 24. En ella se expone que un 76% de los tumores presentaron localización baja (cuerpo-antro), frente a un 22% localización alta (cardias-fundus). En un 2,2% de los casos la localización fue en muñón gástrico.



*Figura 24: Localización del tumor gástrico en el presente estudio: alta (cardias-fundus) y baja (cuerpo-antro).*

Se llevaron a cabo un 45,2% de gastrectomías subtotales. 35,3% de gastrectomías totales y un 19,6% (laparotomía y gastroyeyunostomía). El porcentaje de linfadenectomía I fue 25,1% y de linfadenectomía II un 47,4%.

En este estudio el porcentaje de exitus en el postoperatorio fue de 10,1% del total de pacientes (454).

En la figura 25 se aprecian los porcentajes del tipo de tumor según la anatomía patológica. Prácticamente la mitad de los casos presentaban una histología de tipo intestinal, seguido del tipo difuso.

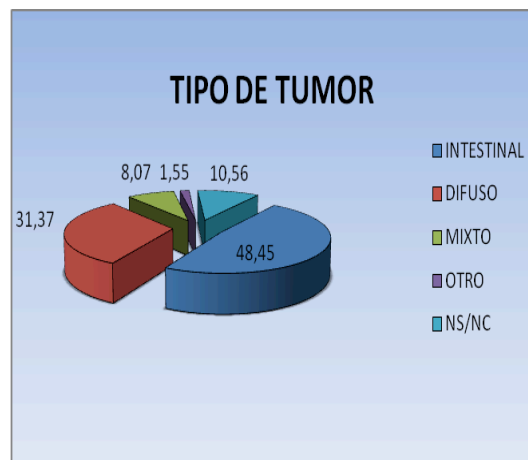


Figura 25: Tipo de tumor según la anatomía patológica.

Para el posterior análisis comparativo se van a tener en cuenta solamente los tipos histológicos difuso e intestinal, que entre ambos representan el 80% de los tumores.

En cuanto al grado de diferenciación del tumor se observa que es más frecuente el tumor pobremente diferenciado (31,7%) frente al moderadamente diferenciado (27%) y bien diferenciado (17,2%). El carácter mucosecretor aparece en un 9% de los casos y las células en anillo de sello en un 14,1%.

Del estudio anatómo-patológico se encontró afectación ganglionar en 249 pacientes, lo que supone un 54,8% del total (fig. 26), 37 pacientes con metástasis hepáticas (8,1%) (fig. 27) y en 70 pacientes (15,4%) metástasis peritoneales. Páncreas, hígado y mesocolon son, por contigüidad, los órganos más afectados por orden de frecuencia.

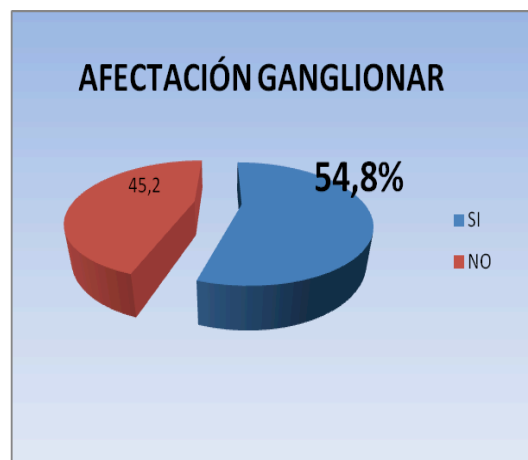


Figura 26: Porcentaje de afectación ganglionar en el cáncer gástrico tras el análisis anatómo-patológico.

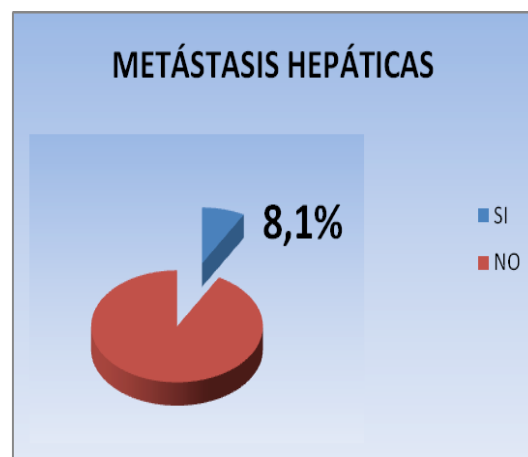


Figura 27: Porcentaje de metástasis hepáticas en el cáncer gástrico tras el estudio anatómo-patológico.

Todos los pacientes, en función del grado de invasión tumoral, y el grado de afectación locorregional y/o a distancia, son clasificados según el TNM. Su distribución se representa en la figura 28 donde se observa un predominio de estadios avanzados III y IV, que representan 2/3 de los tumores.

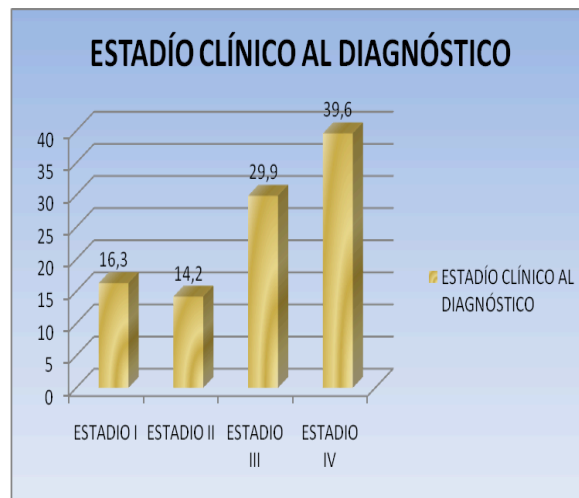


Figura 28: Estadio clínico del cáncer gástrico al diagnóstico.

### **1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO PACIENTES CON CIRUGÍA CURATIVA (n= 365).**

En el presente análisis descriptivo sobre los pacientes que se realizó cirugía curativa se obtuvieron los siguientes resultados. Un 57,8% de los pacientes fueron varones. En un 83% de los casos los tumores registraron una localización baja (cuerpo y antro) frente al 17% de localización alta (cardias y fundus). Se realizaron un 56,2% gastrectomía subtotales y un 43,6% de totales. Se realizaron un 65,3% de linfadenectomía DII y un 34,7% de linfadenectomía DI. Según el grado de diferenciación se obtuvieron los siguientes resultados: bien diferenciado 18,6%, moderadamente diferenciado 28,5%, pobremente diferenciado 32,6%. En el grupo de pacientes con cirugía curativa (n=365) el porcentaje de éxitos en el postoperatorio fue menor que los de cirugía paliativa (8,7% frente al 15,7%). Los pacientes con intención curativa tienen más afectación ganglionar que el total de pacientes (64,7% vs 54,8%), menos presencia de metástasis hepáticas (4,4% vs 8,1%), menos metástasis

peritoneales (6,3% vs 15,4%), estadios clínicos precoces del tumor (ESTADIO I: 20,3% vs 16,3%) y menor porcentaje de estadios avanzados (ESTADIO IV 25,3% vs 39,6%) como se observa en la tabla 8.

Tabla 8: Características de los pacientes con cáncer gástrico con cirugía curativa

<i>CARACTERÍSTICA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>Tumor mucosecretor</i>	<i>7,7%</i>
<i>Tumor en anillo de sello</i>	<i>14,8%</i>
<i>Afectación ganglionar</i>	<i>64,7%</i>
<i>Metástasis hepáticas</i>	<i>4,4%</i>
<i>Metástasis peritoneales</i>	<i>6,3%</i>
<i>T (invasión de la pared)</i>	<i>T1 (11%) T2 (17,8%) T3 (49,2%) T4 (22%)</i>
<i>N</i>	<i>N0 (33,2%) N1 (38,3%) N2 (20%) N3 (8,5%)</i>
<i>M</i>	<i>M0 (88,8%) M1 (11,2%)</i>
<i>Estadio tumor</i>	<i>IA (9, 6%) IB (10, 7%) II (17, 6%) IIIA (20, 7%) IIIB (16%) IV (25, 3%)</i>
<i>Recidiva</i>	<i>35, 3%</i>
<i>Exitus por el tumor</i>	<i>49, 3%</i>
<i>Exitus por otra causa</i>	<i>23, 8%</i>
<i>Exitus total</i>	<i>76, 7%</i>

## **2 ANÁLISIS COMPARATIVO CIRUGÍA PALIATIVA VS. CURATIVA:**

Los pacientes que se realizó cirugía curativa presentaron una edad media menor, un menor exitus en el postoperatorio, una localización predominantemente baja y estadios clínicos precoces frente a los pacientes con cirugía paliativa (tabla 9). Aunque ninguna de las variables analizadas alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

*Tabla 9: Análisis comparativo de distintas variables según la cirugía realizada: curativa vs. Paliativa.*

	CIRUGÍA PALIATIVA (N=89)	CIRUGÍA CURATIVA (N =365)	P
EXITUS EN POSTOPERATORIO	15,7%	9%	P= 0,051
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	28%	32,6%	P= 0,448
TUMOR EN ANILLO DE SELLO	11,2%	14,7%	P= 0,495
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	BAJA 79,8% ALTA 20,2%	BAJA 83,1% ALTA 16,9%	P=0,535
EDAD (media)	71,3	69,9	P=0,149

## **3 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON CIRUGÍA INTENCIÓN CURATIVA.**

Se realiza el análisis de los pacientes tratados con cirugía curativa (n=365) y su relación con distintas variables.



### **3.1 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:**

Los tumores de localización baja presentaron predominio en mujeres, buen o moderado grado de diferenciación, menor presencia de metástasis peritoneales y estadios clínicos precoces en relación con los tumores de localización alta (tabla 10).

*Tabla 10: Análisis comparativo de distintas variables en relación con la localización del tumor (continúa en página siguiente):*

	LOCALIZACIÓN ALTA (N=62)	LOCALIZACIÓN BAJA (N=303)	P
SEXO VARÓN	71%	55%	<b>P= 0,014</b>
EDAD	68,6 (media)	69,8 (media)	P=0,402
EXITUS EN POSTOPERATORIO	11,2%	8,2%	P= 0,460
LINFADENECTOMÍA I	27,4%	32%	P=0,291
LINFADENECTOMIA II	72,6%	68%	P=0,446
TUMOR EN ANILLO DE SELLO	11,2%	15,5%	P=0,555
T.BIEN DIFERENCIADO	9,6%	20,45%	<b>P= 0,049</b>
T. MODERADAMENTE DIFERENCIADO	40,3%	26%	<b>P=0,03</b>
T. POBREMENTE DIFERENCIADO	35,4%	32%	P=0,656
AFECTACIÓN GANGLIONAR	72,5%	63%	P=0,189
METASTASIS HEPÁTICAS	3,2%	4,6%	P= 0,625
METÁSTASIS PERITONEALES	14,2%	4,6%	<b>P=0,008</b>

Tabla 10: continuación

<b>METÁSTASIS GENERAL</b>	17,7%	8,9%	P=0,064
<b>ESTADÍO CLÍNICO</b>	IA (3,2%) IB (8,1%) II (14,5%) IIIA (14,5%) IIIB (16,1%); IV (43,5%)	IA (11%) IB (11,3%) II (18,3%) IIIA (21,9%) IIIB (15,9%) IV (21,6%)	<b>P=0,009</b>
<b>T</b>	T1 (4,9%) T2 (9,8%) T3 (44,3%) T4 (41%)	T1 (12%) T2 (19,5%) T3 (50,2%) T4 (18,1%)	<b>P= 0,001</b>
<b>N</b>	N0 (26,2%) N1 (36,1%) N2 (21,3%) N3 (16,4%)	N0 (34,7%) N1 (38,8%) N2 (19,7%) N3 (6,8%)	P= 0,080
<b>M</b>	M0 (15,7%) M1 (26,8%)	M0 (84,3%) M1 (73,2%)	P= 0,081

Los pacientes varones presentan con mayor frecuencia tumores de localización alta (cardias y fundus) que las mujeres (fig. 29).

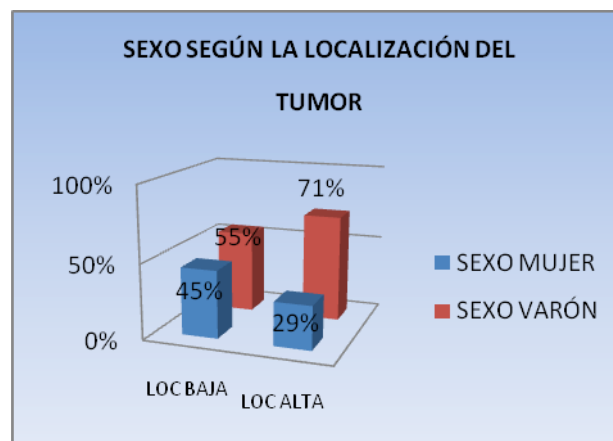


Figura 29: Sexo del paciente según la localización del tumor: alta (cardias y fundus) o baja (cuerpo y antro).

Los tumores de localización alta presenta con mayor frecuencia estadios avanzados frente a los tumores de localización baja (fig. 30).

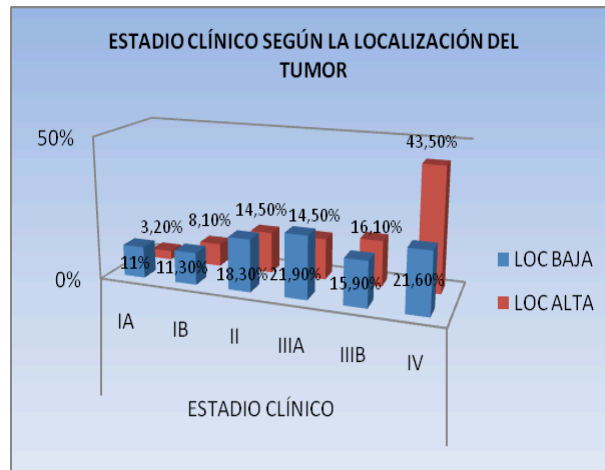


Figura 30: Estadio clínico dependiendo de la localización del tumor.

### **3.2 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR.**

Los tumores de tipo difuso eran más frecuentes en < de 70 años, de histología pobremente diferenciada, con permeación linfática, mayor invasión en profundidad y adenopatías positivas que los tumores de tipo intestinal, tabla 11.

Tabla 11: Análisis comparativo de distintas variables con el tipo histológico del tumor.

	TIPO INTESTINAL (n=131)	TIPO DIFUSO (n=85)	P
SEXO VARÓN	57,3%	45,9%	P= 0,102
EDAD < DE 70 AÑOS	32,8%	47,1%	<b>P=0,036</b>
GRADO DIFERENCIACIÓN	BIEN DIF. 34,7% MODERADO DIF. 42,1% POBRE DIF. 23,1%	BIEN DIF. 1,7% MODERADO DIF. 25,4% POBRE DIF. 39,4%	<b>P&lt;0,001</b>
PERMEACIÓN VENOSA	16,8%	17,6%	P=0,871
PERMEACIÓN LINFÁTICA	12,2%	27,1%	<b>P=0,006</b>
AFECCIÓN GANGLIONAR	62,6%	68,2%	P=0,369
METÁSTASIS HEPÁTICAS	2,3%	2,3%	P=0,976
METÁSTASIS PERITONEALES	2,3%	3,5%	P=0,588
METÁSTASIS A DISTANCIA	3,8%	5,9%	P=0,480
T	T1 14,1% T2 23,4% T3 45,3% T4 17,2%	T1 4,8% T2 13,3% T3 62,7% T4 19,3%	<b>P=0,020</b>
N	N0 35,9% N1 46,9% N2 14,1% N3 3,1%	N0 27,7% N1 36,1% N2 27,7% N3 8,4%	<b>P=0,019</b>
M	M1 3,8%	M1 8,2%	P=0,166

Tabla 11 (continuación)

ESTADIO CLÍNICO TUMOR	IA 12,2%	IA 3,5%	P= 0.117
	IB 12,2%	IB 12,9%	
	II 19,8%	II 14,1%	
	IIIA 26,7%	IIIA 28,2%	
	IIIB 11,5%	IIIB 21,2%	
	IV 17,6%	IV 20%	

### 3.3 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR.

Los tumores con afectación ganglionar se relacionaron con más frecuencia con mayor grado de infiltración de la pared (T), pobres grados de diferenciación y con mayor presencia de metástasis (hepáticas, peritoneales y en general), tal y como se representa en la tabla 12, figura 31 y 32:

Tabla 12: Análisis de las variables dependiendo de la afectación ganglionar o no.

	NO AFECTACIÓN GANGLIONAR (N=129)	AFECTACIÓN GANGLIONAR (N=236)	P
SEXO VARÓN	57,2%	58,9%	P= 0,825
EDAD (media)	69,9(media)	69,1(media)	P=0,488
EXITUS EN POSTOPERATORIO	7,7%	9,3	P=0,701
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	27,9%	13,5%	<b>P=0,01</b>
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	18,6%	40,2%	<b>P&lt; 0,001</b>
TUMOR MUCOSECRETOR	8,5%	7,2%	P= 0,683
TUMOR EN ANILLO DE SELLO	12,4%	16,1%	P= 0,360

Tabla 12 (continuación)

T	T1 83,3% T2 57,6% T3 27,4% T4 10,4%	T1 16,7% T2 42,4% T3 72,6% T4 89,6%	<b>P &lt; 0,001</b>
METÁSTASIS HEPÁTICAS	1,5%	5,9%	P = 0,061
METÁSTASIS PERITONEALES	1,5%	8,8%	<b>P = 0,003</b>

En la siguiente figura, se representa la relación entre la afectación ganglionar del tumor y el grado de diferenciación del tumor.

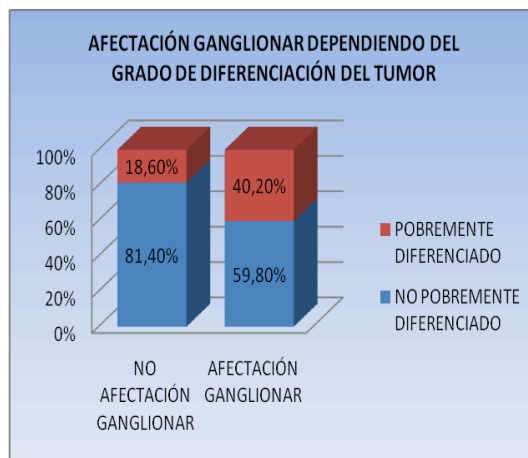
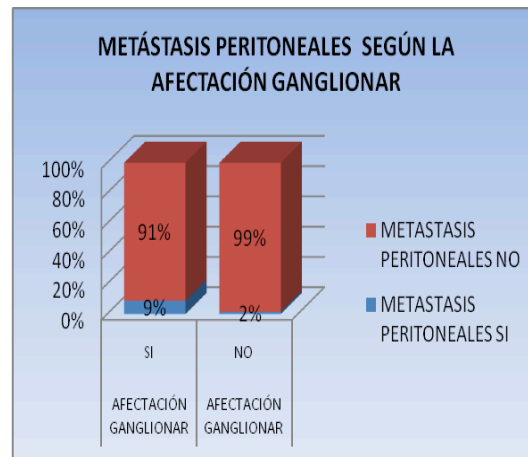


Figura 31: Grado de afectación ganglionar en pacientes con tumores pobremente diferenciados según la anatomía patológica. Los tumores pobremente diferenciados presentan mayor afectación ganglionar que los que no poseen esta histología.

La figura 32 representa la relación entre las metástasis peritoneales y la presencia de ganglios afectados.



*Figura 32: Relación entre la presencia de metástasis peritoneales a distancia y la presencia de afectación ganglionar.*

### **3.4 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA.**

En el análisis comparativo de diversos factores con la presencia de metástasis a distancia. Éstos últimos presentaron con mayor frecuencia histología en anillo de sello, tabla 13 y fig 33, en la siguiente página. No se observó diferencia significativa con el resto de variables analizadas.

Tabla 13: Análisis de las variables dependiendo de la presencia o no de metástasis a distancia.

	METÁSTASIS A DISTANCIA (n=10)	NO METÁSTASIS A DISTANCIA (n=206)	P
SEXO VARÓN	57,8%	57,7%	P=0,567
EDAD	70,3 (media)	69,6 (media)	P=0,655
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO I (32,3%) TIPO II (67,7%)	TIPO I (34,8%) TIPO II (65,2%)	P= 0,465
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	10,5%	19,5%	P=0,269
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	23,6%	29%	P=0,313
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	44,7%	31,1%	P=0,069
TUMOR MUCOSECRETOR	7,8%	7,6%	P=0,577
TUMOR ANILLO DE SELLO	34,2%	12,5%	<b>P=0,001</b>
TIPO DE TUMOR	INTESTINAL 38% DIFUSO 62%	INTESTINAL 61,1% DIFUSO 28,9%	P=0,480

En la figura 33, se representa la relación entre la histología en anillo de sello y la presencia o no de metástasis a distancia.



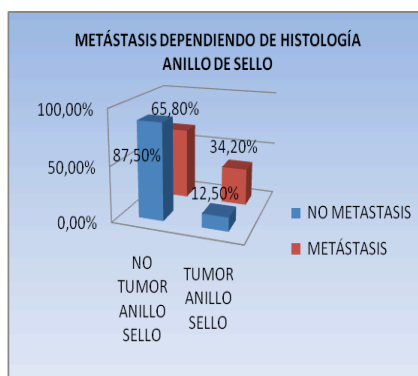


Figura 33: Metástasis en cáncer gástrico dependiendo de la histología de células en anillo de sello.

### 3.5 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL PACIENTE (< de 70 años o ≥ de 70 años).

Los pacientes < de 70 años eran varones con histología en anillo de sello, a los que se le realizó con mayor frecuencia Linfadenectomía tipo II, tabla 14 y fig 34.

