



FACTORES PREDICTORES DE RECIDIVA TUMORAL EN CÁNCER GÁSTRICO

AUTORA: Victoria Redondo Cervantes (victoria.redondo.cervantes@gmail.com)

TUTOR: Francisco Javier Moreno Ruiz (javier.morenoruiz@gmail.com)

COLABORADORA: Custodia Montiel Casado (custodiamc@yahoo.es)

Departamento de técnicas quirúrgicas, bioquímica e inmunología
Universidad de Medicina de Málaga, España

Dña. Victoria Redondo Cervantes con N.I.F.: 77180531 Y, estudiante del Grado de Medicina en la Universidad de Málaga en la promoción 2012/2018, como autor de este documento académico titulado: FACTORES PREDICTORES DE RECIDIVA TUMORAL EN CÁNCER GÁSTRICO, y presentado como Trabajo de Fin de Grado para obtener el título correspondiente, DECLARO que es fruto de mi trabajo personal, que no copio, que no utilizo ideas, formulaciones, citas integrales o ilustraciones, extraídas de cualquier obra, artículo, memoria, etc. sin mencionar de forma clara y estricta su origen tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Asimismo, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

Málaga a 4 de mayo de 2018.

Factores Predictores de Recidiva Tumoral en Cáncer Gástrico

Victoria Redondo Cervantes

Departamento de técnicas quirúrgicas, bioquímica e inmunología

Universidad de Medicina de Málaga, España

victoria.redondo.cervantes@gmail.com

RESUMEN- El cáncer gástrico, habitualmente diagnosticado en fases avanzadas y con la cirugía como única alternativa curativa, presenta una elevada mortalidad. Por ello, nos planteamos como objetivos identificar los factores predictores de recidiva tumoral en aquellos pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total o subtotal, así como evaluar el pronóstico y supervivencia de los mismos a 5 años del diagnóstico y tratamiento. **Método y materiales.** Estudio descriptivo de cohortes retrospectivas en 57 pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total o subtotal en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre 2011 y 2013. Se analizó la relación entre diversas características clinicopatológicas (edad, histología y localización tumoral, grado de diferenciación, estadiaje TNM, tratamiento quirúrgico y adyuvante) y su efecto en cuanto a recidiva y supervivencia. **Resultados.** De los 36 pacientes incluidos con una edad media de 68 años, el 61% fueron hombres. Se demostró mayor riesgo de recidiva tumoral dependiendo del grado de infiltración tumoral (T) ($P < 0.001$), de la afectación ganglionar (N) ($P 0.024$) y la afectación de márgenes quirúrgicos ($P 0.019$). El tiempo medio de supervivencia fue de 57 meses, demostrándose correlación entre la misma y el estadiaje tumoral TNM (T $P 0.015$, N $P 0.006$, M $P < 0.001$), la afectación de márgenes ($P 0.031$) y la calidad de la linfadenectomía ($P 0.006$). **Conclusión.** El estadio TNM y la afectación de márgenes quirúrgicos resultan factores predictores del pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intención curativa. El tiempo libre de enfermedad y la supervivencia a largo plazo es mayor en aquellos pacientes con estadios iniciales de la enfermedad y márgenes negativos.

Palabras clave: cáncer gástrico, clasificación TNM, gastrectomía, linfadenectomía D1, D2, recidiva, supervivencia.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico, a pesar de haber disminuido su incidencia en las últimas décadas, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial.¹ Es la quinta neoplasia maligna más frecuente en el mundo, y la tercera causa de muerte por cáncer en general.

Dentro de los factores de riesgo, sería necesario destacar las **lesiones precancerosas** como la secuencia gastritis atrófica-metaplasia intestinal-displasia y los factores de riesgo ambientales. Dentro de estos últimos, los más importantes son: infección por **helicobacter pylori** (agente etiológico de prácticamente el 90% de los nuevos casos de cáncer de estómago a nivel mundial, siendo el principal factor de riesgo identificado); **dieta**; factores propios del paciente como la presencia de pólipos gástricos, antecedentes de **úlceras gástricas** (la asociación úlcera gástrica benigna-cáncer