Tabla 14: Análisis comparativo de distintas variables en función de la edad del paciente al diagnóstico:

	EDAD < 70 AÑOS (N=157)	EDAD ≥ 70 AÑOS (N=208)	P
SEXO VARÓN	66,2%	51,4%	<b>P= 0,005</b>
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO II (76,4%)	TIPO II (56,7%)	<b>P&lt; 0,001</b>
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	15,9%	20,6%	P= 0,154
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	24,2%	31,7%	P=0,072
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	36,3%	29,8%	P=0,115

Tabla 14: continuación

TUMOR MUCOSECRETOR	8,2%	7,2%	P=0,704
TUMOR ANILLO DE SELLO	19,1%	11,5%	<b>P=0,044</b>
AFECTACIÓN GANGLIONAR	61,7%	66,8%	P=0,187
METÁSTASIS A DISTANCIA	9,5%	11%	P= 0,73
ESTADIO CLÍNICO	IA (51,4%) IB (38,4%) II (43,75%) IIIA (38,1%) IIIB (49,1%) IV (37,9%)	IA (48,6%) IB (61,6%) II (56,25%) IIIA (61,9%) IIIB (50,9%) IV (62,1%)	P=0,495

La siguiente figura representa la relación entre la edad del paciente y el sexo.

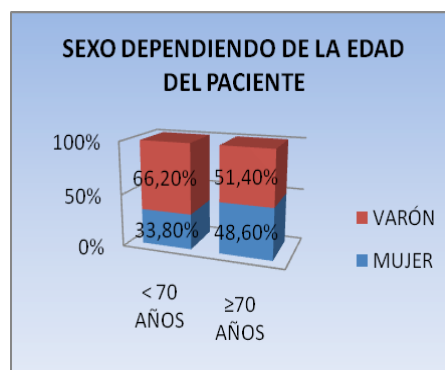


Figura 34: Sexo del paciente dependiendo de la edad del mismo (< de 70 años y ≥ 70 años).

A continuación se expone la edad media de los pacientes dependiendo del estadio clínico. En el análisis estadístico no se observan diferencias estadísticas entre los distintos estadios y edad de los pacientes. P=0,899, tabla 15.

Tabla 15: Edad media de los pacientes según el estadio clínico del tumor

ESTADIO CLÍNICO	EDAD MEDIA
IA	68,40
IB	70,62
II	69,45
IIIA	70,20
IIIB	69,59
IV	70,42

#### **4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO EN LOS PACIENTES CON CIRUGÍA CURATIVA.**

Se analizan los pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato (32) del total de pacientes a los que se les realizó cirugía curativa.

##### **4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL EXITUS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.**

La edad y la realización de esplenectomía se relacionó de forma estadísticamente significativa con el éxito en el postoperatorio; a mayor edad, mayor probabilidad de éxito. Además, estos pacientes, presentaron estadios clínicos avanzados con presencia de metástasis a distancia, tabla 16, fig 35-36-37.

Tabla 16: Análisis del éxito en el postoperatorio en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

	NO EXITUS EN POSTOPERATORIO (N=333)	EXITUS EN POSTOPERATORIO (N=32)	P
SEXO VARÓN	57,6%	59,3%	P= 0,851
EDAD	Media 69,19	Media 74,94	<b>P&lt;0,001</b>
EDAD ≥ 70 años	54,6%	81,2%	<b>P=0,004</b>
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO I (34,9%) TIPO II (65,1%)	TIPO I (32,2%) TIPO II (67,8%)	P=0,771
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	19,2%	12,5%	P=0,351
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	27,6%	37,5%	P=0,237
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	33%	25%	P=0,337
TUMOR MUCOSECRETOR	7,8%	6,25%	P=0,752
TUMOR EN ANILLO DE SELLO	14,1%	21,8%	P=238
AFECTACIÓN GANGLIONAR	64,2%	68,7%	P=0,612
METÁSTASIS A DISTANCIA	8,1%	34,3%	<b>P&lt;0,001</b>
GASTRECTOMÍA SUBTOTAL	56,7%	50%	P=0,462
GASTRECTOMÍA TOTAL	43,3%	50%	P=0,442
ESPLENECTOMÍA	19,5%	34,3%	<b>P=0,048</b>
ESTADIO CLÍNICO	IA (91,4%) IB (100%) II (92,2%) IIIA (100%) IIIB (96,6%) IV (78,3%)	IA (8,6%) IB (0%) II (7,8%) IIIA (0%) IIIB (3,4%) IV (21,7%)	<b>P&lt;0,001</b>
LOCALIZACIÓN TUMOR	ALTA (16,5%) BAJA (83,5%)	ALTA (21,8%) BAJA (78,2%)	P= 0,441

En la figura 35 se representa la relación entre la edad del paciente y el éxito en el postoperatorio

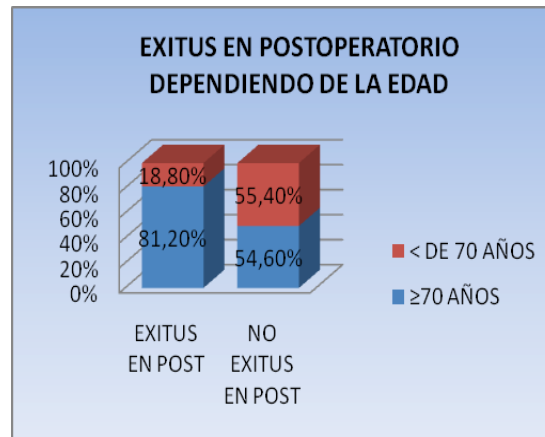


Figura 35: Exitus en el postoperatorio dependiendo de la edad del paciente.

La realización de esplenectomía se relaciona con una mayor mortalidad en el postoperatorio, (fig. 36).

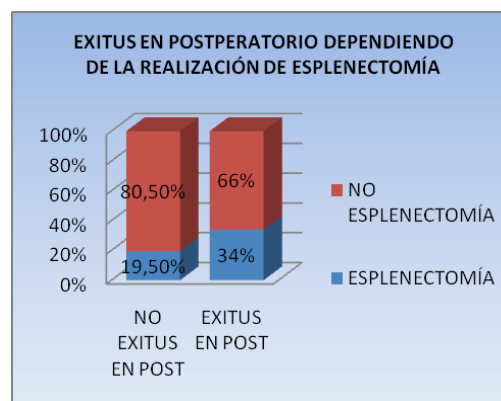


Figura 36: Exitus en postoperatorio dependiendo de la realización o no de esplenectomía en la cirugía del cáncer gástrico.

En la figura 37 podemos observar como los estadios más avanzados del tumor se relacionan con mayor mortalidad en el postoperatorio.

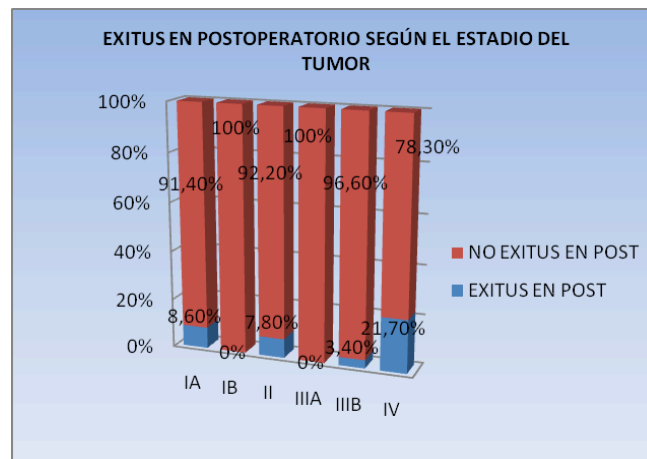


Figura 37: Éxito en postoperatorio según el estadio clínico del tumor.

#### **4.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE MORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO.**

En el presente apartado se analizan determinadas variables para observar su valor predictivo independiente de mortalidad postoperatoria. Como variable dependiente se estudia el éxito en el postoperatorio, en función de las variables independientes: varón, edad, esplenectomía, afectación ganglionar, metástasis, estadio, grado de afectación en profundidad (T) y localización. En este caso, solamente el estadio IV, la realización de esplenectomía y la edad se asocian de forma independiente con mayor mortalidad en el postoperatorio inmediato. Se puede concluir que estas dos variables son predictivas, de forma independiente, de la mortalidad en el postoperatorio (tabla 17).

Tabla 17: Resultados del análisis de regresión logística de Cox para la mortalidad en el postoperatorio.

Reg. Logística	Odds Ratio (IC 95%)
<b>EDAD</b>	<b>1,1 (1,04-1,18)</b>
<b>ESTADIO IV</b>	<b>1,9 (1,4-7,8)</b>
<b>ESPLENECTOMÍA</b>	<b>2,7 (1-7,1)</b>

##### **5 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON INTENCIÓN CURATIVA NO FALLECIDOS EN POSTOPERATORIO**

En este apartado, se analiza la recidiva del tumor de los pacientes operados con intención curativa. Cabe destacar, que los pacientes diagnosticados y operados con estadio IV, en el seguimiento no se consideró recidiva de la enfermedad, sino progresión de la misma. Esto nos puede llevar a errores de confusión en cuanto al tiempo medio de recidiva que es mayor en el estadio IV que en el III b, como veremos en los siguientes apartados.

La recidiva global del cáncer gástrico de los pacientes tratados con intención curativa se sitúa en un 34% a 1 año, 45% a 5 años y 47% a 10 años, como se puede observar en la figura 38.

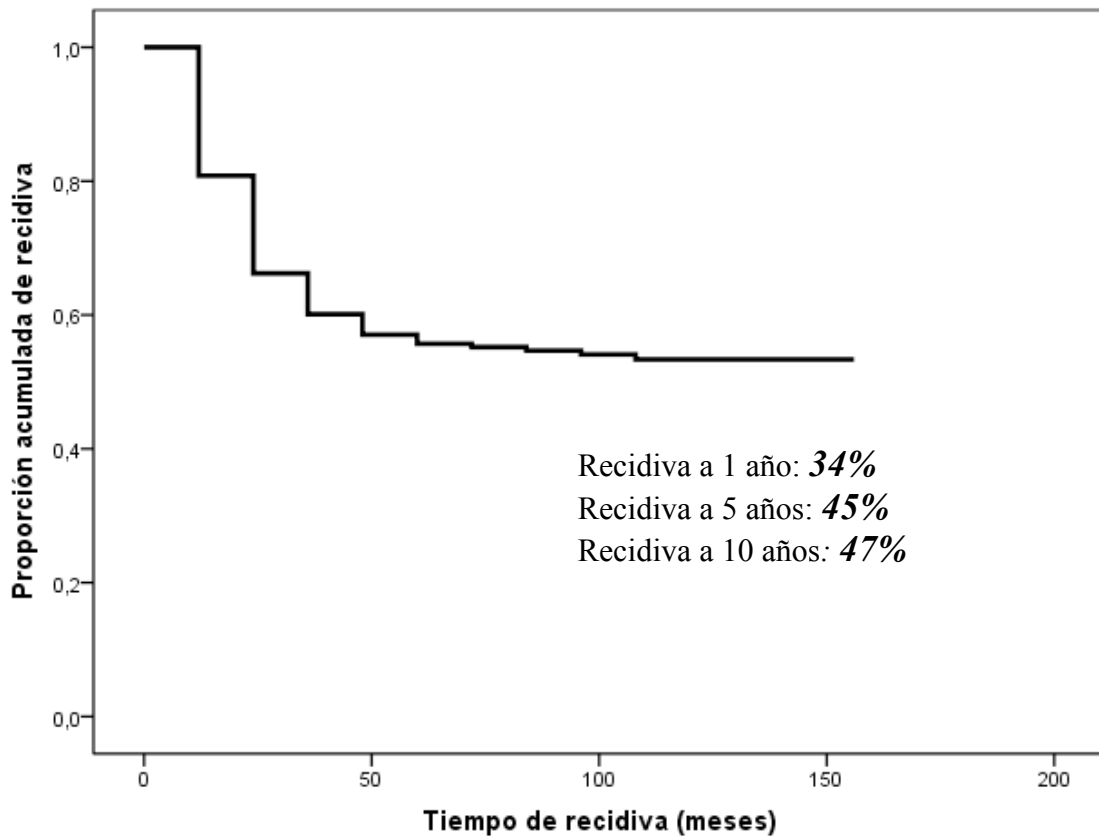


Figura 38: Recidiva a 1, 5 y 10 años de los pacientes con cáncer gástrico con tratamiento con intención curativa durante los años 1996-2001 en el área sanitaria de León.

### **5.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA.**

Los pacientes de menor edad, con estadios clínicos avanzados, histología de tipo difuso, en anillo de sello y ganglios positivos presentaron mayor probabilidad de recidiva en el seguimiento como se observa en la tabla 18.



Tabla 18: Análisis comparativo variables en función de la recidiva o no de los pacientes tratados con intención curativa (continúa en la siguiente página).

	NO RECIDIVA (N=204)	RECIDIVA (N=129)	P
SEXO VARÓN	53,9%	63,5%	P=0,083
EDAD (media)	70,25 (media)	67,51 (media)	<b>P= 0,023</b>
EDAD ≥ 70 AÑOS	57,3%	50,3%	P=0,214
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO I (35,1%) IPO II (64,9%)	TIPO I (34,5%) TIPO II (65,5%)	P=0,908
TIPO DE TUMOR	INTESTINAL 71,8% DIFUSO 56,5%	INTESTINAL 28,2% DIFUSO 43,5%	<b>P=0,021</b>
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	69,8%	30,2%	P=0,135
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	65,9%	34,1%	
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	55,9%	44,1%	
TUMOR MUCOSECRETOR	8,8%	6,2%	P=0,385
TUMOR ANILLO DE SELLO	10,7%	19,3%	<b>P=0,028</b>
AFECTACIÓN GANGLIONAR	52,4%	82,9%	<b>P&lt;0,001</b>
PERMEACIÓN VENOSA	15,6%	23,2%	P=0,084
PERMEACIÓN LINFÁTICA	11,7%	23,2%	<b>P=0,006</b>
PERMEACIÓN NEURAL	19,1%	24%	P=0,284

Tabla 18: continuación

<b>T</b>	T1 (17,6%) T2 (22,7%) T3 (43,4%) T4 (16,1%)	T1 (0,7%) T2 (10,9%) T3 (60,9%) T4 (27,3%)	<b>P&lt;0,001</b>
<b>N</b>	N0 (46,4%) N1 (32,3%) N2 (16,6%) N3 (4,5%)	N0 (16,2%) N1 (47,2%) N2 (24,8%) N3 (11,6%)	<b>P&lt;0,001</b>
<b>M</b>	M0 (89,7%) M1 (10,3%)	M0 (93,8%) M1 (6,2%)	P=0,197
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>	IA (15,1%) IB (15,6%) II (21%) IIIA (18,6%) IIIB (8,8%) IV (20,5%)	IA (0,7%) IB (5,4%) II (12,4%) IIIA (28,9%) IIIB (29,4%) IV (23,2%)	<b>P&lt;0,001</b>
<b>LOCALIZACIÓN</b>	ALTA (14,2%) BAJA (85,8%)	ALTA (20,1%) BAJA (79,9%)	P=0,155

## **5.2 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO: KAPLAN-MEIER y TABLAS DE MORTALIDAD DE LA RECIDIVA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON INTENCIÓN CURATIVA NO FALLECIDOS EN POSTOPERATORIO.**

A continuación se realiza el análisis de la recidiva en función del tiempo dependiendo de una serie de variables. En el análisis Kaplan-Meier de la recidiva se obtiene que el tiempo medio de recidiva es menor en el varón que en la mujer (87,69 frente a 105,84; p= 0,047) (fig.39).

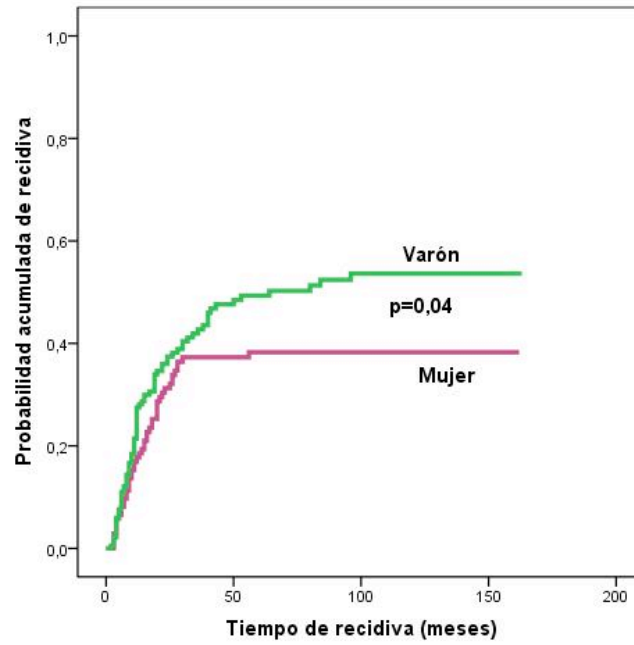


Figura 39: Kaplan-Meier de la recidiva dependiendo del sexo.

Los tumores con células en anillo de sello presentan un tiempo medio de recidiva menor que los que no presentan esta histología (64,27 vs 100,75;  $p= 0,005$ ) (fig. 40).

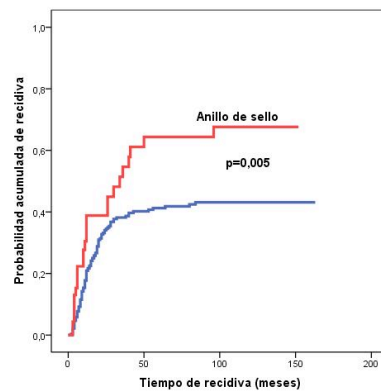


Figura 40: Kaplan-Meier del tiempo de recidiva dependiendo de la histología en anillo de sello.

Los tumores que presentaron afectación ganglionar presentaron un tiempo medio de recidiva menor que los que no tenían adenopatías positivas (73,57 vs. 132,99;  $p=0,000$ ) (fig. 41).

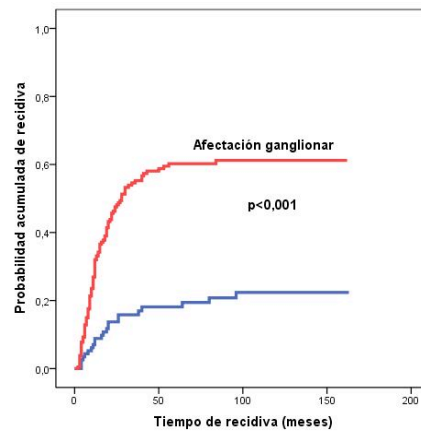


Figura 41: Kaplan-Meier de la recidiva dependiendo de la presencia de afectación ganglionar o no.

Los tumores gástricos de tipo difuso presentaron una mayor probabilidad de recidiva que los tumores de tipo intestinal.  $P= 0,019$ .

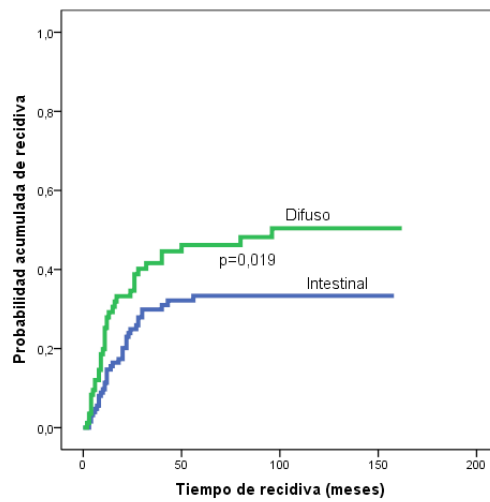


Figura 42: Probabilidad de recidiva en el cáncer gástrico dependiendo del tipo histológico del tumor.

Los tumores gástricos de tipo histológico difuso tienen mayor probabilidad de recidiva que los tumores de tipo intestinal, tabla 19,  $p=0,017$ .

Tabla 19: Recidiva del cáncer gástrico dependiendo del tipo histológico del tumor.

	RECIDIVA 1 año	RECIDIVA 5 años	RECIDIVA 10 años
INTESTINAL	24%	33%	33%
DIFUSO	33%	46%	51%

Los pacientes con permeación linfática en la anatomía patológica presentaron un tiempo medio de recidiva menor frente a los pacientes sin permeación (67,5 vs. 101,14;  $P=0,002$ ) (Fig. 43).

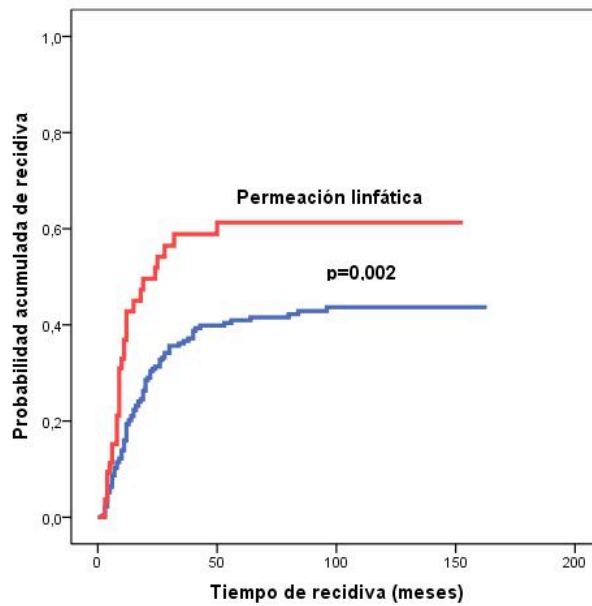


Figura 43: Kaplan-Meier para la recidiva dependiendo de la presencia de permeación linfática o no.

Los tumores pobremente diferenciados y los moderadamente diferenciados presentaron mayor probabilidad de recidiva que los tumores bien diferenciados (fig. 44)  $P=0,022$ .

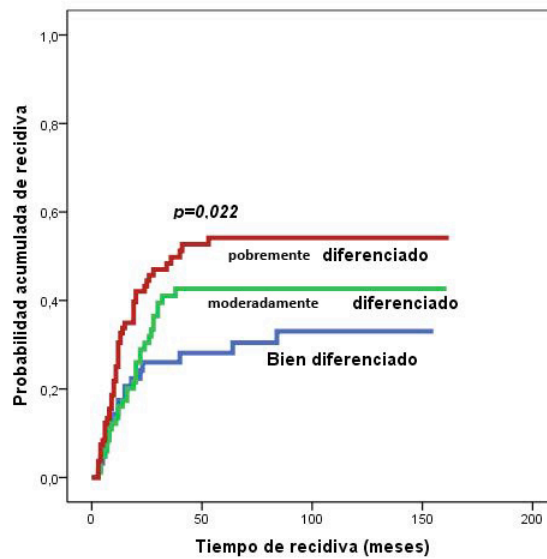


Figura 44: Probabilidad acumulada de recidiva según el grado de diferenciación del tumor.

Los tumores pobre y moderadamente diferenciados tienen mayor probabilidad de recidiva que los tumores bien diferenciados a 1, 5 y 10 años.

Los pacientes con estadios clínicos avanzados (IV, IIIB, IIIA) presentaron un tiempo medio de recidiva menor que estadios precoces (IA, IB, II) ( $P=0,000$ ) (tabla 20) (fig. 45 y fig. 46).

Tabla 20: Número de casos, tiempo medio de recidiva y mediana de supervivencia según el estadio clínico del paciente.

ESTADIO CLÍNICO	Nº CASOS RECIDIVA	TIEMPO MEDIO RECIDIVA(meses)	MEDIANA TIEMPO SUPERVIVENCIA
<b>IA</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>156,00</b>
<b>IB</b>	<b>7</b>	<b>27,57</b>	<b>144,00</b>
<b>II</b>	<b>16</b>	<b>26,13</b>	<b>156,00</b>
<b>IIIA</b>	<b>37</b>	<b>19,43</b>	<b>56,40</b>
<b>IIIB</b>	<b>38</b>	<b>13,79</b>	<b>17,94</b>
<b>IV</b>	<b>30</b>	<b>12,43</b>	<b>28,85</b>

A continuación se observa la probabilidad de recidiva dependiendo del estadio clínico según el análisis de Kaplan-Meier.

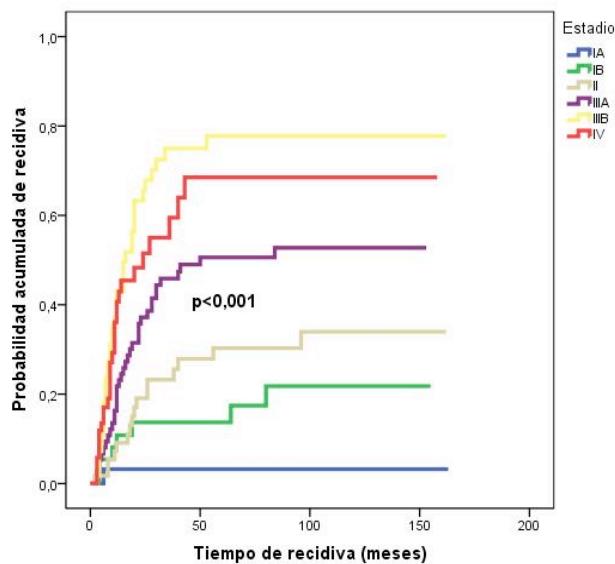


Figura 45: Kaplan-Meier de la recidiva según el estadio clínico.



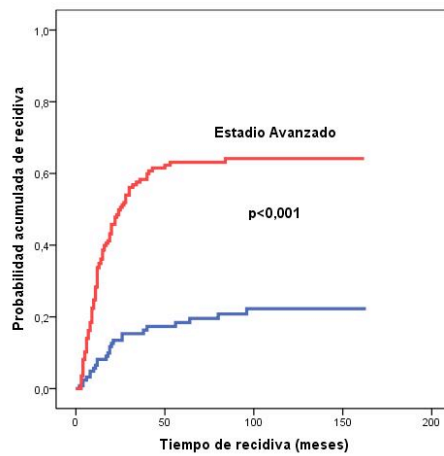


Figura 46: Kaplan-Meier de la recidiva según estadio clínico avanzado (III y IV) o precoz (I y II). ( $P < 0,001$ ).

En la siguiente tabla se presentan datos sobre la probabilidad de recidiva a 1 y 5 años según el estadio clínico al diagnóstico.

Tabla 21: Probabilidad de recidiva en el seguimiento del cáncer gástrico según el estadio clínico.

ESTADIO CLÍNICO	PROBABILIDAD RECIDIVA a 1 año	PROBABILIDAD DE RECIDIVA a 5 años
<b>Ia</b>	3%	3%
<b>Ib</b>	13%	17%
<b>II</b>	19%	30%
<b>IIIa</b>	37%	50%
<b>IIIb</b>	63%	78%
<b>IV</b>	47%	68%

### **5.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA Y COX PARA LA RECIDIVA.**

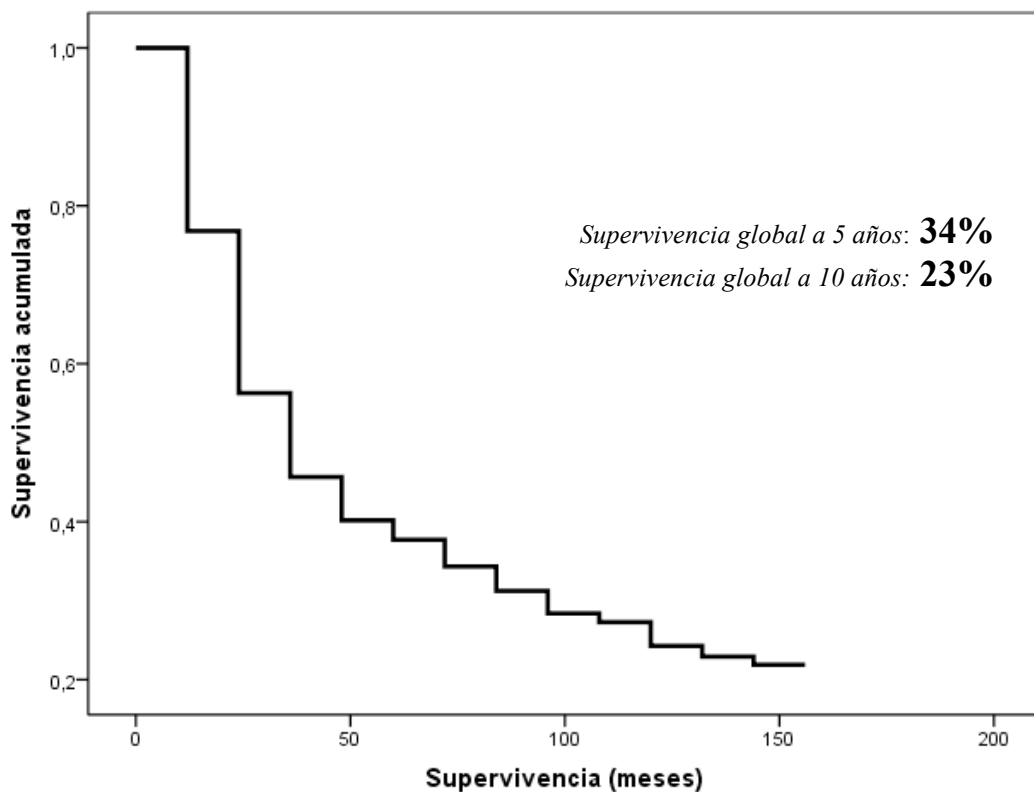
En el análisis de regresión de Cox, las variables estadio avanzado (III y IV), sexo varón, el número de adenopatías infiltradas y tumor células en anillo se sello, se asocian de forma independiente con la recidiva como se observa en la tabla 22.

*Tabla 22: Análisis de Regresión de Cox y de Regresión Logística de las variables que tienen valor predictivo independiente en la recidiva.*

VARIABLES	REGRESIÓN COX (HAZARD RATIO)	REGRESIÓN LOGÍSTICA (ODDS RATIO)
ESTADIO II	<b>9,4</b> (1,2-71,8)	<b>11,0</b> (1,3-89,2)
ESTADIO IIIA	<b>16,2</b> (2,2-119,8)	<b>30,0</b> (3,8-236,8)
ESTADIO IIIB	<b>29,5</b> (3,9-219,8)	<b>69,9</b> (8,6-568,4)
ESTADIO IV	<b>19,0</b> (2,4-145,5)	<b>17,1</b> (2,1-136,0)
SEXO VARÓN	<b>1,6</b> (1,1-2,4)	<b>2,0</b> (1,1-3,5)
TUMOR CÉLULAS ANILLO DE SELLO		<b>2,2</b> (0,9-4,5)
Nº ADENOPATIAS INFILTRADAS	<b>1,0</b> (1,0-1,0)	

## **6 ANÁLISIS DE MORTALIDAD GLOBAL (EXITUS TOTAL).**

Los resultados de supervivencia a 5 y 10 años en el cáncer gástrico son pobres como se puede observar en la figura 47.



*Figura 47: Resultados de supervivencia global de los pacientes con tratamiento quirúrgico con intención curativa en el área sanitaria de León (años 1996-2001).*

A continuación se analiza la mortalidad global (éxito total) en relación a un grupo de variables.

## 6.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE MORTALIDAD GLOBAL

La mortalidad fue significativamente superior en varones de edad avanzada con tumores de tipo difuso, moderadamente o pobremente diferenciados, con histología en anillo de sello, y presencia de adenopatías positivas (media 5,88).

Tabla 23: Análisis de mortalidad global para las distintas variables estudiadas.

	NO EXITUS (n=85)	EXITUS (n=248)	P
SEXO VARÓN	43,5%	62,5%	<b><i>P=0,002</i></b>
EDAD (media)	66,58	70,08	<b><i>P=0,010</i></b>
EDAD ≥ 70 AÑOS	43,5%	58,4%	<b><i>P= 0,017</i></b>
ESPLENECTOMÍA	15,2%	20,9%	P=0,255
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO I (26%) TIPO II (74%)	TIPO I (38,2%) TIPO II (61,8%)	<b><i>P= 0,048</i></b>
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	38,1%	61,9%	<b><i>P=0,042</i></b>
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	25,3%	74,7%	
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	20,7%	79,3%	
TUMOR MUCOSECRETOR	5,8%	8,4%	P=0,443

Tabla 23: continuación

TUMOR CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO	44,7%	70,9%	<b><i>P&lt;0,001</i></b>
AFECCIÓN GANGLIONAR	44,7%	70,9%	<b><i>P&lt;0,001</i></b>
Nº ADENOPATÍAS INFILTRADAS	2,41 (media)	5,88 (media)	<b><i>P&lt;0,001</i></b>
PERMEACIÓN VENOSA	14,1%	20,1%	P=0,217
PERMEACIÓN LINFÁTICA	16,4%	16,1%	P=0,941
PERMEACIÓN NEURAL	16,4%	22,5%	P=0,233
METÁSTASIS HEPÁTICAS	0%	4,4%	<b><i>P=0,048</i></b>
METÁSTASIS GENERAL	1,1%	10,4%	<b><i>P=0,007</i></b>
T	T1 (19,5%) T2 (30,4%) T3 (46,3%) T4 (3,6%)	T1 (8,1%) T2 (13,9%) T3 (51,6%) T4 (26,2%)	<b><i>P&lt;0,001</i></b>
N	N0 (54,8%) N1 (32,9%) N2 (9,7%) N3 (2,4%)	N0 (27,7%) N1 (40%) N2 (23,2%) N3 (8,9%)	<b><i>P&lt;0,001</i></b>
M	M0 (98,8%) M1 (1,2%)	M0 (88,8%) M1 (11,2%)	<b><i>P=0,004</i></b>
ESTADIO CLÍNICO	IA (18,8%) IB (17,6%) II (24,7%) IIIA (25,8%) IIIB (7%) IV (5,8%)	IA (6,4%) IB (9,6%) II (15,3%) IIIA (21,3%) IIIB (20,1%) IV (27%)	<b><i>P&lt; 0,001</i></b>
LOCALIZACIÓN	ALTA (5,8%) BAJA (94,2%)	ALTA (20,1%) BAJA (79,9%)	<b><i>P= 0,002</i></b>
TIPO DE TUMOR	INTESTINAL 35,9% DIFUSO 21,2%	INTESTINAL 64,1% DIFUSO 78,8%	<b><i>P=0,021</i></b>

## 6.2 ANÁLISIS KAPLAN-MEIER DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Para la variable SEXO se obtiene que el tiempo medio de supervivencia es menor en el varón que en la mujer (53,78 vs. 72,98; P= 0,006) (Fig. 48).

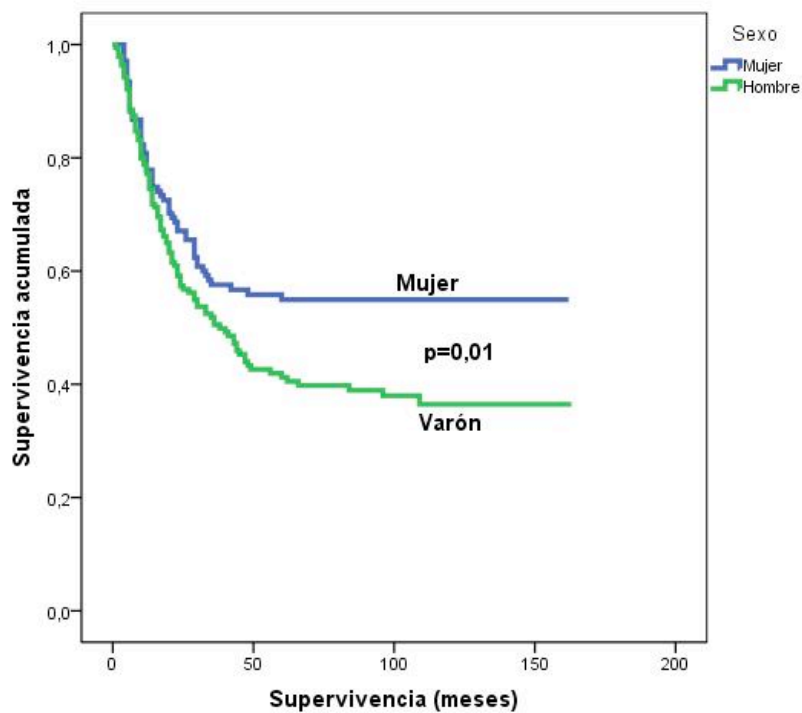


Figura 48: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global del cáncer gástrico dependiendo del sexo.

Los pacientes con EDAD  $\geq 70$  años presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los pacientes EDAD  $< 70$  años (53,38 vs 70,97; P= 0,020) (fig. 49).

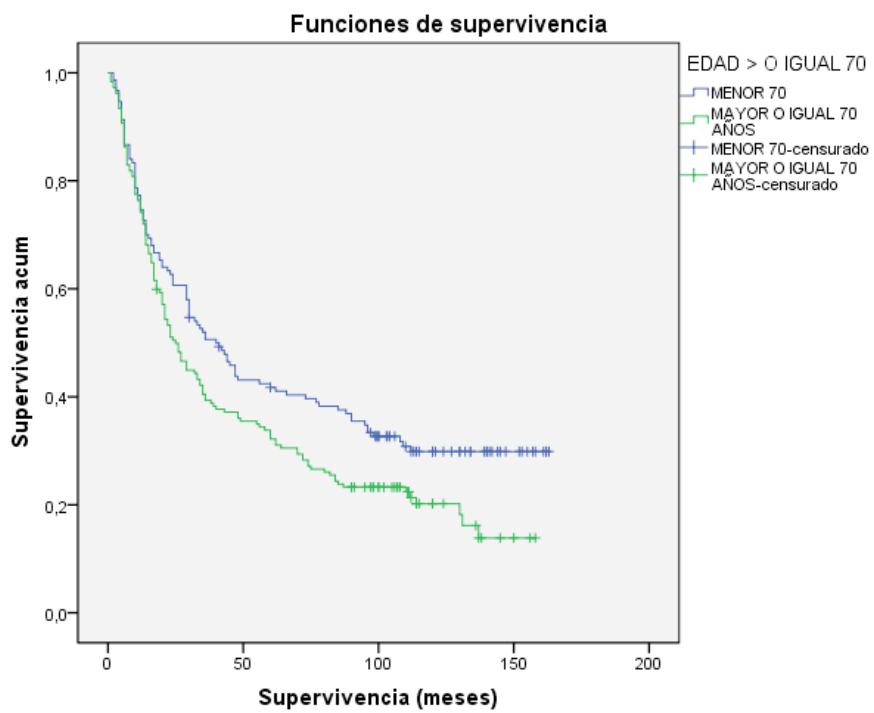


Figura 49: Supervivencia cáncer gástrico (Kaplan-Meier) según la edad (< 70 o ≥ 70 años).

Los pacientes sometidos a LINFADENECTOMÍA II presentaron un tiempo medio de supervivencia mayor que los que se les realizó LINFADENECTOMÍA I (69,85 vs. 52,56; P=0,025) (Fig. 50).

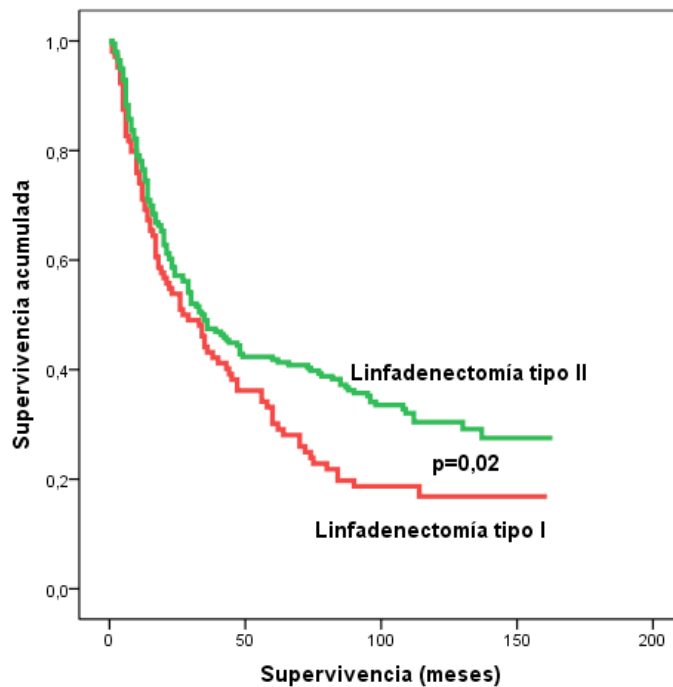


Figura 50: Kaplan-Meier de la supervivencia dependiendo del tipo de linfadenectomía (tipo I vs. tipo II).

A continuación se compara el tipo de linfadenectomía (TIPO I y II) y el número de adenopatías infiltradas (0-5; 6-10; más de 10 adenopatías) y su influencia en la supervivencia. En los pacientes con 0-5 adenopatías infiltradas, el tiempo medio de supervivencia resultó mayor para los que se le realizó LINFADENECTOMÍA TIPO II frente a los de TIPO I (83,24 vs. 58,78). Para los pacientes con 6-10 adenopatías, a los que se realizó LINFADENECTOMÍA TIPO II presentaron mayor tiempo medio de supervivencia frente a los TIPO I (63,71 vs. 27,46). En el caso de los pacientes > de 10 adenopatías positivas; los de TIPO II también presentaron mayor tiempo medio de supervivencia frente a los TIPO I (33,82 vs. 27,75) (P= 0,001).



Los tumores bien diferenciados presentan un tiempo medio de supervivencia mayor que los que no lo son (78,07 vs 57,55%) (P= 0,011) (fig. 51).

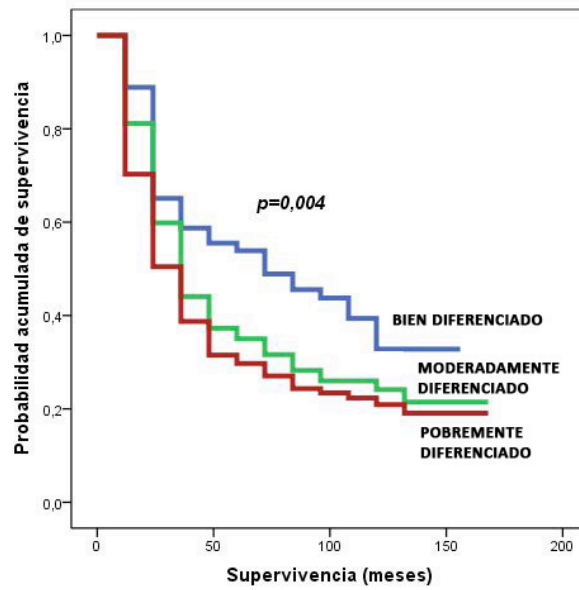


Figura 51: Kaplan-Meier de la supervivencia dependiendo del grado de diferenciación del tumor.

Los tumores con afectación ganglionar presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los que no presentaron ganglios positivos (48,06 vs. 87,07; P=0,000) (fig. 52).