ABSTRACT- Gastric cancer, frequently diagnosed in advanced stages and having surgery as the only curative alternative, has a high death rate. As a result, we aim to identify tumour relapse predicting factors in those patients with gastric cancer undergoing total or subtotal gastrectomy, as well as to evaluate the prognosis and survival of the same patients within 5 years after diagnosis and treatment. **Methods.** Descriptive retrospective cohort study in 57 patients with gastric cancer who underwent total or subtotal gastrectomy in the Hospital Regional Universitario de Málaga between 2011 and 2013. We analyzed the connection among several clinicopathological characteristics (age, histology, tumour location, tumour differentiation, TNM staging, surgical and adjuvant treatment) and their effects on both relapse and survival. **Results.** Among the 36 patients included with a median age of 68 years, 61% were men. We reported a higher tumour relapse risk depending on the tumour depth invasion (T) ($P < 0.001$), the lymph node invasion (N) ($P 0.024$) and the margin status ($P 0.019$). Median survival time was 57 months, reporting association between survival and such factors as TNM staging (T $P 0.015$, N $P 0.006$, M $P < 0.001$), margin status ($P 0.031$) and lymphadenectomy ($P 0.006$). **Conclusions.** The TNM stage and the margin status turned out to be prognosis predictors in patients with gastric cancer undergoing curative surgery. Relapse-free and overall survival time was higher in those patients presenting early-stage cancer and negative margins.

Key words: gastric cancer, gastrectomy, lymphadenectomy D1, D2, TNM classification, relapse, survival.

gástrico se considera otro factor de riesgo, junto con el *H. pylori*²) o anemia perniciosa; obesidad; tabaco; etc. La cirugía gástrica previa también parece aumentar el riesgo de adenocarcinoma en la boca anastomótica, sobre todo en los casos de **cirugía tipo Billroth II**, debido al reflujo alcalino.

A. Clasificación

De acuerdo con la **clasificación de Lauren**, definimos dos variantes histológicas dentro del adenocarcinoma gástrico. El más frecuente, el **tipo intestinal**, de localización distal habitualmente, guarda estrecha relación con la presencia de lesiones precancerosas y presenta una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada. Corresponde a los carcinomas bien y moderadamente diferenciados. Menos común es el **tipo difuso**, caracterizado por la ausencia de cohesión entre sus células, lo que favorece a su vez la infiltración de la pared gástrica y los tejidos adyacentes. No guarda relación con

lesiones precancerosas y parece mostrar una mayor incidencia en pacientes más jóvenes.

Existen otras clasificaciones, a destacar, la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tubular, papilar, células en anillo de sello, mucinoso, indiferenciado, adenopavimentoso, pavimentoso, tumor carcinoide y miscelánea), la clasificación de Ming (expansivo e infiltrativo) o la clasificación Japonesa (diferenciado e indiferenciado).³

El **adenocarcinoma de células en anillo de sello** según la OMS, correspondería al tipo difuso de Lauren, al infiltrativo de Ming y al indiferenciado de la clasificación Japonesa. Se trata de un subtipo histológico que parece asociar un peor pronóstico.⁴

Dentro del tipo difuso de Lauren también se incluye otra variante conocida como **linitis plástica**, la cual mediante infiltración difusa de la pared gástrica provoca un engrosamiento y endurecimiento de la misma afectando frecuentemente al estómago desde el fundus hasta el píloro.⁵ Tiene un pronóstico muy pobre, tanto es así que muchos cirujanos la consideran una contraindicación para la cirugía curativa.

B. Diagnóstico y estadiaje

Los tumores quirúrgicamente curables son normalmente asintomáticos y muy infrecuentemente diagnosticados. La mayoría de los pacientes sintomáticos a la hora del diagnóstico se encuentran en una fase avanzada de la enfermedad.

Ante la sospecha de neoplasia gástrica, la **endoscopia digestiva alta** es la prueba de elección. Durante la endoscopia cualquier lesión sospechosa deberá ser biopsiada, ya que hasta un 5% de las úlceras malignas tienen apariencia benigna.

El estadiaje preoperatorio será fundamental para dirigir la estrategia terapéutica calificando la enfermedad como resecable o irresecable. En la actualidad se usan dos clasificaciones en el estadiaje del cáncer gástrico. La más elaborada, la **clasificación Japonesa**, basada en la localización anatómica y las estaciones linfáticas y, mucho más usada, sobre todo en países occidentales, la clasificación desarrollada por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Union for International Cancer Control). Esta última, se basa en el tamaño tumoral, la afectación linfática y la afectación metastásica (**clasificación TNM**).