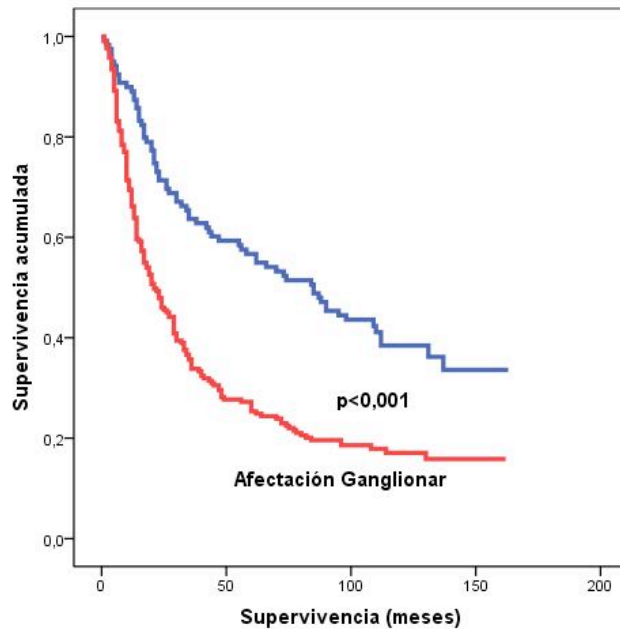


Figura 52: Análisis de supervivencia para la afectación ganglionar en el cáncer gástrico según curvas de Kaplan-Meier.

La presencia de metástasis a distancia en cáncer gástrico reducen el tiempo medio de supervivencia frente a los tumores que no presentan a distancia (14,2 vs. 66,03;  $P=0,000$ ) (fig. 53). Para los que presentan metástasis hepáticas el tiempo medio es de 14,90 frente a los que no presentan afectación hepática, con un tiempo medio de 63,62;  $P<0,001$ ; fig. 54.

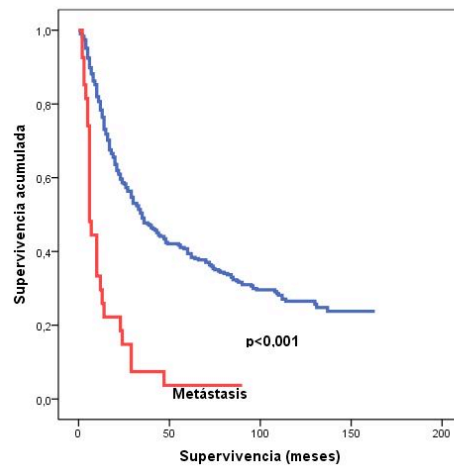


Figura 53: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia del cáncer gástrico en pacientes con presencia o no de metástasis a distancia.

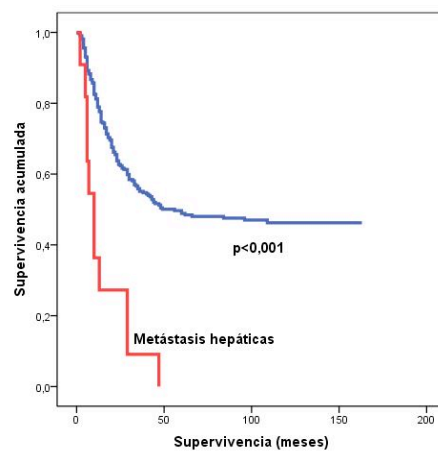


Figura 54: Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia del cáncer gástrico en pacientes con presencia de metástasis hepáticas.

Los tumores con estadio clínico avanzado al diagnóstico (IIIA, IIIB, IV) presentan tiempos medios de supervivencia menores que los estadios precoces (IA, IB, II);  $P < 0,001$ , tabla 24 y fig. 55.

Tabla 24: Tiempo medio de supervivencia según el estadio clínico del tumor.

ESTADIO CLÍNICO	MEDIANA TIEMPO DE SUPERVIVENCIA
IA	156,00
IB	144,00
II	156,00
IIIA	56,40
IIIB	17,94
IV	28,85

A continuación, en la siguiente gráfica se observa la supervivencia por estadios.

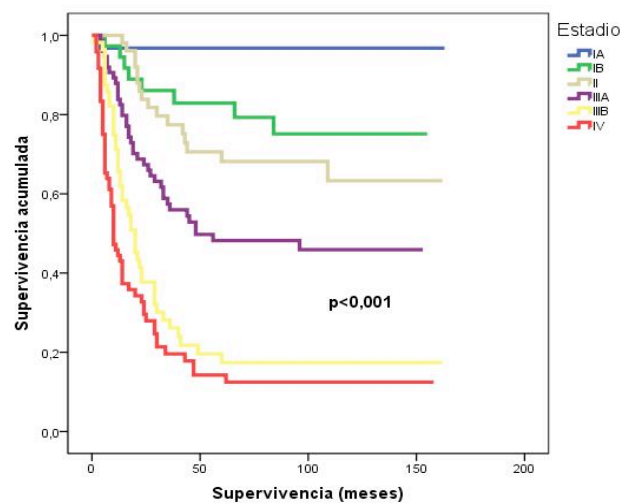


Figura 55: Análisis de supervivencia según Kaplan-Meier para el estadio clínico del tumor.

Los pacientes con localización alta del tumor (cardias, fundus) presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los pacientes con localización baja (cuerpo, antro) (36,77 vs. 67,01;  $P < 0,001$ ) (fig. 56).

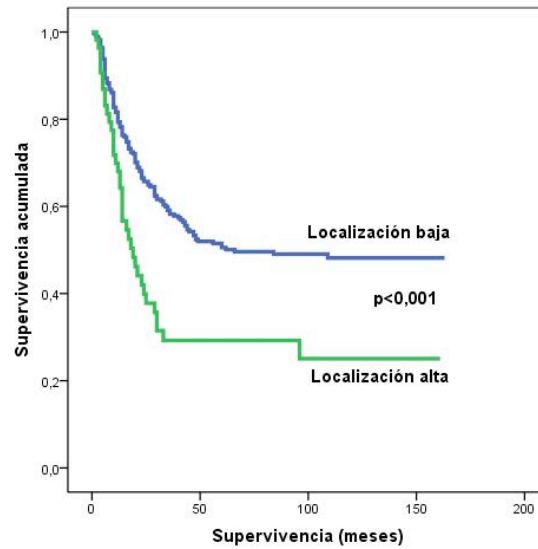


Figura 56: Kaplan-Meier de la supervivencia según la localización del tumor.

Tabla 25: Tabla de mortalidad a 1, 5 y 10 años

ESTADIO CLÍNICO	SUPERVIVENCIA a 1 año	SUPERVIVENCIA a 5 años	SUPERVIVENCIA a 10 años
<b>Ia</b>	78%	69%	52%
<b>Ib</b>	77%	53%	32%
<b>II</b>	72%	47%	32%
<b>IIIa</b>	65%	39%	27%
<b>IIIb</b>	36%	14%	10%
<b>IV</b>	29%	10%	5%

### **6.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA Y COX PARA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.**

De las diferentes variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global, aquellas que mostraron un valor predictivo independiente en la regresión logística fueron el sexo varón, la edad, el tipo de linfadenectomía, el estadio clínico y la localización (tabla 21). En el análisis de Cox las variables que se asocian, sin embargo, fueron el sexo varón, edad, tipo de linfadenectomía, estadio clínico, localización, nº de adenopatías infiltradas y metástasis hepáticas.

*Tabla 26: Variables que influyen de forma significativa en la supervivencia global del cáncer gástrico.*

<b>VARIABLES</b>	<b>REG. LOGÍSTICA (ODDS RATIO)</b>	<b>REG. DE COX (HAZARD RATIO)</b>
<b>SEXO VARÓN</b>	<b>3,3</b> (1,6-6,7)	<b>1,5</b> (1,1-2,2)
<b>EDAD</b>	<b>1,03</b> (1,0-1,06)	<b>1,0</b> (1,0-1,03)
<b>TIPO DE LINFADENECTOMÍA</b>	<b>0,3</b> (0,1-0,750)	<b>0,5</b> (0,4-0,8)
<b>ESTADIO IIIA</b>	<b>3,6</b> (1,1-11,9)	
<b>ESTADIO IIIB</b>	<b>16,6</b> (3,6-75,5)	<b>2,5</b> (1,2-5,5)
<b>ESTADIO IV</b>	<b>12,6</b> (3,0-52,2)	<b>3,4</b> (1,5-7,5)
<b>LOCALIZACIÓN ALTA</b>	<b>3,0</b> (1,0-8,9)	<b>1,5</b> (1,0-2,2)
<b>Nº ADENOPATÍAS INFILTRADAS</b>		<b>1,0</b> (1,0-1,05)
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA</b>		<b>3,2</b> (1,6-6,2)

**7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE FACTORES RELACIONADOS CON EL ÉXITUS POR EL TUMOR.**

Se realiza a continuación el análisis estadístico de las variables que puedan influir en la supervivencia o éxitus del paciente por causa del tumor.

**7.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE FACTORES RELACIONADOS CON ÉXITUS POR EL TUMOR.**

Los pacientes fallecidos por el tumor eran varones con neoplasias de localización alta, pobremente diferenciados, histología en anillo de sello, con permeación venosa, afectación ganglionar, metástasis a distancia y estadios clínicos avanzados como se observa en la tabla 27 y figura 55.

Tabla 27: Análisis comparativo de los factores relacionados con el éxitus por el tumor.

	NO EXITUS	EXITUS POR EL TUMOR	P
SEXO VARÓN	50,6%	65%	<b>P=0,009</b>
EDAD ≥ 70 AÑOS	54,8%	54,4%	P=0,952
ESPLENECTOMÍA	15%	23,9%	<b>P=0,041</b>
TIPO DE LINFADENECTOMÍA	TIPO I (35,6%) TIPO II (64,4%)	TIPO I (34,3%) TIPO II (65,7%)	P=0,813
TUMOR BIEN DIFERENCIADO	63,5%	36,5%	<b>P=0,016</b>
TUMOR MODERADAMENTE DIFERENCIADO	53,8%	46,2%	
TUMOR POBREMENTE DIFERENCIADO	41,4%	58,6%	

Tabla 27: continuación

TUMOR MUCOSECRETOR	8,4%	7,1%	P=0,671
TUMOR CELULAS EN ANILLO DE SELLO	9,6%	18,5%	<b>P=0,019</b>
AFECCIÓN GANGLIONAR	45,7%	82,6%	<b>P&lt;0,001</b>
PERMEACIÓN VENOSA	13,2%	23,9%	<b>P=0,012</b>
PERMEACIÓN LINFÁTICA	12,6%	19,7%	P=0,078
PERMEACIÓN NEURAL	17,4%	24,5%	P=0,113
METÁSTASIS HEPÁTICAS	0%	6,5%	<b>P=0,001</b>
METÁSTASIS PERITONEAL	1,2%	8,3%	<b>P=0,002</b>
METÁSTASIS EN GENERAL	1,2%	14,9%	<b>P&lt;0,001</b>
T	T1 (21,6%) T2 (27,7%) T3 (43,2%) T4 (7,4%)	T1 (0,6%) T2 (8,5%) T3 (57,3%) T4 (33,5%)	<b>P&lt;0,001</b>
N	N0 (53%) N1 (33,3%) N2 (11,1%)	N0 (16,3%) N1 (43%) N2 (28,4%)	<b>P&lt;0,001</b>
M	M0 (98,2%) M1 (1,8%)	M0 (84,5%) M1 (15,5%)	<b>P&lt;0,001</b>
ESTADIO CLINICO	IA (18,6%) IB (18,6%) II (25,9%) IIIA (22,2%) IIIB (7,2%) IV (7,2%)	IA (0,5%) IB (4,7%) II (9,5%) IIIA (22,7%) IIIB (26,3%) IV (35,9%)	<b>P&lt;0,001</b>
LOCALIZACIÓN ALTA	10,8%	22,1%	<b>P=0,005</b>
TIPO DE TUMOR	INTESTINAL 62,6% DIFUSO 47,1%	INTESTINAL 37,4% DIFUSO 52,9%	<b>P=0,024</b>



A continuación se representan las figuras 57 y 58, donde se aprecia un mayor éxito por el tumor relacionado con la afectación ganglionar y con el estadio clínico

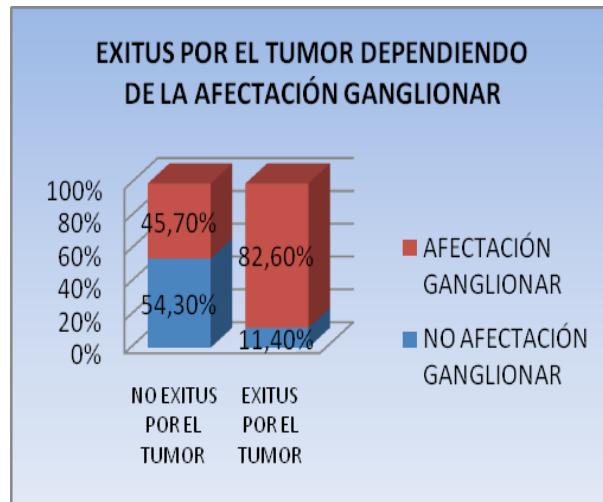


Figura 57: Exitus por el tumor según la afectación ganglionar.

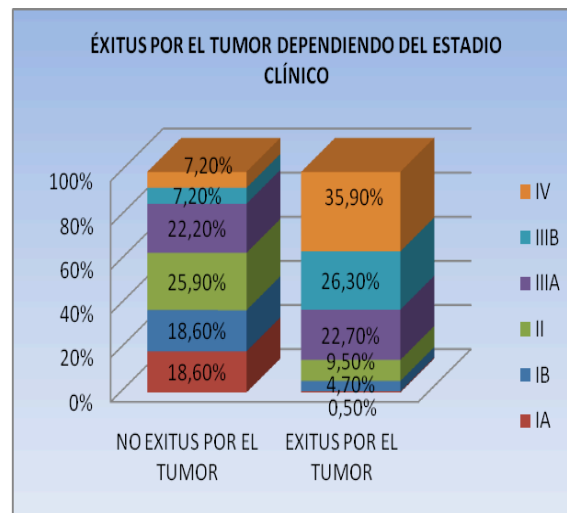


Figura 58: Exitus por el tumor dependiendo del estadio clínico al diagnóstico.

## 7.2 ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON EL ÉXITO DEL TUMOR.

Los pacientes varones presentan un tiempo medio de supervivencia media menor que las mujeres (75,217 vs. 96,843;  $P=0,015$ ) (fig. 59).

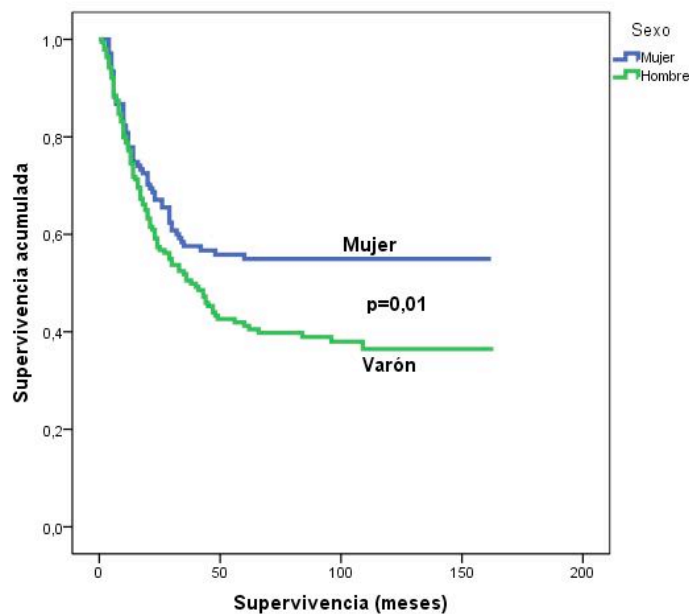


Figura 59: Kaplan-Meier de la supervivencia del cáncer gástrico dependiendo del sexo del paciente.

Los pacientes con  $EDAD \geq 70$  años presenta un tiempo medio de supervivencia menor que los  $< 70$  años (80,913 vs. 87,136;  $P=0,586$ ).

Los pacientes con LINFADENECTOMÍA TIPO I tienen un tiempo medio de supervivencia menor que los pacientes con LINFADENECTOMIA TIPO II (82,084 vs. 87,466;  $P= 0,666$ ) (fig. 60).

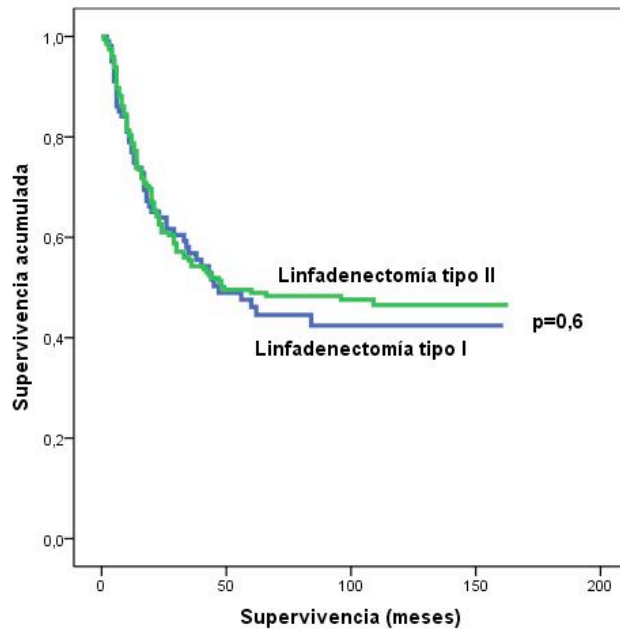


Figura 60: Kaplan-Meier de la supervivencia del cáncer gástrico dependiendo del tipo de linfadenectomía.

En el grupo de los pacientes con 0-5 adenopatías afectadas a los que se realizó LINFADENECTOMIA TIPO I presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los TIPO II (91,553 vs. 106,842). En el grupo de 6-10 adenopatías afectadas, la LINFADENECTOMIA TIPO I presentó un tiempo de supervivencia menor que los TIPO II (34,111 vs. 74,394). En el grupo de >10 adenopatías, la LINFADENECTOMIA TIPO I presentó mayor tiempo medio de supervivencia que los TIPO II (45,500 vs. 40,273).  $P= 0,072$ .

Los tumores de tipo histológico difuso presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los tumores de tipo intestinal (51,80 vs 156,000;  $P= 0,028$ ) (fig. 61).

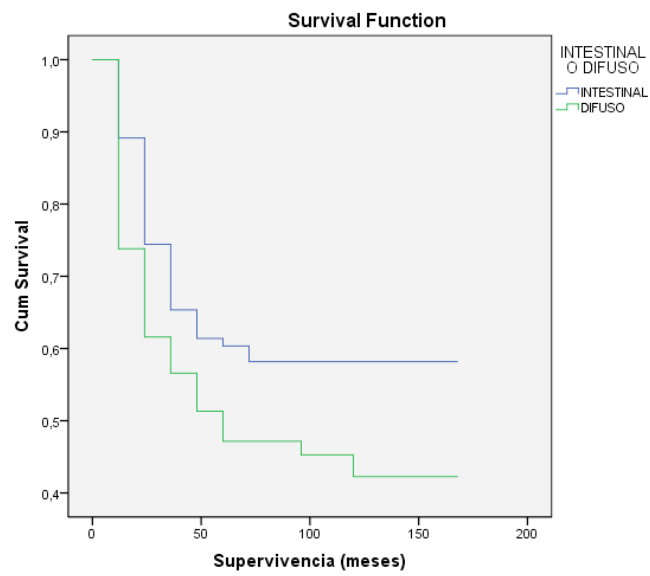


Figura 61: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para el tipo histológico de tumor.

Los tumores bien diferenciados presentaron un tiempo medio de supervivencia de 144,00 frente a los tumores moderada y pobremente diferenciados 46,64 y 31,61.  $P=0,003$  (fig. 62).

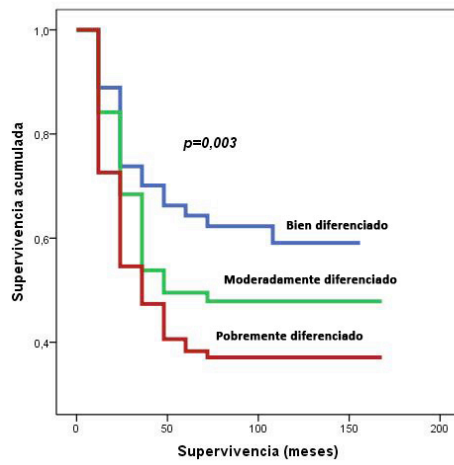


Figura 62: Kaplan-Meier de los tumores dependiendo del grado de diferenciación del tumor.

Los tumores con histología en anillo de sello presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los que no presentaron esta histología (55,753 vs. 89,188; P=0,005) (fig. 63).

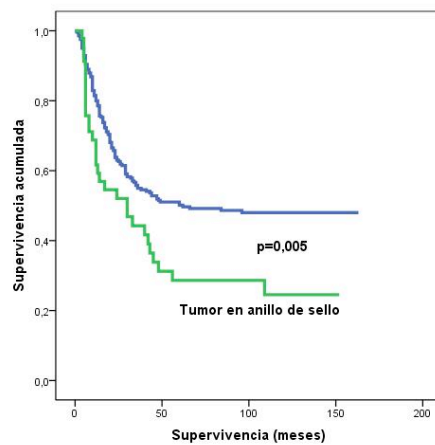


Figura 63: Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia de los tumores en anillo de sello.

Los tumores con afectación ganglionar presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los que no la tenían (63,359 vs 124,638;  $P < 0,001$ ) (fig. 64).