Entre las modalidades diagnósticas disponibles para el estudio de extensión del cáncer gástrico se incluyen: ecografía abdominal (AUS); **tomografía computarizada (TC) toracoabdominal**, técnica más usada en el estudio de extensión preoperatorio dada su no invasividad y amplia disponibilidad; **ecoendoscopia**, técnica que valora la profundidad de invasión en cáncer gástrico primario; resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET) y laparoscopia estadiaje.⁶ La ecoendoscopia aporta en general una mejor predicción del tamaño tumoral que la TC, sin embargo, las nuevas técnicas de TC y RM pueden alcanzar resultados similares en términos de diagnóstico que la ecoendoscopia.

En cuanto a los **marcadores serológicos**, los niveles de CEA, CA 125, CA 19-9 y CA72-4 pueden estar elevados, aunque la escasa

sensibilidad y especificidad de los mismos descarta su uso en el diagnóstico del cáncer gástrico.

C. Tratamiento

La **gastrectomía total** estará indicada en aquellos adenocarcinomas que engloban completa o proximalmente el estómago, el adenocarcinoma de células en anillo de sello y en los casos de cáncer gástrico hereditario.

Por otro lado, la **gastrectomía subtotal** se reservará para los casos de tumores localizados en el cuerpo o antro, en los cuales se pueda conseguir unos márgenes suficientes. Esta técnica presenta menos morbilidad y una mejor calidad de vida a largo plazo que la gastrectomía total.

El método de reconstrucción más común es la esofagoyunostomía en Y de Roux. La reconstrucción en Y de Roux se asocia a una mejor calidad de vida y una disminución del reflujo biliar en comparación con la técnica Billroth I y Billroth II.

La Sociedad Japonesa en la Investigación del Cáncer Gástrico cataloga el drenaje linfático del estómago en 16 estaciones (figura 1), incluyendo 6 estaciones perigástricas y 10 regionales a lo largo de los vasos principales y el páncreas. La extensión de la **linfadenectomía** se denomina con la letra D: D1 incluye solo los ganglios perigástricos (estaciones 1-6), D2 los ganglios de las arterias hepática común, gástrica izquierda, esplénica y tronco celiaco (estaciones 7-11) y D3 cuando se incluyen los ganglios de la porta y la aorta (estaciones 12-16). Diversos estudios demuestran las ventajas en cuanto a recurrencia local, calidad de vida y supervivencia a largo plazo de la linfadenectomía D2 sobre las otras dos, recomendándose linfadenectomía regional en todos los casos.⁷

La **neoadyuvancia** se recomienda a aquellos pacientes con tumor primario que invade la muscular propia o cuando se tiene alta sospecha de invasión ganglionar en el estudio de extensión. En aquellos pacientes con cáncer gástrico potencialmente resecable, pero con invasión más allá de la mucosa ($\geq T2$, sobre todo en aquellos tumores T3, T4, adenopatías perigástricas visibles en estudio de imagen, linitis plástica o citología peritoneal positiva en ausencia de enfermedad peritoneal visible), se recomienda el tratamiento neoadyuvante antes que la cirugía de entrada.

No existe un régimen quimioterápico establecido, y la práctica clínica es variable. El más ampliamente aceptado es el propuesto en el estudio **MAGIC**⁸, por el cual se aplican 3 ciclos antes y 3 ciclos después de la cirugía de epirubicina, cisplatino y fluorouracilo (**ECF**). Otro modelo es el desarrollado en el estudio **RENAISSANCE**⁹, según el cual se administrarían 4 ciclos de 5-fluoracilo, leucovorín, oxaliplatino y docetaxel (**FLOT-5**) junto con trastuzumab (en aquellos pacientes HER2+), seguido o no de cirugía y otros 4 ciclos FLOT-5. Numerosos informes destacan la superioridad en cuanto a regresión de la enfermedad del esquema FLOT en comparación con otros regímenes quimioterápicos como FOLFOX o ECF (MAGIC).