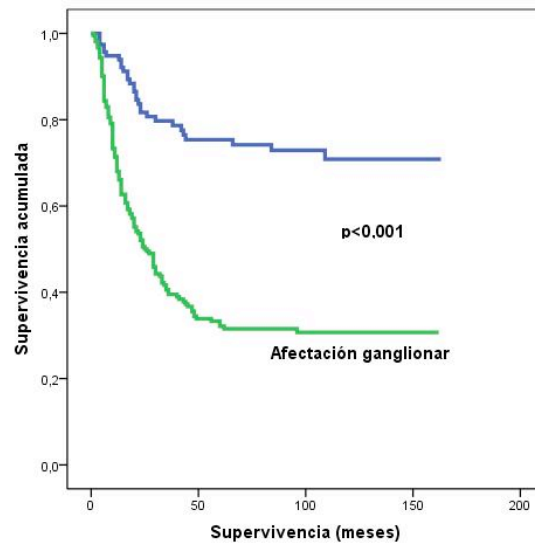


Figura 64: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para la afectación ganglionar.

Los tumores con metástasis hepáticas presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los que no las presentaban (14,909 vs 87,410;  $P < 0,001$ ) (fig. 65).

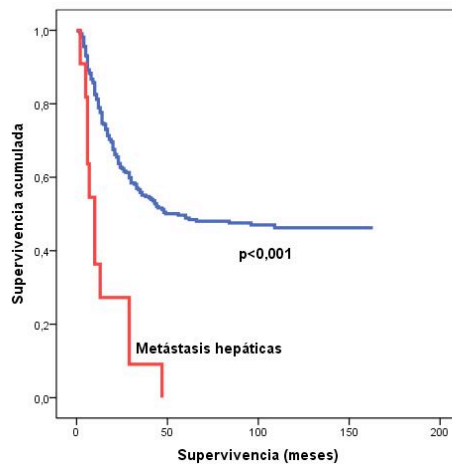


Figura 65: Kaplan-Meier para la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas.

Los pacientes con metástasis en general tienen un tiempo medio de supervivencia menor que los que no tienen (15,139 vs 90,761;  $P < 0,001$ ) (fig. 66).

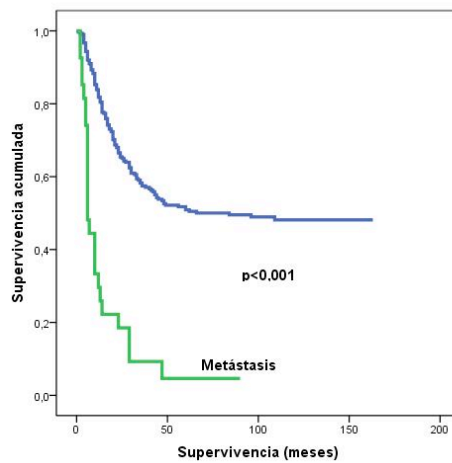


Figura 66: Kaplan-Meier para la supervivencia de los pacientes con metástasis en general.

Los pacientes con estadios clínicos avanzados presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los pacientes con estadios clínicos precoces (tabla 28) (fig. 67).

Tabla 28: Tiempo medio de supervivencia según el estadio clínico del tumor en los pacientes fallecidos por el tumor.

ESTADIO CLÍNICO	MEDIANA TIEMPO SUPERVIVENCIA
<b>IA</b>	156,00
<b>IB</b>	144,00
<b>II</b>	156,00
<b>IIIA</b>	56,40
<b>IIIB</b>	17,94
<b>IV</b>	28,85

En la figura 67 se observa la supervivencia por estadios clínicos al diagnóstico en el cáncer gástrico



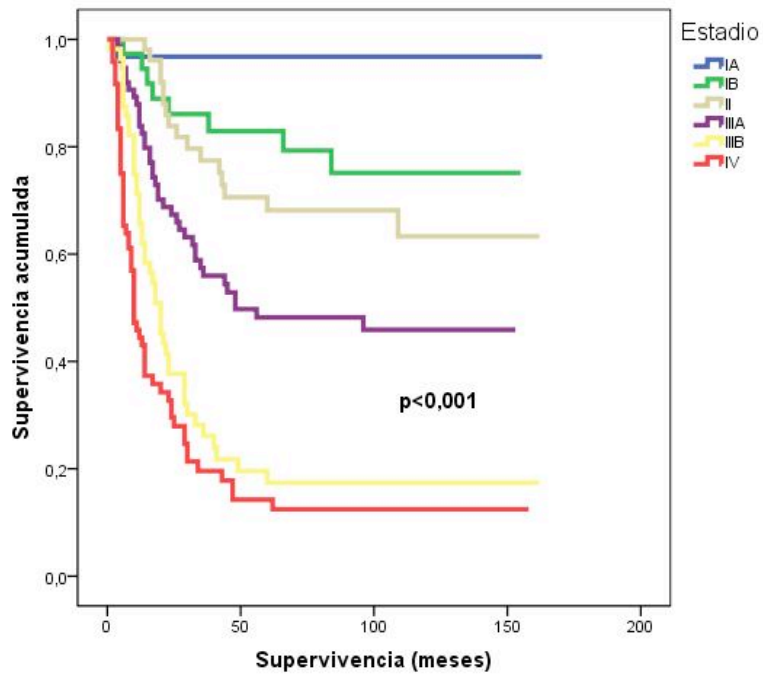


Figura 67: Kaplan-Meier de la supervivencia por estadios en los pacientes fallecidos por el tumor.

Los pacientes con recidiva presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los que no tuvieron recidiva (23,472 vs 131;  $P < 0,001$ ) (fig. 68).

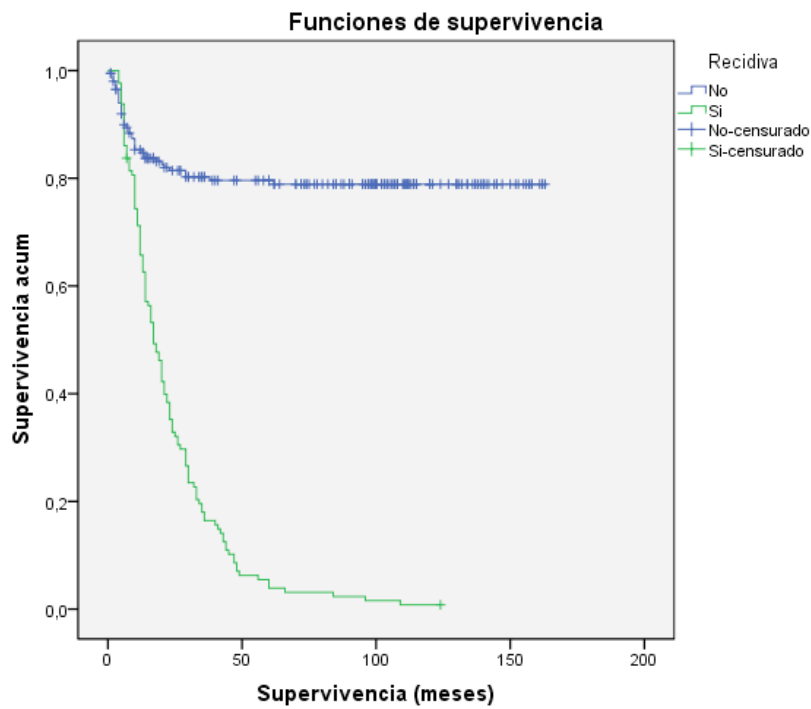


Figura 68: Kaplan-Meier de la supervivencia en relación con la recidiva o no del tumor.

Los tumores de localización alta presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que los de localización baja (54,555 vs 90,481;  $P < 0,001$ ) (fig. 69).

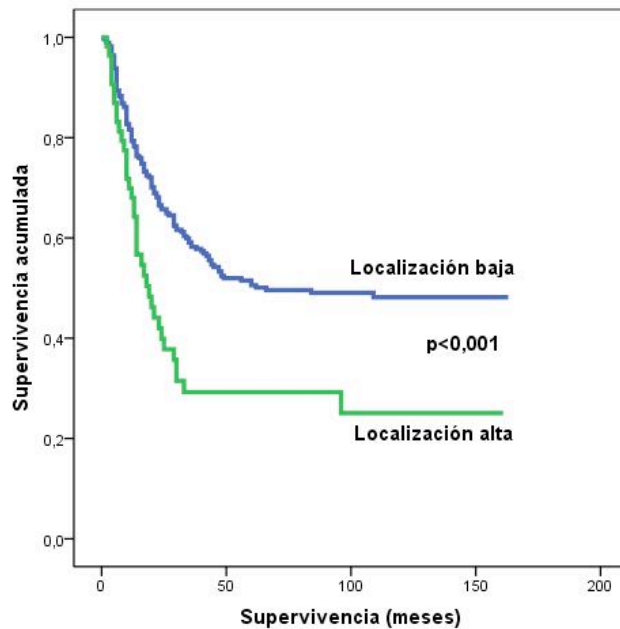


Figura 69: Kaplan-Meier de la supervivencia en relación con la localización del tumor.

### **7.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA Y COX DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON EL ÉXITOS DEL TUMOR.**

El sexo varón, tipo de linfadenectomía, tipo de tumor, estadio clínico, edad, n° de adenopatías infiltradas y localización del tumor son variables que se relacionan forma independiente con el éxito por el tumor en el cáncer gástrico, tabla 29.

Tabla 29: Factores asociados con el éxito del tumor según el análisis de regresión logística o de Cox.

VARIABLES	REGRESIÓN LOGÍSTICA (ODDS RATIO)	REGRESIÓN DE COX (HAZARD RATIO)
SEXO VARÓN	<b>3,1</b> (1,6-5,9)	<b>1,7</b> (1,1-2,6)
TIPO LINFADENECTOMÍA	<b>0,6</b> (0,4-0,9)	<b>0,5</b> (0,3-0,8)
ESTADIO IIIA	<b>18,2</b> (2,2-149,6)	<b>9,6</b> (1,3-71,4)
ESTADIO IIIB	<b>74,1</b> (8,4-651,3)	<b>20,0</b> (2,7-149,1)
ESTADIO IV	<b>91,7</b> (10,5-798,3)	<b>28,3</b> (3,8-211,4)
Nº ADENOPATÍAS INFILTRADAS		<b>1,027</b> (1,001-1,053)

## VI.-DISCUSIÓN



## **1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación del presente trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo, aunque presenta fases de prospectivo en el seguimiento de los pacientes para estudiar la recidiva y la supervivencia. En el análisis de las variables clínicas, diagnósticas, intervención quirúrgica, postoperatorio y anatomía patológica se acudió a las historias clínicas con la consiguiente limitación de los datos que se obtuvieron.

Hay que tener en cuenta que son casos seleccionados, sólo se han estudiado los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital de León. No se han recogido los pacientes intervenidos en otros centros, aunque sean del área sanitaria de León. Tampoco se han estudiado los pacientes con la enfermedad no susceptibles de tratamiento quirúrgico, ya sea por la diseminación de la enfermedad como por la presencia de factores que contraindiquen la intervención quirúrgica. Por eso, el estudio se centra solamente en los casos tratados con intención curativa y no se pretende hacer un estudio epidemiológico del cáncer gástrico.

No está recogido ni analizado el tratamiento adyuvante de dichos pacientes, es decir, si recibieron quimioterapia o radioterapia debido a errores en el registro y en el seguimiento del mismo. Por ese motivo, no se puede hacer un análisis de la influencia de estos tratamientos en el pronóstico.

## **2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La continua disminución a lo largo del siglo pasado de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en los países desarrollados, ha motivado que las enfermedades crónicas y no transmisibles se conviertan, en las principales responsables de la enfermedad y la muerte. Esto provocó un aumento extraordinario de la esperanza de vida y un envejecimiento progresivo de la población, con el consiguiente incremento de la morbilidad crónica ligada a este envejecimiento<sup>196</sup>.

En el año 1975, en Estados Unidos, el 19,2% de todas las muertes lo fueron por cáncer, porcentaje que aumentó al 22,9% en el año 2001<sup>197</sup>. España registra una incidencia baja (< de 15 casos por 100.000 hab), si lo comparamos con el resto del mundo. A pesar de las amplias variaciones mundiales descritas, los datos sobre tendencias muestran similares patrones entre los países . El cáncer gástrico, continúa disminuyendo, pero aún así es el cuarto más frecuente en incidencia y la segunda causa de muerte por cáncer. En el año 2002 se estimaron mundialmente 934. 000 casos nuevos (fig. 70).

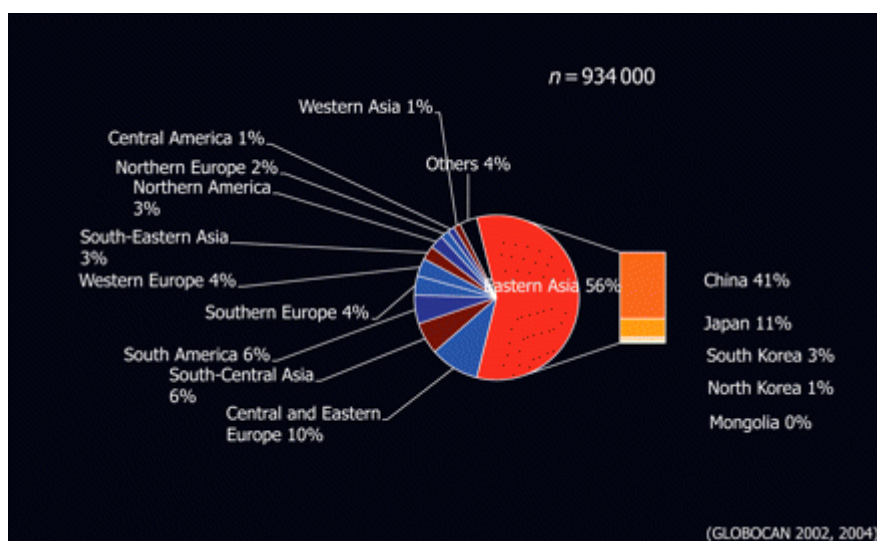


Figura 70: Distribución estimada del cáncer gástrico en el mundo en 2002. Fuente GLOBOCAN 2002.

Es conocido que la incidencia del cáncer gástrico es mayor en los países asiáticos frente a occidente (fig. 71).



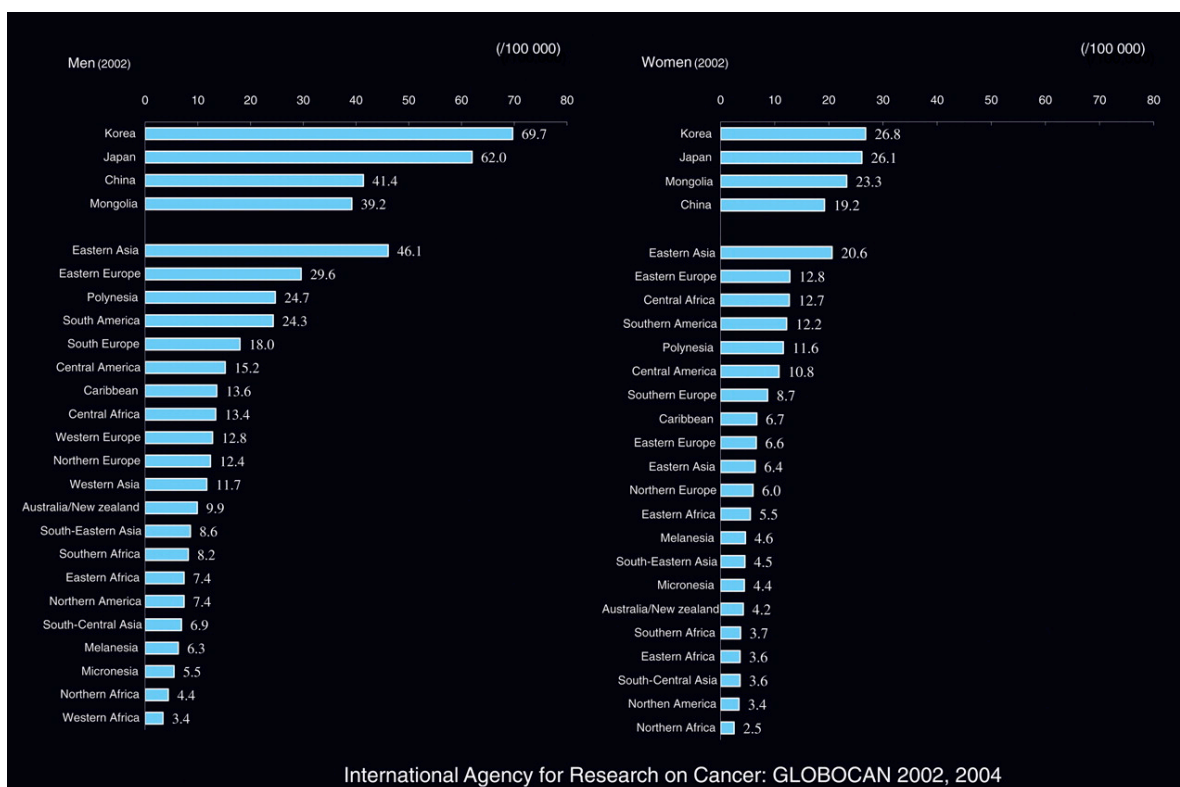


Figura 71: Incidencia del cáncer gástrico en el mundo. Fuente GLOBOCAN 2002.

En ese mismo año 2002 en España se diagnosticaron 8207 casos. En nuestro trabajo, en el periodo de estudio, 369 personas con adenocarcinoma gástrico fallecieron por la enfermedad, lo que supone 81,27% de los pacientes diagnosticados y operados. Durante el año 2002, Castilla y León fue la comunidad autónoma con mayor tasa de fallecimientos por cáncer gástrico en España, también se constata dispersión de datos, oscilando a nivel provincial entre 18,08 en Soria y 35,25 en Burgos (Fig. 72). Si analizamos la incidencia en la provincia de León en el año 2006, ésta es elevada (25,8 casos por 100.000 hab). Castilla y León presenta la mayor tasa de incidencia del cáncer gástrico entre las comunidades del estado español (fig. 73 y 74).

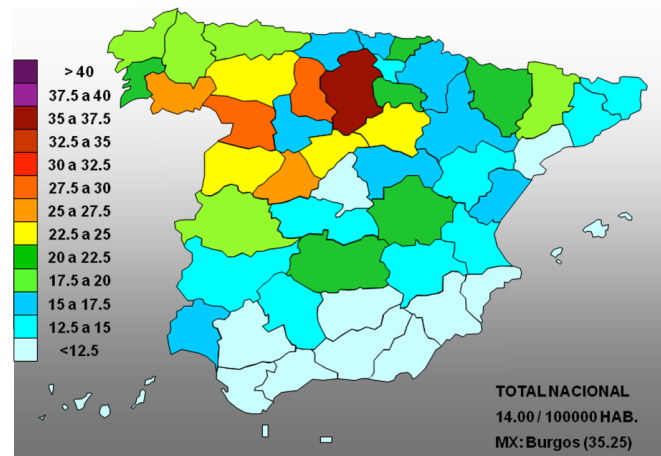


Figura 72: Incidencia del cáncer gástrico en España, año 2002 (fuente Instituto Nacional de Estadística).

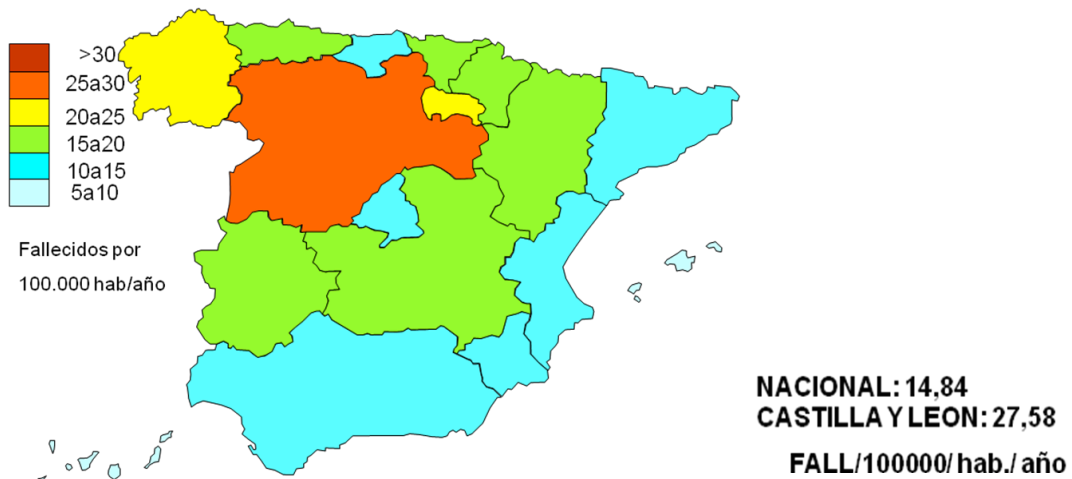


Figura 73: Fallecimientos por 100.000 habitantes año 2001

	2001	2002
• Nacional	• 11.09	11.07
• Andalucía	• 18.40	16.20
• Aragón	• 19.39	19.04
• Asturias	• 16.06	14.00
• Baleares	• 8.53	7.42
• Canarias	• 8.79	7.55
• Cantabria	• 14.98	15.26
• Castilla y León	• 27.84	24.79
• Castilla La Mancha	• 17.71	16.62
• Cataluña	• 13.62	13.13
• Comunidad Valenciana	• 12.63	12.98
• Extremadura	• 17.37	15.66
• Galicia	• 21.85	19.99
• Madrid	• 13.59	11.47
• Murcia	• 10.14	11.60
• Navarra	• 17.70	16.96
• País Vasco	• 20.05	16.02
• La Rioja	• 16.43	20.05
• Ceuta y Melilla	• 7.98	10.14

Figura 74: Tasas de mortalidad de cáncer gástrico por 100.000 hab/ año (INE resultados 2001-2002).

Aunque nuestro estudio no fue diseñado con fines epidemiológicos, si podemos ver que la edad media de los pacientes del estudio es 70 años rango (30 a 92). Según el National Cancer Institute el pico de incidencia se sitúa en la 7ª década de la vida, siendo más frecuente en hombres que en mujeres<sup>12, 198</sup>. Sólo 6 pacientes (0,013%) tenían menos de 40 años. Esto pone de manifiesto que la enfermedad incide más en determinados grupos de edad que en otros. Además la edad parece ser un factor predictor en la supervivencia<sup>183, 191</sup> en el análisis de regresión logística y de Cox para la mortalidad global (exitus total). El estudio de Moghimi-Dehkordi<sup>191</sup> sobre 742 pacientes con cáncer gástrico divide a los pacientes en > 70 años y < de 70 años, observando peor supervivencia en los pacientes mayores de 70 años frente a < de 70 años (27,2% vs 15,2%; p<0,001). Estos pacientes presentan además mayor índice de infiltración ganglionar y de la pared. En el análisis multivariante del trabajo de Moghimi-Dehkordi obtiene la edad y la infiltración de la pared en profundidad son factores independientes de supervivencia. En el análisis exclusivo de los pacientes fallecidos por el tumor, el Kaplan-Meier no obtiene diferencias en el tiempo medio de supervivencia mientras que en la Regresión de Cox la edad aparece como factor pronóstico con un valor bastante pobre (HR=1,026). La menor supervivencia global de los pacientes ≥70 años se puede explicar por la menor expectativa de vida y la presencia de enfermedades concomitantes de los pacientes ≥ 70 años junto a la mayor tasa de tumores anillo de

sello. En la literatura universal, no existe una definición estándar de “anciano”, algunos autores<sup>199-201</sup> usan distintos umbrales de edad; 65, 70,75 ó 80. Kim JH et cols<sup>202</sup> en 2008 realizaron un trabajo con 1299 pacientes clasificándolos según la edad (< ó > de 40 años) y el sexo. En su trabajo no obtiene diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a largo plazo en los dos grupos de edad; en cambio, si obtuvo diferencias en el grado de diferenciación tumoral en ambos grupos. Por sexo, obtiene que los varones jóvenes tienen mayor supervivencia que los mayores; en cambio, en las mujeres el resultado es que las mujeres mayores tienen mejor supervivencia que las jóvenes, aunque no llega a ser significativo. Kim propone la teoría de que los estrógenos pueden ser factores protectores en el desarrollo del cáncer gástrico; siendo necesario más estudios para confirmar esta posibilidad. En el análisis multivariante de nuestro estudio, las variables edad y estadio tumoral se comportan como variables independientes en la supervivencia, coincidiendo con los estudios comentados.

La proporción de hombres respecto a las mujeres es 1,39:1. La literatura universal muestra una mayor incidencia en el varón que en la mujer<sup>203, 204</sup>, pero la existencia de diferencia en el pronóstico se ha publicado pocas veces<sup>192, 205</sup>. El estudio de Mahehara et cols<sup>205</sup> refiere peor supervivencia para la mujer que para el varón en pacientes menores de 50 años, mientras que la supervivencia a 10 años para el varón y la mujer en los pacientes mayores de 50 años. Ésta es la única referencia donde se ha publicado peor supervivencia en un subgrupo en la mujer. Varios trabajos<sup>206-208</sup> indicaban que no existían diferencias en la supervivencia dependiendo del sexo; en cambio, otros afirmaban una mejor supervivencia para las mujeres<sup>203, 209</sup>. El sexo varón se asocia, en nuestro estudio, de forma independiente con la recidiva y la supervivencia por el tumor según el análisis de Cox y de Regresión, según las curvas de Kaplan-Meier (fig. 47). Maguire et cols<sup>192</sup> sugirió ya en 1996 en un estudio realizado en España que la mujer parecía tener mejor pronóstico que el hombre en esta enfermedad.

En el estudio predomina la enfermedad localizada en 1/3 inferior gástrico, antro (66%) y cuerpo (33,7%), mientras que las localización en 1/3 superior es mucho menos frecuente, 6% en fundus y 11,5% en cardias.

A pesar de que se ha reducido la incidencia global del cáncer gástrico, en la literatura universal se está observando un aumento de la localización alta de los tumores gástricos tanto en EE.UU como en Europa<sup>14, 88, 210, 211</sup>, algo que todavía no se aprecia en este estudio ya que se trata de pacientes entre los años 1996-2001. Las cifras son parejas si se analiza el año 1996 (16 tumores localización alta, 65 localización baja) frente al año 2001 (17 localización alta, 65 localización baja). La localización del tumor parece que puede marcar el pronóstico del mismo. Los tumores de localización alta, tras resección, presentan índices de supervivencia peores que los de localización baja (25% vs 10%);<sup>75, 212</sup>. Este hecho ha sido demostrado por varios estudios<sup>213-215</sup>. Harrison et al<sup>215</sup> realizaron un trabajo sobre 774 pacientes en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Sus resultados revelan supervivencias mayores en los tumores de localización alta frente a los de localización baja. Para Piso et cols<sup>216</sup> el pronóstico del cáncer gástrico proximal es similar al del cáncer gástrico distal, pero la supervivencia a largo plazo es peor en el proximal debido a que se presenta principalmente en estadios clínicos más avanzados que el distal. Esta afirmación es apoyada por Kim DY et cols<sup>217</sup> sobre un trabajo de 2696 pacientes. Propone como medida para mejorar el pronóstico realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

En el análisis comparativo en el presente trabajo, la localización del tumor se relaciona con el éxito por el tumor y con el éxito total. Los tumores de localización baja predominan en mujeres, con buen o moderado grado de diferenciación, menor presencia de metástasis peritoneales y estadios precoces si se comparan con los tumores de localización alta<sup>218, 219</sup>, probablemente debido a que éstos últimos se asocian a mayor diseminación linfática y a diagnóstico más tardío<sup>36, 178</sup>. En la literatura universal, existen estudios en los que no existe diferencias en la localización del tumor dependiendo del sexo<sup>220</sup>. Liu et cols<sup>220</sup> refieren que el incremento de los tumores de localización alta se dio más frecuentemente en el varón que en la mujer, sobre todo en pacientes de edad avanzada; mientras que en la localización media y distal la disminución de los mismos se dio por igual en ambos sexos.

En cambio, en nuestro trabajo existe un predominio en los varones de presencia de tumores de localización alta como en otros estudios<sup>221</sup>. La supervivencia a 10 años es de 28,8% vs 9,1%, según sea localización baja y alta, respectivamente. Además de resultar un factor independiente para la supervivencia en el análisis multivariante de regresión de Cox y el Kaplan-Meier nos ofrece un tiempo medio de supervivencia menor en los tumores de localización baja frente a los de localización alta. Este hecho se puede explicar porque los tumores de localización alta tienen mayor índice de metástasis peritoneales al diagnóstico, así como mayor invasión en profundidad (T) lo que supone un estadio clínico avanzado, que recordemos es el principal factor pronóstico en la supervivencia del cáncer gástrico<sup>162</sup>.

Uno de los principales objetivos de este estudio es el análisis exhaustivo de las características anatómo-patológicas de los adenocarcinomas gástricos diagnosticados en nuestro área de salud, viendo la influencia que tienen en ellas el sexo, la localización tumoral, la edad, el grado de diferenciación tumoral, etc. y la implicación que ello tiene sobre la supervivencia.

Según la clasificación de LAUREN, los tumores gástricos se pueden clasificar según la anatomía patológica en patrón intestinal, difuso o mixto<sup>57</sup>. La ventaja principal de la clasificación de Lauren viene dada por las correlaciones clínico-patológicas que se pueden establecer. En la literatura mundial, el más frecuente es el patrón intestinal, seguido por el tipo difuso<sup>222</sup>. En el presente estudio los porcentajes de ambos son: intestinal (48,45%) difuso (31,37%) y mixto (8,07%), otros (1,55%). Como ya se explicó previamente en el apartado de resultados, hemos descartado el tipo mixto para el análisis estadístico. El tipo difuso es el que se asocia con peor pronóstico, presentando un tiempo medio de supervivencia menor que el tipo intestinal (fig. 49). En nuestro trabajo, los tumores de tipo difuso fueron más frecuentes en pacientes < de 70 años, con una histología pobremente diferenciada, con permeación linfática, mayor invasión en profundidad del tumor y mayor presencia de ganglios positivos. Adan-Merino y cols<sup>223</sup>, en un trabajo del año 2010, analizaron un total de 1536 pacientes con adenocarcinoma gástrico diagnosticados entre los años 1993-2008. Observaron que el

tipo difuso era más frecuente en el grupo de pacientes jóvenes frente a los de mayor edad, como ya se había expuesto en un estudio previo<sup>224</sup>. Esaki et cols<sup>224</sup> realizaron un estudio de 173 autopsias de tumores primarios no resecaos y la aparición posterior de metástasis. Los pacientes jóvenes tenían mayor incidencia de histología tipo difuso que los pacientes mayores. Además, la histología tipo difuso se relacionaba con la aparición de metástasis peritoneales, frente al tipo intestinal que estaba más relacionado con la aparición de metástasis hepáticas. En nuestro trabajo, no observamos diferencias en cuanto a la aparición de metástasis hepáticas para los dos tipos histológicos. En cambio, sí había un mayor número de metástasis peritoneales en el grupo de tipo difuso frente al intestinal, sin alcanzar significación estadística. Tahara<sup>225</sup> publicó que los tumores de tipo difuso se presentaban con histología pobremente diferenciada siendo más frecuente la invasión en profundidad y la diseminación linfática, con metástasis precoces y peor pronóstico a largo plazo. Kokkola et cols<sup>226</sup> afirmaron que el tipo difuso es más frecuente en mujeres jóvenes, mientras que el intestinal en varones. En el presente trabajo se observa un predominio de las mujeres en el tipo difuso frente a los varones, sin ser estadísticamente significativo.

Los tumores con metástasis a distancia presentaron con mayor frecuencia histología en anillo de sello. En la literatura universal, la presencia de células en anillo de sello en la histología es un factor independiente de mal pronóstico. Piessen et cols<sup>227</sup>, realiza un estudio de 215 pacientes que fueron clasificados según su histología o no en anillo de sello y la realización o no de cirugía resectiva. En los pacientes con histología en anillo de sellos no resecaos presentaron mayor índice de carcinomatosis y ascitis peritoneal, con peor supervivencia a largo plazo que los pacientes no resecaos que no tenían histología en anillo de sello. En el grupo de los pacientes resecaos, la histología en anillo de sello también se relacionó con mayor índice de carcinomatosis en el seguimiento y de recidiva precoz. Li et cols<sup>228</sup> en 2007 compara 662 pacientes con histología anillo de sello con 4097 pacientes diagnosticados durante los años 1987-2003, obteniendo una asociación entre ésta histología y la invasión en profundidad del tumor, la presencia de afectación linfática y de metástasis peritoneales que el resto de adenocarcinomas gástricos, recomendando linfadenectomías extensas.

En nuestro trabajo, estos tumores presentan mayor índice de recidiva en el seguimiento según el análisis de regresión logística y de Cox además de un tiempo medio de supervivencia menor y un mayor índice de metástasis a distancia. Se observa un mayor índice de afectación ganglionar en los tumores con anillo de sello, sin llegar a obtener un resultado estadísticamente significativo. Yokota et cols<sup>229</sup> analiza 93 pacientes con histología en anillo de sello operados entre los años 1985-1995 comparándolos con 590 adenocarcinomas gástricos no anillo de sello. No obtiene diferencias entre sexos, apareciendo con mayor frecuencia en pacientes jóvenes. Suelen ser tumores grandes y con peor supervivencia a largo plazo que los otros tipos de adenocarcinomas gástricos.

La afectación ganglionar del tumor en nuestro estudio está relacionada con el tipo histológico del mismo: los tumores pobremente diferenciados tienen mayor afinidad por los ganglios linfáticos y se relaciona con un mayor índice de metástasis a distancia. Este hecho ya fue expuesto por Gotoda et cols<sup>230</sup>.

Los tumores gástricos se diagnosticaron en estadios avanzados (III y IV) representando éstos el 70% de todos los pacientes operados y el 62% de los que se realizó intención curativa. En un estudio retrospectivo sobre más de 50.000 pacientes demostró que el 65% de los pacientes con cáncer gástrico en EE.UU.<sup>231</sup> se diagnosticaban en estadio avanzado (T3/T4) con un 85% de afectación linfática. Nosotros observamos que la afectación linfática alcanza el 64,7% en los pacientes con intención curativa, siendo un poco menor (54,8%) en todos los pacientes operados. Este sesgo se debe a que en los pacientes no resecaos no llega a estudiar la probable afectación ganglionar, de ahí que haya menor porcentaje de afectación ganglionar en el total de pacientes que en los resecaos, ocurriendo lo mismo para los estadios avanzados del tumor.

### **3 TRATAMIENTO:**

En el análisis global de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre los años 1996-2001 se realizó un 19,6% de cirugía paliativa y un 80,4% de cirugía con intención curativa. De éstos últimos, se realizaron un 56,2% gastrectomía subtotales y un 43,6% de totales. Oñate-ocaña describe porcentajes similares en cuanto a



tratamientos quirúrgicos con intención curativa y paliativa<sup>232</sup>. En su trabajo realiza un 74% de cirugía con intención curativa (próximo al 80,4% de nuestro trabajo). La realización de una técnica u otra depende de la localización del tumor (como se explicó en el apartado de tratamiento). Los tumores de localización baja pueden ser subsidiarios de extirpación parcial del estómago, es decir, gastrectomía subtotal. En nuestro centro se observa mayor proporción de gastrectomías subtotales, que concuerda con el hecho de que el porcentaje de tumores de localización baja es mayor que los de localización alta.  $\text{Gastrectomía Total/Gastrectomía Subtotal}=0,78$ .

El porcentaje de éxitos en el postoperatorio fue de 10,1% del total de pacientes. En el grupo de pacientes con cirugía curativa el porcentaje de éxitos fue de 8,7% frente al 15,7% en los pacientes que no fueron subsidiarios de resección. Los pacientes a los que se les realiza cirugía paliativa se presentan con mayor frecuencia en estadios avanzados. Lo cual, como veremos a continuación, se trata de un factor independiente en la mortalidad en el postoperatorio. La revisión de McCulloch et al<sup>233</sup> obtiene una tasa de mortalidad del 10,3%, al igual que la de Flores-Cabral<sup>234</sup> con un 10,9%. Otros estudios<sup>235, 236</sup> describen tasas de mortalidad en el postoperatorio variables, 4% y 14%, respectivamente. Nuestra tasa de mortalidad en el postoperatorio se aproxima al 8%, expuesta por Barchielli et al<sup>237</sup>.

En el análisis comparativo, el éxito en el postoperatorio se relaciona con la edad del paciente<sup>199, 201</sup> y la realización de esplenectomía<sup>164</sup>, la presencia de metástasis a distancia y el estadio clínico. En el análisis de regresión la edad, la esplenectomía y el estadio IV se comportan como factores independientes. Katai et cols<sup>199</sup> realizan una comparación entre pacientes > de 80 años con pacientes jóvenes con adenocarcinoma gástrico. Los pacientes mayores presentaron mayor incidencia de factores de riesgo preoperatorio y mortalidad a 90 días. Además la mortalidad fue mayor en los pacientes que se realizó gastrectomía total y linfadenectomía D2. La supervivencia global a 5 años después de cirugía curativa fue peor en los pacientes > de 80 años que en los más jóvenes. Wu CV et cols<sup>201</sup> estudiaron la mortalidad postquirúrgica, la supervivencia y la calidad de vida después de cirugía gástrica en pacientes mayores  $\geq$  a 65 años.

Obtienen una morbilidad postoperatoria de 21,7% con una mortalidad de 5,1%, siendo la edad y la extensión de la resección gástrica dos factores que influyen de manera negativa en la supervivencia.

Pisanu et cols<sup>238</sup> exponen que los pacientes de mayor edad presentan significativamente más comorbilidades y peor estado nutricional que los pacientes jóvenes, sugiriendo la gastrectomía subtotal como un procedimiento adecuado debido a las menores complicaciones en el postoperatorio de esta cirugía. El estudio de Gong<sup>239</sup> obtiene una morbilidad de 20,8% y mortalidad postoperatoria de 3,2%, siendo estos valores mayores en los pacientes > de 65 años. Ikeguchi et cols<sup>240</sup> observa que los factores significativos relacionados con la mortalidad postoperatoria son el estadio clínico IV y la realización de cirugía no curativa. Sin embargo, en su trabajo, ni la extensión de la linfadenectomía ni la presencia de comorbilidades previas a la cirugía obtienen valor significativo como factores de riesgo para la mortalidad en el postoperatorio.

El análisis de regresión logística nos muestra que la edad y la presencia de metástasis son factores independientes que influyen en el éxito en el postoperatorio. La edad es un factor que añade comorbilidades e incrementa la mortalidad en el postoperatorio inmediato, siendo esto un motivo de preocupación para el manejo de los pacientes ancianos con cáncer gástrico<sup>199-201, 241, 242</sup>. Algunos autores hablan incluso de que los pacientes mayores de 80 años sólo son candidatos a cirugía excepcionalmente, tras una valoración individual que contemple su situación funcional, la comorbilidad asociada, la expectativa de vida y la aplicabilidad de otros tratamientos<sup>243</sup>. Sin embargo, Orsenigo et cols<sup>244</sup> obtiene resultados similares en cuanto a mortalidad en el postoperatorio en pacientes jóvenes y ancianos, y lo relaciona con la mejora en el manejo anestésico pre y postoperatorio. El estudio de Flores- Cabral expone que la edad, localización del tumor, la presencia de metástasis hepáticas y a distancia, los tumores T3/T4, N, el estadio clínico IV son factores asociados con la mortalidad en el postoperatorio. En la literatura universal, al igual que en el presente trabajo, la realización de esplenectomía se ha relacionado con mayor mortalidad postoperatoria en la cirugía del cáncer gástrico<sup>164</sup>. Gil-Rendo et cols<sup>245</sup> en un trabajo español obtiene que tanto la esplenectomía, como la

resección pancreática se asocian con mayor mortalidad en el postoperatorio en el análisis multivariante. Resultados que ya habían sido propuestos en el estudio clásico de Cuschieri et cols<sup>164</sup> en el que la realización de esplenopancreatectomía distal se asociaba con peores resultados en la supervivencia de los pacientes con linfadenectomía D2 frente a D1.

#### **4 RECIDIVA A LARGO PLAZO:**

En la literatura universal se han descrito tasas de recidiva que van del 40% al 65% en los pacientes con intención curativa<sup>172</sup>. En nuestro trabajo se observó un 45% de recidiva a 5 años y 47% a 10 años. Además observamos que en 3 de cada 10 pacientes la recidiva ocurre en el primer año.

Existen una serie de factores que se relacionan con la recidiva en el cáncer gástrico; de todos ellos, el más importante es el estadio clínico del tumor y, dentro de éste influye el grado de invasión del tumor en profundidad (T) y la afectación ganglionar (N). Varios estudios<sup>152, 246-249</sup> reafirman a estos dos factores como los que poseen una influencia más fuerte en el riesgo de recurrencia. D'Angelica et al<sup>250</sup> publicó un trabajo con 1172 pacientes en los que la profundidad de invasión del tumor estaba asociada con la presencia de metástasis en el peritoneo (locorregional, peritoneal y a distancia), y también se asociaba a recidiva de la enfermedad precoz. Boku et al<sup>251</sup> correlaciona el grado de invasión parietal con la exfoliación de células libres en la cavidad peritoneal. Así, la mitad de los pacientes con un carcinoma gástrico que infiltra la serosa desarrollarán una recidiva peritoneal<sup>251</sup>.

Se ha hablado de la afección metastásica ganglionar como el factor pronóstico independiente más importante<sup>152, 218, 252, 253</sup>. Nosotros hemos obtenido un resultado similar en nuestro trabajo cuando se analiza la variable afectación ganglionar en la regresión logística. Además, nuestros pacientes con ganglios positivos presentaron un tiempo medio de recidiva menor que los pacientes con adenopatías negativas. Wu LL et cols en 2010 analizan una serie de factores con probable relación con la recidiva precoz en los pacientes que se les realizó cirugía curativa<sup>254</sup>. En el análisis univariante, la edad,

la localización, el grado de invasión en profundidad, la presencia de adenopatías positivas, TNM, el procedimiento quirúrgico y la utilización de quimioterapia intraoperatoria eran factores independientes relacionados con la recidiva precoz<sup>254</sup>. En el análisis multivariante obtiene la presencia de adenopatías y la quimioterapia intraoperatoria como factores independientes.

La histología en anillo de sello también influye en la recidiva del tumor, por su facilidad a producir enfermedad a distancia<sup>227</sup>. El tiempo medio de supervivencia en los pacientes con anillo de sello es menor que en los que no poseen esta histología, como afirmó Piessen et al<sup>227</sup>. Para Fanelli et cols<sup>255</sup> la histología en anillo de sello es un factor independiente en el desarrollo de carcinomatosis peritoneal, al igual que la presencia de invasión vascular y las metástasis al diagnóstico. En nuestro trabajo, los tumores en anillo de sello se relacionan con un menor tiempo de recidiva y en el análisis multivariante como factor independiente en la recidiva.