Por otro lado, el estudio **Macdonal**¹⁰ evidencia el beneficio de la **quimioradioterapia adyuvante** tras la resección del cáncer gástrico, la cual presenta un incremento significativo en cuanto a supervivencia a los 5 años y tiempo libre de recidiva.

Una técnica, apoyada por recientes estudios, es la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica laparoscópica (**L-HIPEC**)¹¹. Inicialmente diseñada con un objetivo paliativo, la asociación cirugía radical-quimioterapia intraperitoneal hipertérmica se ha convertido en una posibilidad curativa con buenos resultados en aquellos casos de cáncer gástrico estadio T3-T4 debido al riesgo de desarrollar implantes peritoneales, y en los pacientes con índice carcinomatoso peritoneal bajo.¹²

En el caso del cáncer gástrico metastásico, la estrategia terapéutica apenas ha cambiado en las últimas décadas, siendo el estándar la quimioterapia paliativa. Como única novedad, la introducción de dos agentes biológicos (trastuzumab y ramucirumab) en el tratamiento del cáncer gástrico en el que el HER2 está sobreexpresado¹³.

II. MÉTODO Y MATERIALES

Se trata de un estudio descriptivo de cohortes retrospectivas, que recoge datos de 57 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico operados en el Hospital Regional Universitario de Málaga desde enero de 2011 hasta diciembre de 2013, con un tiempo de seguimiento postquirúrgico de 5 años.

Criterios de inclusión: diagnóstico de cáncer primario de estómago, gastrectomía total o subtotal con intención curativa.

Criterios de exclusión: patología benigna, tumor irreseccable, carcinomatoso peritoneal en el momento del diagnóstico, recidiva en boca anastomótica de cirugía gástrica previa.

Definición de variables:

- Localización del tumor: cardias, fundus, cuerpo, antro, anastomosis gastrointestinal previa.
- Clasificación histológica: siguiendo la clasificación de Ming (adenocarcinoma, linfoma, leiomioma, carcinoide, otros), la clasificación de Lauren (tipo intestinal, tipo difuso e indiferenciado), la clasificación de la OMS (siendo los tipos papilar y tubular equivalentes al tipo intestinal de Lauren; y los tipos células en anillo de sello y mucinoso equivalentes al tipo difuso de Lauren) y la clasificación Japonesa (bien, moderada o pobremente diferenciado).
- Estadaje: siguiendo el sistema TNM propuesto por la AJCC y la UICC, el cual valora el tamaño tumoral, la afectación linfática regional y la afectación metastásica.
- Técnica diagnóstica: endoscopia digestiva alta y/o TC toracoabdominal.
- Tratamiento recibido: considerando tanto el tipo de cirugía (gastrectomía total/subtotal + linfadenectomía D1/D2) como la neoadyuvancia (esquema MAGIC) o adyuvancia (RT/RT+QT/QT) recibidas.

- Situación a 5 años: valorando la aparición o no de recidiva, el tiempo que transcurre desde la cirugía hasta la aparición de la misma, y la situación del paciente a los 5 años considerando tres posibilidades: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad o muerto.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, considerando resultados estadísticamente significativos aquellos con $P < 0.05$. Se utilizaron técnicas descriptivas simples para explicar las distintas variables. Para evaluar la asociación estadística entre variables cualitativas se utilizó el test de Fisher y el Chi², y para las variables cuantitativas el test U de Mann-Whitney. La supervivencia se analizó mediante el método Kaplan-Meier y el test log-rank.

Para el análisis de los resultados se tomó como punto de corte la edad de 70 años, obteniendo dos grupos comparables de pacientes < 70 años y ≥ 70 años.

Se consideró linfadenectomía de buena calidad aquella en la que el número de ganglios extraídos fue ≥ 15 , obteniendo de este modo dos grupos comparables, aquellos pacientes con < 15 ganglios extraídos (linfadenectomía de "mala calidad") y aquellos con ≥ 15 ganglios extraídos (linfadenectomía de "buena calidad").

III. RESULTADOS

De los 57 pacientes seleccionados se excluyeron 21: 4 diagnósticos histológicos postoperatorios de benignidad, 4 neoplasias de boca anastomótica con antecedentes de cirugía gástrica por neoplasia maligna, 6 carcinomatoso peritoneal durante la cirugía, 2 por criterios de irreseccabilidad y 5 diagnósticos intraoperatorios de metástasis hepática.

A. Características clínico-patológicas

De los 36 pacientes, la edad media fue de 68 ± 9 años con predominio de varones (61'11%). La localización más frecuente fue en cuerpo gástrico (44'44%). Respecto a las características histológicas del tumor, todos salvo uno (linfoma) han sido adenocarcinoma, siendo más frecuente el tipo difuso (55'56%) y el pobremente diferenciado en el 52'78% de los casos.

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente mediante dos tipos de procedimientos: gastrectomía total (69'44%) y gastrectomía subtotal (30'56%), completadas con linfadenectomía D1 en el 63'89% y D2 en el 36'11% de los casos. El 47'22% de los pacientes recibió tratamiento adyuvante, siendo el modelo Macdonald el más utilizado (33'33%).

El resto de características clínico-patológicas del grupo se muestran en la tabla 1.

La gastrectomía total es el procedimiento más frecuentemente realizado en los pacientes < 70 años y la gastrectomía subtotal en los ≥ 70 años ($P = 0.010$). Respecto al tipo de linfadenectomía también se ha demostrado significación estadística asociada a la edad, siendo la D2 la técnica más frecuentemente realizada en los < 70 años y la D1 en los ≥ 70 años ($P < 0.001$). Cuando se analizó el tipo de adyuvancia, se demostró que los pacientes < 70 años son los que más

frecuentemente la habían recibido, quimioterapia asociada a radioterapia en el 50% (P 0'003).

Los tumores tipo difuso tuvieron un porcentaje mayor de T3-T4 que los de tipo intestinal (50% T3, 25% T4 vs 25% T3, 12'5% T4), mientras que la proporción de tumores T1-T2 fue significativamente mayor en aquellos tumores tipo intestinal (31'3% T1, 31'3% T2 vs 0% T1, 25% T2; P 0'036). El 65% de los tumores T3-T4 recibió tratamiento adyuvante (P 0'023).

La media de ganglios totales extraídos en las linfadenectomías D1 fue de 13 ± 8 , siendo el ratio medio $0'2331 \pm 0'29237$. Datos muy similares a los correspondientes a la linfadenectomía D2 (ganglios totales 13 ± 6 , ratio $0'2195 \pm 0'2766$).

Cuando analizamos la calidad de la linfadenectomía, establecida como extracción de ≥ 15 ganglios, se observó cómo el 52'94% de los pacientes cumplió este requisito, siendo más frecuente en la gastrectomía total (60% de gastrectomías totales acompañadas de ≥ 15 ganglios extraídos vs 33'3% de gastrectomías subtotaes, P 0'250). Respecto al tipo de linfadenectomía realizada, se demostró cómo la D1 fue la más frecuente en la gastrectomía subtotal y la D2 en la gastrectomía total (90%, 52% respectivamente; P 0'031).

B. Recidiva

Cuando se analizó la recidiva tumoral se demostró que existía asociación estadísticamente significativa con el grado de infiltración de la pared (T) (P<0'001), la afectación ganglionar (N) (P 0'024) y los márgenes afectos (P 0'019).

No se demostró significación estadística en cuanto a la localización del tumor (codificada como antro o cuerpo-fundus-píloro), el tipo de cirugía y la linfadenectomía. En cuanto al grado de diferenciación y la histología del tumor y su relación con la aparición de recidiva tampoco resultó significativo, sin embargo, sí parece existir cierta tendencia estadística. En el tipo difuso se observa una aparición más temprana de recidiva 47 meses en comparación con el tipo intestinal que fue de 71 meses (P 0'092). A medida que los tumores tienen mejor grado de diferenciación mayor es el periodo libre de enfermedad, siendo el 100% en aquellos tumores bien diferenciados (P 0'083).

Cuando analizamos la adyuvancia y la aparición de recidiva, se apreció cierta diferencia en aquellos que no recibieron tratamiento adyuvante con un mayor tiempo libre de enfermedad, aunque sin significación estadística (P 0'113).

Los resultados se reflejan en la tabla 2.