El dato de la edad, como factor asociado a la recidiva, también se ha aportado en la literatura universal. Éste puede ser explicable por el hecho de que los pacientes más jóvenes tienen mayor expectativa de vida y, por tanto, mayor tiempo de riesgo de recurrencia de la enfermedad sin fallecer por otras causas. Yoo et cols<sup>169</sup> exponen que los pacientes jóvenes con histología tipo difuso tienen más riesgo de metástasis peritoneales.

En el análisis de regresión logística observamos que los factores asociados de forma independiente con la recidiva eran: el estadio clínico avanzado, la afectación ganglionar, la permeación linfática, además del sexo varón y las células en anillo de sello. Como afirmaron Wanebo<sup>75</sup> y Brennan<sup>256</sup> los pacientes con tumores avanzados, tienen un alto índice de recurrencia.

En nuestra serie, ya en el estadio II se observa un aumento del riesgo de recurrencia del tumor, siendo éste más importante en los estadios clínicos IIIa, IIIb y IV. Los pacientes con tumores con estadio II presentan 11 veces más probabilidad de tener recidiva en el

seguimiento. Esta probabilidad aumenta a medida que aumenta el estadio. En el estadio IV la HR y OR de recidiva son menores que en el estadio III porque en muchos casos, a la hora del seguimiento, en el estadio IV se consideró progresión de la enfermedad y no recidiva. En la literatura universal Mikami et cols<sup>257</sup> encuentran que los estadios III y IV se relacionan con una recurrencia precoz en el cáncer gástrico. Lo mismo ocurre con la histología en anillo de sello, donde esta probabilidad alcanza un valor de 2. El tiempo medio de recidiva es menor en los pacientes con histología en anillo de sello.

La presencia de permeación linfática y afectación ganglionar indican enfermedad diseminada y por tanto, mayor riesgo de recidiva<sup>258, 259</sup>, como sucede en nuestro trabajo, donde el tiempo medio de recidiva de los pacientes con permeación linfática es menor que los que no la presentan, aunque en el análisis multivariante no se muestre como factor independiente. En la literatura universal, la permeación linfática de por sí se relaciona con la localización del tumor, tamaño y invasión en profundidad del mismo, estando relacionado con un peor pronóstico en la supervivencia y mayor riesgo de recurrencia, aun en presencia de adenopatías negativas<sup>260</sup>. Como afirma el trabajo de Ichikawa y cols, hasta un 18,2 % de los pacientes con adenopatías negativas pueden tener invasión linfática, los cuales se pueden beneficiar de tratamiento adyuvante<sup>260</sup>.

Los pacientes varones, en nuestro estudio, presentan un tiempo menor de recidiva que las mujeres, aunque en el análisis comparativo no obtiene diferencias significativas, tanto en el análisis de Cox como en el de Regresión Logística se comporta como un factor independiente. Los varones tienen 2,050 veces más probabilidad de tener una recidiva frente a las mujeres. A favor de este dato, existen diversos trabajos que consideran el sexo varón como un factor independiente relacionado con la recurrencia<sup>261, 262</sup>. Wu CW et cols<sup>263</sup> en una publicación de 2003 llegan incluso a establecer relación entre el sexo del paciente y el patrón de recurrencia. Las mujeres, con afectación serosa son factores negativos relacionados con la recidiva peritoneal, frente al varón como factor de recurrencia locorregional.

Los tumores de tipo difuso mostraron un mayor riesgo de recidiva que los de tipo intestinal, además de presentar un tiempo medio de recidiva inferior que el tipo intestinal en nuestra serie. Huang et cols<sup>264</sup> afirma que la histología tipo difuso se relaciona con la aparición de siembra peritoneal en el seguimiento del cáncer gástrico<sup>264</sup>. Resultados similares obtienen Marelli et cols<sup>265</sup>, quien analiza los patrones de recidiva del tumor: hematogena, locorregional y peritoneal obteniendo para esta última diferencias significativas entre los tumores tipo intestinal y difuso.

Yoo et cols<sup>169</sup> estudió a 2328 pacientes, obteniendo como factores independientes que influyen en la recurrencia, el tipo histológico difuso y los tumores pobremente diferenciados tanto para la recurrencia locorregional como la diseminación peritoneal. La edad influía también en la recurrencia: los pacientes jóvenes tenían mayor riesgo de diseminación peritoneal frente a los pacientes mayor con mayor riesgo de diseminación hematogena. En nuestro trabajo no observamos diferencias en la recidiva según el grado de diferenciación del tumor. Tampoco existieron diferencias significativas en el análisis de la infiltración venosa como sucede en el trabajo de Saito et cols<sup>266</sup>; si bien, en nuestro trabajo, los pacientes con permeación venosa presentaron mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

##### **5 PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA:**

El pronóstico del cáncer gástrico no ha mostrado una mejora destacable a pesar de los avances que se han ido produciendo en la medicina, y más concretamente en la cirugía durante las últimas décadas tratamiento. En el análisis de mortalidad global (exitus total) se han estudiado una serie de variables para valorar su probable relación con la supervivencia global del cáncer gástrico: el sexo, la edad, el tipo de linfadenectomía, el grado de diferenciación tumoral, el tipo histológico en anillo de sello, el nº de adenopatías infiltradas, la presencia de metástasis a distancia, el grado de invasión en profundidad del tumor (T), el estadiaje N y M, el estadio clínico, la localización del tumor y el tipo histológico del tumor.

La supervivencia global de todos los pacientes del estudio que se les realizó cirugía con intención curativa es de 34% a los 5 años y de 23 % a los 10 años. En occidente se han publicado supervivencias a 5 y 10 años peores que en oriente. En EE.UU, un trabajo de Hundahl et cols<sup>231</sup> sobre 50169 pacientes muestra una supervivencia a 5 años de 28% y del 20% a 10 años. En Europa, Barchielli et cols obtiene una supervivencia global a 10 años en los pacientes resecaos de 20,8%, similares a las de nuestro trabajo, al igual que Msika et cols<sup>183</sup> en Francia con una supervivencia a 5 años de 32,6%. Estos datos difieren bastante de los obtenidos en países orientales, principalmente en Japón. En los cuales se han publicado porcentajes de supervivencia global en pacientes resecaos de hasta 61,6%, como los trabajos de Maruyama et cols<sup>162, 177</sup>. Un trabajo de Nakamura et cols<sup>252</sup> obtiene supervivencias a 10 años de 35,2% y 77,3% en pacientes con cáncer gástrico precoz y avanzado. La presencia de mejores resultados en Japón frente a occidente se pueden explicar por la realización de diagnóstico precoz y los programas de screening que se llevan a cabo en oriente frente a occidente.

En el análisis comparativo, se obtiene que el sexo varón está relacionado con la supervivencia en el cáncer gástrico. En nuestro trabajo fallecen más los varones que las mujeres. Además el tiempo medio de supervivencia de los pacientes varones es menor que en las mujeres. En el análisis multivariante de regresión de Cox y logística también se comporta como un factor independiente en el pronóstico. Maguire et cols<sup>192</sup> ya lo había sugerido en 1996 en un trabajo con pacientes de hospitales españoles donde afirmaba que la mujer parecía tener mejor pronóstico que el hombre, pudiendo ser esto debido al estadio clínico del tumor al diagnóstico. Resultados similares obtuvo Kim et cols<sup>248</sup> analizan el sexo de 10783 pacientes, además de otros múltiples factores, con cirugía del cáncer gástrico obteniendo significación estadística en el análisis univariante. Schafmayer et cols<sup>267</sup>, en cambio, no encontraron diferencias entre sexos ni en la mortalidad postoperatoria ni en el pronóstico a largo plazo.

En el presente trabajo se agruparon los pacientes según la edad ( $\geq 70$  años ó  $<$  de 70 años). Nuestros resultados mostraron menor supervivencia en los pacientes  $\geq 70$  años; en el análisis comparativo se obtuvo relación entre la edad y el éxito total de los pacientes.

La media de edad para los pacientes fallecidos fue mayor que para los no fallecidos, siendo menor el tiempo medio de supervivencia en los  $\geq 70$  años que en los  $< 70$  años. Saito et cols<sup>190</sup> expone en su trabajo que la edad puede servir como un predictor de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico y debe ser tomada en cuenta junto con otras variables como la profundidad de invasión del tumor o la presencia de ganglios linfáticos. Algún autor ha publicado la relación entre la edad avanzada y la disfunción de las células natural killer. Sansoni et al<sup>268</sup> analizando células del sistema inmunitario observa que en las personas de edad avanzada existe una pérdida de las funciones de las mismas que se relacionan con el propio proceso de envejecimiento. Barchielli et cols<sup>237</sup> analizando los 1976 casos de cáncer gástrico diagnosticados en Florencia durante los años 1985-1987 obtiene un peor pronóstico para los pacientes  $\geq 65$  años y varones en el análisis multivariante, resultados similares a los de nuestro trabajo, en cuanto a que la variable edad se presenta como factor independiente en el análisis de regresión logística y de Cox y que coinciden con el trabajo de Msika et cols<sup>183</sup>

El estadio clínico sigue siendo, a día de hoy, el factor pronóstico más importante para la supervivencia y la presencia o no de recurrencia a los 5 años en el cáncer gástrico<sup>152, 175, 176</sup>. Los tumores con estadios avanzados se relacionaron con el éxito total en mayor medida que los estadios precoces, en el análisis comparativo, siendo su tiempo medio de supervivencia menor que los estadios clínicos I y II. Según la regresión de Cox, el estadio IIIb presentó una H.R = 2,5 veces más probabilidad de éxito en el postoperatorio. En el estadio IV el riesgo alcanzó el valor de 3,4. En el análisis de regresión logística, a las variables previas se añade el estadio IIIA como factor independiente en la supervivencia. El estudio clásico de Siewert et cols<sup>152</sup> confirma que la presencia de metástasis ganglionares, la categoría del T y las complicaciones postoperatorias son factores independientes en el análisis multivariante. Msika et cols<sup>183</sup> analizando pacientes con cirugía resectiva con intención curativa de cáncer gástrico entre los años 1976-1995 propone que el estadio clínico al diagnóstico es el principal factor pronóstico para el cáncer gástrico. En la siguiente tabla se exponen los datos comparativos entre la supervivencia de los pacientes del estudio de Msika y nuestros resultados del presente trabajo (tabla 30).



Tabla 30: Comparativa de la supervivencia global de los pacientes con cirugía curativa según el estudio de Msika y el presente estudio.

ESTADIO CLÍNICO	SUPERVIVENCIA MSIKA	NUESTRA SUPERVIVENCIA
Ia	81,2%	69%
Ib	76,9%	53%
II	50,4%	47%
IIIa	24,4%	39%
IIIb	5,6%	14%
IV	5,2%	10%

Como se puede observar en la tabla previa; en nuestro trabajo los índices a 5 años son ligeramente inferiores en los estadios precoces, pero mejoran en los estadios avanzados del tumor si lo comparamos con los datos aportados por Msika.

La localización alta del tumor es otro factor asociado a menor supervivencia, como demostraron los estudios de Pinto de Sousa<sup>184</sup> y Davessar en 1990<sup>269</sup>. Pinto de Sousa en 2001 en su trabajo sobre 302 pacientes, los divide en 3 grupos según la localización (cardias, cuerpo-fundus y antro). En el análisis univariante y de regresión de Cox obtiene diferencias en la supervivencia: los pacientes con tumores de antro presentaron mejor supervivencia que los tumores de cardias y cuerpo-fundus; en estos dos últimos no se encontró diferencias en supervivencia. En nuestro trabajo, los tumores de localización alta presentaron 1,5 veces mayor riesgo de exitus total que los de localización baja, en el análisis de regresión de Cox, siendo el tiempo medio de supervivencia en los pacientes con tumores proximales menor que en los pacientes con tumores distales. La explicación de que los tumores de cardias-fundus presenten peor supervivencia debemos buscarla en datos ya comentados previamente en el análisis comparativo para la localización del tumor. Los tumores de localización alta suelen presentar estadios clínicos más avanzados al diagnóstico (porque tardan en producir sintomatología), presentan diseminación peritoneal con mayor frecuencia y grado de

diferenciación pobre. Todos estos factores de mal pronóstico para la supervivencia del tumor.

Hermanek<sup>270</sup> propuso en 1986 que el tipo histológico de Lauren influía en la supervivencia del cáncer gástrico, como se puede observar en el presente estudio. Los tumores de tipo histológico difuso presentaron menor supervivencia que el tipo intestinal en el análisis comparativo. Sin embargo, en el análisis multivariante no se comportó como factor independiente en el pronóstico. En cambio, otros trabajos no obtienen diferencias en cuanto a supervivencia dependiendo del tipo histológico y grado de diferenciación<sup>252, 271</sup>, lo cual se evidencia en los resultados de la regresión logística y de Cox.

El grado de diferenciación del tumor (bien, moderadamente o pobremente diferenciado) se ha relacionado con la supervivencia por el cáncer gástrico<sup>271</sup>. Adachi et cols<sup>271</sup> estudia a 504 pacientes clasificando los tumores en bien, pobremente diferenciados. Obtiene cifras de supervivencia a 5 años mayores para los pacientes con tumores bien diferenciados frente a los tumores pobremente diferenciados. Finalmente concluye que el grado de diferenciación del tumor es importante para estimar la progresión tumoral y el pronóstico del cáncer gástrico. Rohatgi et cols<sup>272</sup> obtiene peor supervivencia para los tumores pobremente diferenciados frente a los bien diferenciados. En nuestro trabajo los tumores con grado de diferenciación pobre presentaron peor supervivencia que los tumores bien diferenciados, siendo el tiempo medio de supervivencia mayor en los segundos. Como se había comentado previamente en los resultados; los tumores pobremente diferenciados se relacionan más que los bien diferenciados con la presencia de ganglios positivos, que como sabemos es un factor pronóstico en la supervivencia del cáncer gástrico; de ahí que sea lógico pensar que los tumores pobremente diferenciados van a tener peor pronóstico que los bien diferenciados. En cambio, en el análisis multivariante no se comporta como un factor independiente en la supervivencia.

Como ya se había comentado en el apartado previo, la histología en anillo de sello se relacionaba con una mayor probabilidad de recidiva. En nuestro trabajo se observa

mayor porcentaje de éxitus total en los pacientes con histología en anillo de sello. Además, los pacientes con dicha histología presentaron tiempos medios de supervivencia menores que los que no tenían esta histología. En cambio no se comportó como factor independiente en el análisis multivariante. Piessen et cols<sup>227</sup> obtiene que el tipo histológico en anillo de sello es un factor pronóstico independiente en la supervivencia relacionado con determinadas características como mayor infiltración en profundidad, mayor afinidad por los ganglios linfáticos y presentar un alto índice de producir carcinomatosis. Kim et cols<sup>273</sup>, en un trabajo en 2004 sobre 2358 pacientes, obtiene resultados similares a Piessen et cols en cuanto a supervivencia del cáncer gástrico y en su trabajo en el análisis de Cox, la histología en anillo de sello no se comportó como factor independiente del pronóstico. Li et cols<sup>228</sup> observa también peor pronóstico para los pacientes con células en anillo de sello, comportándose éste como factor independiente en el análisis multivariante.

Tanto el número de adenopatías infiltradas como la afectación ganglionar en el análisis comparativo se mostró significativo para la supervivencia global. Además, los pacientes con adenopatías positivas presentaron un tiempo de supervivencia menor que los que los que no lo presentaban. Compañ et cols, en un trabajo español de 218 pacientes, identifica la afectación ganglionar como factor pronóstico en la supervivencia del cáncer gástrico<sup>274</sup>. El trabajo de 2010 de Wang et cols<sup>275</sup> sobre 980 pacientes identifica la afectación ganglionar como factor independiente en el análisis de Cox, al igual que en nuestro trabajo. Además identifica otros factores independientes como la invasión vascular y linfática, que en nuestro trabajo no mostraron relación con la supervivencia. Este hecho se pueda deber a la necesidad de analizar un mayor número de casos.

Wang et cols<sup>275</sup> relaciona la profundidad de la invasión del tumor con el pronóstico. En nuestro trabajo se observa un resultado significativo si se compara la T (invasión del tumor en profundidad) con el éxitus total. Aunque estas variables ya van incluidas en el estadio por lo que son difíciles de separar.

La presencia de metástasis a distancia, tanto peritoneales como hepáticas, se comporta como un factor independiente de la supervivencia en el análisis de Cox, además de influir negativamente en el tiempo medio de supervivencia. Esto es lógico y también se relaciona con el estadio final. La presencia de metástasis hepáticas se relacionó de forma independiente con la supervivencia (H.R. 2,6).

El tipo de linfadenectomía resulta un factor protector en nuestro estudio (D2 frente a D1). Los pacientes con linfadenectomía tipo II tienen 0,591 veces menos probabilidad de éxito total en nuestro trabajo. Cuschieri et al<sup>164</sup> obtuvo resultados similares, en cuanto a morbilidad y mortalidad, en los pacientes con D1 y D2, siendo el factor más importante para la morbi-mortalidad postoperatoria en el grupo D2 el realizar pancreatoesplenectomía. De este resultado se comprobó que la preservación del páncreas y el bazo en los pacientes con D2 podría tener mejor supervivencia que los pacientes con D1 y pudiendo llevarla a cabo con baja morbilidad y mortalidad postoperatoria. Ha habido estudios posteriores<sup>165, 276</sup> que han corroborado los resultados de Cuschieri. Otsuji et al<sup>165</sup> demostró mejor supervivencia con linfadenectomía ampliada para los tumores gástricos de tercio distal.

Si comparamos las distintas variables estudiadas en los pacientes fallecidos durante el seguimiento (éxito total) con los pacientes fallecidos por el tumor encontramos una serie de diferencias:

- La edad no se comporta como un factor que influya en la supervivencia por el tumor a diferencia de los pacientes fallecidos durante el seguimiento. Existen trabajos que han identificado la edad (>65-70 años) como un factor pronóstico independiente relacionado con la mortalidad operatoria y la supervivencia<sup>155, 274</sup>, aunque no se confirma en otros<sup>218</sup>.
- La realización de esplenectomía se relaciona con el éxito por el tumor, mientras que no se había relacionado con el éxito total.

- El tipo de linfadenectomía no obtiene significación estadística si se relaciona con los pacientes fallecidos por el tumor. Un trabajo reciente de Songun et cols<sup>277</sup> observa mejor supervivencia relacionada con el tumor para los pacientes con linfadenectomía D2 frente a D1 y mayor recidiva de éstos últimos. Recomienda pues la realización de linfadenectomía D2 sin esplenectomía<sup>277</sup>.



## VII.-CONCLUSIONES





1. El cáncer gástrico es un tumor que se diagnostica de forma tardía a comienzos del milenio, con un porcentaje elevado de estadios avanzados, lo cual la cirugía con intención curativa.
2. La localización tumoral alta representa una forma frecuente que se caracteriza por estadios más avanzados que afectan de forma independiente en la supervivencia del cáncer gástrico, principalmente en varones.
3. El grado de diferenciación del tumor, así como la infiltración en profundidad del tumor son factores que influyen negativamente en la presencia de infiltración ganglionar, mientras que la histología en anillo de sello se relaciona con una mayor presencia de metástasis a distancia.
4. Los factores independientes que influyen en la mortalidad postoperatorio fueron la edad, el estadio clínico al diagnóstico y la realización de esplenectomía.
5. El sexo varón, el estadio clínico avanzado, las metástasis a distancia y el número de adenopatías infiltradas son factores de mal pronóstico en la supervivencia por el tumor del adenocarcinoma gástrico. Añadiéndose la edad y la localización si hablamos de supervivencia global. En cambio, la linfadenectomía D2 actúa como factor protector.
6. Los pacientes de menor edad, con estadios clínicos avanzados, histología de tipo difuso, en anillo de sello y ganglios positivos presentaron mayor probabilidad de recidiva en el seguimiento, siendo las variables estadio clínico (III y IV), sexo varón, e número de adenopatías infiltradas y tumor en anillo de sello las que se asocian de forma independiente con la recidiva.

7. La linfadenectomía tipo II resulta la técnica adecuada para valorar la estadificación ganglionar en el cáncer gástrico ya que se comporta como un factor independiente que mejora la supervivencia a largo plazo en el cáncer gástrico.
  
8. El pronóstico del cáncer gástrico sigue siendo a día de hoy bastante pobre, a pesar de los avances en la medicina; con una supervivencia global de un tercio a 5 años. En una zona de alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico cabe la posibilidad de plantear estudios de screening para mejorar la cifra de pacientes diagnosticados en estadios precoces y así mejorar la supervivencia en esta patología.

## VIII.-BIBLIOGRAFÍA



1. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer* 2005; 8: 71-4.
2. Recamier. Recherches sur le Traitment du Cancer, par la Compression Méthodique Simple ou Combinée, et sur l'Histoire Générale de la Même Maladie. In: Gabon, editor Paris; 1829.
3. Azagra. Laparoscopic total gastrectomy. *Laparoscopic Surgery: The Nineties 1994*; Masson, Milano: 289-96.
4. Lau M, Le A, El-Serag HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2485-92.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
6. Stewart B. *World Cancer Report*. IARCPress 2003; Lyon.
7. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62: 136-7.
8. Wong BC, Ching CK, Lam SK, Li ZL, Chen BW, Li YN, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1050-7.
9. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 62: 129-34.
10. Cuello C, Correa P, Haenszel W, Gordillo G, Brown C, Archer M, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57: 1015-20.
11. Aragonés N. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited. *BMC Cancer* 2009; 9: 316.
12. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 295-310.

13. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1424-33.
14. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
15. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 77-94.
16. Haenszel. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:3.
17. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Koderá Y, Yamamura Y, Xiang J, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer* 2000; 38: 30-6.
18. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. Intra-gastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 629-47.
19. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 89-104.
20. Jones SM, Davies PW, Savage A. Gastric-juice nitrite and gastric cancer. *Lancet* 1978; 1: 1355.
21. You WC, Zhang L, Yang CS, Chang YS, Issaq H, Fox SD, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 47-52.
22. Schlag P, Bockler R, Ulrich H, Peter M, Merkle P, Herfarth C. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach? *Lancet* 1980; 1: 727-9.
23. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1137-42.
24. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European

- Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 345-54.
25. Larsson. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1078.
  26. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, D'Avanzo B, Franceschi S. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987; 40: 484-9.
  27. M A M P. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121: 1618.
  28. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-6.
  29. Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, Kurokawa Y, Hayashi Y. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75: 494-501.
  30. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 101-6.
  31. Joossens. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 494.
  32. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72: 565-73.
  33. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107: 629-34.
  34. Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A, Johansen D, Becker U, Andersen IB, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 239-43.
  35. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. An Epidemiological Investigation of Gastric Cancer. *Cancer* 1963; 16: 1461-96.

36. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62: 440-3.
37. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 281-91.
38. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022-6.
39. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. 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* 1990; 50: 6486-9.
40. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, Ushiku T, Sakuma K, Ishikawa S, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2995-3002.
41. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, Akino K, Aoki F, Fujita M, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006; 106: 1467-79.
42. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, Sugimura T, Ushijima T. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *Cancer Res* 2002; 62: 6645-50.
43. Fukayama M, Chong JM, Uozaki H. Pathology and molecular pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 258: 91-102.
44. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 664-70.
45. An C, Choi IS, Yao JC, Worah S, Xie K, Mansfield PF, et al. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype and microsatellite instability in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 656-63.
46. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000; 118: 1031-8.



47. Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 801-4.
48. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
49. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273: 633-7.
50. Langman. Genetic influences upon gastric cancer frequency. Redd PI Hill MJ, ed *Gastric carcinogenesis Amsterdam: Excerpta Medica* 1988.
51. Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 15-8.
52. Zhao L, Blot WJ, Liu WD, Chang YS, Zhang JS, Hu YR, et al. Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high-risk area of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 461-4.
53. Dominici P. Familiar clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537.
54. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 274-9.
55. Bonney GE, Elston RC, Correa P, Haenszel W, Zavala DE, Zarama G, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986; 3: 213-24.
56. Kyle J. Gastric carcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Scott Med J* 1984; 29: 187-91.
57. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.

58. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, Rubinstein WS, Weissman S, Lynch JF, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer* 2008; 112: 2655-63.
59. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 25-30.
60. Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery* 2007; 142: 645-57.
61. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
62. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-9.
63. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 262-75.
64. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297: 2360-72.
65. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004; 41: 508-17.
66. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121: 1348-53.
67. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
68. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904-9.

69. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001; 92: 181-7.
70. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
71. Lee SW, Kang SB, Kim YS, Nam SW, Lee DS, Lee HK, et al. [Expression of c-erbB-2 and c-met proteins in gastric adenoma and adenocarcinoma]. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 152-7.
72. Cesar AC, Silva AE, Tajara EH. [Genetics and environmental factors in gastric carcinogenesis]. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 253-9.
73. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004: 327-49.
74. Inoue T, Kataoka H, Goto K, Nagaike K, Igami K, Naka D, et al. Activation of c-Met (hepatocyte growth factor receptor) in human gastric cancer tissue. *Cancer Sci* 2004; 95: 803-8.
75. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-92.
76. Ihre BJ, Barr H, Havermark G. Ulcer-Cancer of the Stomach. A Follow-up Study of 473 Cases of Gastric Ulcer. *Gastroenterologia* 1964; 102: 78-91.
77. Hirohata T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 895-908.
78. Rollag A, Jacobsen CD. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216: 105-9.
79. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-9.

80. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1037-42.
81. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 21-7.
82. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71: 745-50.
83. Schorah CJ, Sobala GM, Sanderson M, Collis N, Primrose JN. Gastric juice ascorbic acid: effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 287S-93S.
84. Fenoglio-Preiser. Gastric carcinoma. *Pathology and Genetics Tumors of the Digestive System* 2000; 1: 37-52.
85. Gore RM, Levine MS, Ghahremani GG, Miller FH. Gastric cancer. Radiologic diagnosis. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 311-29.
86. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 709-16.
87. Livingston. Stomach and duodenum. *Surgery Basic Science and clinical Evidence* 2001; New York: Springer-Verlag.
88. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
89. Albert. Clinical Aspects of Gastric Cancer. . *Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, and Therapy* 1995; Philadelphia: Lippincot-Raven: 197-216.
90. Morgenstern. The Virchow-Troisier node: A historical note. *Am J Surg* 1979; 138: 703.
91. Mijinyawa MS, Sani MU, Yusuf SM, Mohammed AZ, Alhassan SU. Krukenberg's tumour. *Niger J Med* 2009; 18: 416-9.
92. Dantzig. Sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol* 1973; 108.

93. Brown J. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine ( Baltimore)* 1968; 47:33.
94. Wakashin. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78.
95. Sack. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine* 1977; 56.
96. Poveda. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236: 679.
97. Karpeh MS, Jr., Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 650-6.
98. Sadowski DC, Rabeneck L. Gastric ulcers at endoscopy: brush, biopsy, or both? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 608-13.
99. Graham. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82: 228.
100. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 96-102.
101. Wang. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1991; 35: 195.
102. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14: 951-4.
103. Dooley. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538.
104. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55: 100-4.
105. Halvorsen RA, Jr., Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 325-35.

106. Kim. Peritoneal metastasis: detection with 16-or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253: 407.
107. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119: 611-4.
108. Feussner H, Omote K, Fink U, Walker SJ, Siewert JR. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31: 342-7.
109. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 173-8.
110. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997; 41: 314-9.
111. Sussman SK, Halvorsen RA, Jr., Illescas FF, Cohan RH, Saeed M, Silverman PM, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167: 335-40.
112. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 513-29.
113. Minami M, Kawauchi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 1992; 185: 173-8.
114. Rossi M, Broglia L, Maccioni F, Bezzi M, Laghi A, Graziano P, et al. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. *Eur Radiol* 1997; 7: 659-64.
115. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 913-22.
116. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1877-85.

117. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1551-7.
118. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66: 230-6.
119. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002; 41: 161-7.
120. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100: 205-14.
121. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging* 2005; 30: 518-23.
122. Pollack BJ, Chak A, Sivak MV, Jr. Endoscopic ultrasonography. *Semin Oncol* 1996; 23: 336-46.
123. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001; 49: 534-9.
124. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc* 2006; 20: 559-62.
125. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002; 50: 599-603.
126. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, et al. 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* 2004; 59: 619-26.

127. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107-16.
128. McGrath. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1742.
129. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). 2009.
130. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1582-8.
131. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 525-9.
132. Kim SK, Kang KW, Lee JS, Kim HK, Chang HJ, Choi JY, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 148-55.
133. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 192-6.
134. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103: 2383-90.
135. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, et al. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. *Br J Radiol* 1999; 72: 525-9.
136. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748-56.
137. Yoshioka. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with a, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44.



138. Horie Y, Miura K, Matsui K, Yukimasa A, Ohi S, Hamamoto T, et al. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1991-7.
139. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, Tetsu S, Tsuji Y, Takeda J, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg* 1995; 80: 45-8.
140. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1157-60.
141. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1544-7.
142. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 142-5.
143. Duraker N, Celik AN. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol* 2001; 76: 266-71.
144. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006; 191: 134-8.
145. Bando E, Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Taniguchi K, Fujita H, et al. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. *Oncol Rep* 1998; 5: 1483-8.
146. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th ed. Tokio. Kanahara Shuppan 1993.
147. AJCC. Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC et al 2010; Springer, New York: 117.
148. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37-41.

149. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163-8.
150. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
151. Calpena. Estudio actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. *Cir Esp* 2003; 74: 69-76.
152. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
153. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 532-6.
154. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-6.
155. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1567-71.
156. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230: 170-8.
157. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995-9.
158. Suehiro S, Nagasue N, Ogawa Y, Sasaki Y, Hirose S, Yukaya H. The negative effect of splenectomy on the prognosis of gastric cancer. *Am J Surg* 1984; 148: 645-8.

159. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232: 362-71.
160. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer* 2000; 89: 1425-30.
161. Shimada S, Yagi Y, Honmyo U, Shiomori K, Yoshida N, Ogawa M. Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2001; 4: 54-9.
162. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-25.
163. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
164. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
165. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Cho H, Okamoto K, Hagiwara A, et al. Long-term benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. *Am J Surg* 2000; 180: 127-32.
166. Slim K, Vons C. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg* 2009; 198: 580.
167. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 726-33.
168. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
169. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-42.

170. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 533-6.
171. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-9.
172. McDonald. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725-30.
173. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
174. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-20.
175. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82: 621-31.
176. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg* 2000; 85: 286-90.
177. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996; 23: 360-8.
178. Park JG, Gazdar AF, Kim YI, Choi BI, Song IS, Kim NK, et al. Gastric cancer in Korea: experience at the Seoul National University Hospital. *Cancer Treat Res* 1991; 55: 285-305.
179. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-8.
180. Crawford. The gastrointestinal tract. *Pathologic Basis of Disease* 1994; Philadelphia: WB Saunders Co: 755-83.

181. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Shiromizu A, Yamaguchi K, Kitano S. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 503-7.
182. Takahashi I, Matsusaka T, Onohara T, Nishizaki T, Ishikawa T, Tashiro H, et al. Clinicopathological features of long-term survivors of scirrhous gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1485-8.
183. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000; 36: 390-6.
184. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg* 2001; 18: 102-10.
185. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002; 131: S85-91.
186. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg* 1999; 84: 331-6.
187. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 562-7.
188. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 828-35; discussion 35-7.
189. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-9.
190. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Tatebe S, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 458-61.
191. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Fatemi R, Ghiasi S, Zali MR. Impact of age on prognosis in Iranian patients with gastric carcinoma: review of 742 cases. *Asian Pac J Cancer Prev*; 11: 335-8.

192. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, Ruano I, Malats N, Pinol JL. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1303-9.
193. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2001; 22: 318-22.
194. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2201-9.
195. National Comprehensive Cancer Network (nccn) guidelines Clinical Practice guidelines in Oncology: Gastric cancer 2010; May 12.
196. Regidor E, de Mateo S, Gutierrez-Fisac JL, Rodriguez C. [Socioeconomic differences in mortality in 8 Spanish provinces]. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 285-9.
197. NC I. Leading causes of death in U.S. Percent of all causes of death 1975 vs.2001. . SEER Cancer Statistics Review 2002.
198. Institute NC. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007.
199. Katai H, Sasako M, Sano T, Maruyama K. The outcome of surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 112-5.
200. Houry S, Amenabar J, Rezvani A, Huguier M. Should patients over 80 years old be operated on for colorectal or gastric cancer? *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 521-5.
201. Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Lui WY, P'Eng F K. Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly. *World J Surg* 2000; 24: 465-72.
202. Kim JH, Boo YJ, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, et al. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Arch Surg* 2008; 143: 1062-7; discussion 7.
203. Miller. Stomach. Cancer estastistics Review 1973-1989 1992; Bethesda, National Cancer Institute: 1-9.

204. Parkin M. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI. 1992.
205. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, Emi Y, Moriguchi S, Anai H, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992; 65: 417-20.
206. Parrilla. Valoración de factores pronósticos en el cáncer gástrico reseccionado (194 casos). *Cir Esp* 1990; 47: 164-72.
207. Wile AG, Hourani L, Schell MJ. The contributions of patient factors, physician delay, and tumor biology to the outcome of gastric cancer. *Am Surg* 1993; 59: 850-4.
208. Smolle-Juetter. The contributions of patient factors, physician delay, and tumour biology to the outcome of gastric cancer. *Am Surg* 1992; 59: 850-4.
209. Moreno. Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Madrid,CEA: Vilardell F; 1990.
210. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-53.
211. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 572-9.
212. Bashash M, Shah A, Hislop G, Brooks-Wilson A, Le N, Bajdik C. Incidence and survival for gastric and esophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 143-8.
213. Pinheiro PS, van der Heijden LH, Coebergh JW. Unchanged survival of gastric cancer in the southeastern Netherlands since 1982: result of differential trends in incidence according to Lauren type and subsite. *Int J Cancer* 1999; 84: 28-32.
214. Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2333-41.
215. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach. *Ann Surg* 1997; 225: 678-83; discussion 83-5.

216. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 520-5.
217. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathological characteristics of patients with proximal third gastric carcinoma. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 677-82.
218. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993; 71: 2918-25.
219. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (suppl 133: 63-8.
220. Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 808-15.
221. Yu J. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. *J Gastrointest Cancer* 2009; 40(3-4): 98-100.
222. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 718-25.
223. Adan-Merino L, Gomez-Senent S, Froilan-Torres C, Suarez J, Martin-Arranz E, Larrauri J, et al. [Gastric adenocarcinoma in young adults: A comparative study with elderly patients.]. *Rev Gastroenterol Mex*; 75: 253-60.
224. Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. *Cancer* 1990; 65: 2086-90.
225. Tahara. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology. PA B, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
226. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1552-5.
227. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250: 878-87.



228. Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* 2007; 72: 64-8.
229. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Kikuchi S, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186: 121-30.
230. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-25.
231. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. 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* 2000; 88: 921-32.
232. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon Sanchez R, Ruiz Molina JM, Gallardo-Rincon D. [Prognostic factors in 793 cases of gastric cancer in an oncologic referral center]. *Rev Gastroenterol Mex* 1999; 64: 114-21.
233. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1192-7.
234. Flores Cabral JA, Vojvodic I, Ortega D, Lombardi E. [Factors associated with postoperative mortality following gastric adenocarcinoma surgery at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital.]. *Rev Gastroenterol Peru* 2004; 24: 212-22.
235. Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Survival in stomach cancer is improving: results of a nationwide population-based Swedish study. *Ann Surg* 1999; 230: 162-9.
236. Msika S, Tazi MA, Benhamiche AM, Couillault C, Harb M, Faivre J. Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1474-8.
237. Barchielli A, Amorosi A, Balzi D, Crocetti E, Nesi G. Long-term prognosis of gastric cancer in a European country: a population-based study in Florence (Italy). 10-year survival of cases diagnosed in 1985-1987. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1674-80.

238. Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori* 2007; 93: 478-84.
239. Gong DJ, Miao CF, Bao Q, Jiang M, Zhang LF, Tong XT, et al. Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6560-3.
240. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Postoperative morbidity and mortality after gastrectomy for gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1517-20.
241. Matsushita I, Hanai H, Kajimura M, Tamakoshi K, Nakajima T, Matsubayashi Y, et al. Should gastric cancer patients more than 80 years of age undergo surgery? Comparison with patients not treated surgically concerning prognosis and quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 29-34.
242. Roviello F, Marrelli D, De Stefano A, Messano A, Pinto E, Carli A. Complications after surgery for gastric cancer in patients aged 80 years and over. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 116-22.
243. Val Dd. Documento de consenso. Manejo multidisciplinar Cáncer gástrico. Basurto: Asociación Española Cirujanos; 2009 [updated 2009; cited]; Available from: [www.aecirujanos.es/...esofagogastrica/consenso\\_cancer\\_esofago\\_2009.pdf](http://www.aecirujanos.es/...esofagogastrica/consenso_cancer_esofago_2009.pdf).
244. Orsenigo E, Tomajer V, Palo SD, Carlucci M, Vignali A, Tamburini A, et al. Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment. *Gastric Cancer* 2007; 10: 39-44.
245. Gil-Rendo A, Hernandez-Lizoain JL, Martinez-Regueira F, Sierra Martinez A, Rotellar Sastre F, Cervera Delgado M, et al. Risk factors related to operative morbidity in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 354-61.
246. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1077-85.
247. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, Huh JH, Shin DW, Lah KH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26: 323-9.

248. Kim. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1(2): 125-33.
249. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer* 2001; 84: 1602-9.
250. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-16.
251. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 436-9.
252. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-7.
253. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-62.
254. Wu LL, Liang H, Wang XN, Zhang RP, Pan Y, Wang BG. [Risk factors of early recurrence in patients with gastric cancer after curative resection]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*; 48: 1542-5.
255. Fanelli MF, de Paiva TF, Jr., Silva MJ, Benevides CF, Guimaraes AP, Gimenes DL, et al. Predictors of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer treated at a single institution in Brazil. *J Surg Oncol* 2009; 100: 452-5.
256. Brennan MF, Karpeh MS, Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996; 23: 352-9.
257. Mikami K, Maekawa T, Shinohara T, Hoshino S, Yamauchi Y, Noritomi T, et al. Predictive factors of early recurrent death after a curative resection of gastric cancer. *Int Surg* 2009; 94: 144-8.
258. Setälä LP, Kosma VM, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjänen KJ, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. *Br J Cancer* 1996; 74: 766-72.

259. Okada M, Kojima S, Murakami M, Fuchigami T, Yao T, Omae T, et al. Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 275-9.
260. Ichikawa D, Kubota T, Kikuchi S, Fujiwara H, Konishi H, Tsujiura M, et al. Prognostic impact of lymphatic invasion in patients with node-negative gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100: 111-4.
261. Lai JF, Kim S, Kim K, Li C, Oh SJ, Hyung WJ, et al. Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1896-902.
262. Yokota T, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, et al. Early and late recurrences after gastrectomy for gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 17-22.
263. Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003; 27: 153-8.
264. Huang KH, Chen JH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, et al. Factors affecting recurrence in node-negative advanced gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1522-6.
265. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002; 26: 1160-5.
266. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Ohro S, et al. Recurrence in early gastric cancer--presence of micrometastasis in lymph node of node negative early gastric cancer patient with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 620-4.
267. Schafmayer C, Jurgens G, Jurgens I, Klomp HJ, Fandrich F, Kahlke V. [Long-term survival of curatively operated gastric cancer: influence of the gender and splenectomy]. *Zentralbl Chir* 2007; 132: 515-22.
268. Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, Fagnoni F, Snelli G, Monti D, et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 1993; 82: 2767-73.

269. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jauregui HO. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol* 1990; 21: 325-32.
270. Hermanek P. Prognostic factors in stomach cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 241-6.
271. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000; 89: 1418-24.
272. Rohatgi PR, Yao JC, Hess K, Schnirer I, Rashid A, Mansfield PF, et al. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival. *Cancer* 2006; 107: 2576-80.
273. Kim DY, Park YK, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, et al. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1060-4.
274. Compan AF, Medrano J, Calpena R, Diego M, Lacueva J, Serrano P, et al. Gastric carcinoma: study of the most eminent prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 533-8.
275. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*; 29: 923-30.
276. Tentes AA, Korakianitis O, Kyziridis D, Veliovits D. Long-term results following potentially curative gastrectomy for gastric cancer. *J BUON*; 15: 504-8.
277. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*; 11: 439-49.



*CURRICULUM VITAE*





## **1) DATOS ACADÉMICOS:**

-Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela. (1999-2005)

-Título de Especialista de Cirugía General y del Apto Digestivo en el Complejo Asistencial Universitario de León (LEÓN), a partir de Mayo 2011. Obtención plaza MIR en la convocatoria del MIR 2006. Periodo MIR 2006-2011.

-Rotación Servicio de Cirugía Vascular Hospital Xeral-Calde Lugo Octubre-noviembre 2009.

-Rotación Servicio Cirugía Torácica Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid durante los meses de Marzo, Abril y Mayo 2010.

## **2) ESTUDIOS DE DOCTORADO**

-Curso Académico 2006/2007 y 2007/2008 del Programa de Doctorado de la Universidad de León. Periodo de Docencia en Biomedicina. Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de León.

-Trabajo de Suficiencia Investigadora: “Tratamiento quirúrgico cáncer gástrico en el Hospital de León.1998-1999”. Calificación: Sobresaliente. Programa de Doctorado Biomedicina. Departamento de Fisiología. Universidad de León. 2008. Calificación Sobresaliente.

### 3) PUBLICACIONES REVISTAS:

-Rotura de aneurisma de arteria esplénica. Muínelo Lorenzo, M; Sanz Guadarrama, O; González Fueyo M.J; Álvarez-Prida De Paz, E; Alcoba García, LM. Cir Esp 2009 vol 85; 3. 182-184.

-Tumores retroperitoneales en el área de León. 1996-2009. Muínelo Lorenzo M, Alcoba LM, Suarez P, González Herráez L, González de Francisco T. Cir Esp. 2009; 86 (Espec Congr): 281-293.

-Ganglioneuroma retroperitoneal. Muínelo Lorenzo M, Álvarez Prida E, Simó Fernández V, González Iglesias D, Alcoba García LM, González de Francisco T. Cir Esp. 2008; 84 (Espec Congr 2): 1-283.

-Vólvulo de ciego vía laparoscópica. Alcoba García LM, Simó Fernández V, Muínelo Lorenzo M, Canga Presa JM, Canseco Fernández R, Pastor Teso E, Fernández Fueyo J, Sahagún Fernández JJ, Turienzo Frade A, González de Francisco T. Cir Esp 2010; 88(Espec Congr 2):1-351.

-Técnica de Grisotti en tumor retroareolar. A propósito de un caso. Alcoba LM, Canseco R, Pedrosa JA, Diago MV, Matamoro J, G. Iglesias D, Muínelo M, G. De Francisco T. Rev Senología Patol Mam 2008; 21 (Supl.1): 46-73.

-Reconstrucción videoasistida con expansor tras mastectomía. Alcoba LM, Canseco R, Pedrosa JA, Matamoro J, Diago MV, G. Iglesias D, Muínelo M, G. De Francisco T. Rev Senología Patol Mam 2008; 21 (Supl.1): 46-73.