C. Supervivencia-mortalidad

Al concluir el periodo de seguimiento, 16 pacientes habían fallecido (44'44%). El tiempo medio de supervivencia fue de 57 meses (IC 95%: 45'9-68'5 meses).

De todas las variables estudiadas se demostró significación estadística con el estadiaje tumoral TNM, la afectación de márgenes y la calidad de la linfadenectomía.

A menor valor de T mayor fue la supervivencia (P 0'015), siendo el tiempo de supervivencia medio en los casos T1 de 70 meses y en los T4 de 26 meses. Figura 2b. De igual manera ocurrió con la afectación ganglionar, a menor N la supervivencia fue mayor (P 0'006). Figura 2c. Solo 2 pacientes presentaron implantes peritumorales (M1), y ambos fallecieron antes de finalizar el seguimiento (P<0'001).

De los 4 pacientes con márgenes de resección afectos, 3 fueron éxitos antes de finalizar el tiempo de seguimiento, con un tiempo medio de supervivencia de 23 meses en comparación con aquellos pacientes con márgenes negativos (60 meses), diferencia que resultó estadísticamente significativa (P 0'031). Figura 2d.

Parece existir una menor supervivencia en aquellos pacientes que reciben tratamiento adyuvante (48 meses) frente a los 61 meses del grupo que no recibió adyuvancia, aunque los resultados no fueron significativos (P 0'381). Figura 3.

Respecto al estándar de linfadenectomía, a mayor número de ganglios extraídos se observó menor supervivencia, siendo la media en estos casos de 39 meses, en comparación con aquellos que fueron sometidos a una linfadenectomía "de mala calidad" 67 meses (P 0'006). Figura 2a.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

IV. DISCUSIÓN

Según la Sociedad Americana Contra El Cáncer la edad media de estos pacientes es de 68 años, al igual que en nuestra cohorte. En este estudio la incidencia de cáncer gástrico mostró una predominancia en el sexo masculino, siendo aproximadamente el doble que la incidencia en mujeres. Esta diferencia no parece explicarse según la prevalencia de los distintos factores de riesgo en cada género⁴. Varios autores, entre ellos Camargo et al.¹⁵, defienden el posible efecto protector que ejercen los estrógenos en la patogenia del cáncer, teoría que necesita ser más investigada.

Los dos principales hallazgos tras finalizar el estudio fueron que el estadiaje tumoral TNM y la afectación de márgenes quirúrgicos guardan relación directa con la aparición de recidiva y con la supervivencia a largo plazo. Además, se demostró cierta correlación entre histología, grado de diferenciación y pronóstico (tipo intestinal y tumores bien diferenciados).

Respecto a la relación entre localización tumoral y pronóstico, los resultados son variados. Mientras unos demuestran que existe correlación^{16,17}, otros muestran que la localización del tumor no influye en el pronóstico de los pacientes¹⁸.

Las diferencias resultantes respecto al tratamiento quirúrgico y médico recibido por los pacientes según su edad, se puede explicar teniendo en cuenta la comorbilidad que acompaña al grupo ≥ 70 años, siendo en este grupo más frecuente la gastrectomía subtotal (57%) acompañada de linfadenectomía D1 (100% de los pacientes ≥ 70 años). De hecho, en nuestra cohorte solo dos pacientes ≥ 70 años recibieron tratamiento adyuvante, desestimándose la quimioradioterapia y aplicándose solo radioterapia en uno de ellos por la comorbilidad asociada a su edad.

Aunque el tratamiento neoadyuvante ha demostrado mejores resultados que otros esquemas adyuvantes⁹, llama la atención cómo solo dos pacientes recibieron neoadyuvancia, habiendo más pacientes que quizás se hubieran beneficiado de la misma.

Cuando comparamos la aparición de recidiva entre todos los pacientes seleccionados, encontramos diferencias significativas según el grado de infiltración tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y los márgenes afectos, siendo mayor el tiempo libre de enfermedad en aquellos pacientes con tumores T1-T2, N0 y márgenes quirúrgicos sin afectación neoplásica. Aunque no encontramos significación estadística que relacionara el tiempo de recaída con el tipo histológico y el grado de diferenciación, sí observamos en aquellos tumores con histología bien diferenciada cierta predisposición a un mayor tiempo libre de enfermedad, encontrándose el 81% de los pacientes con tumor tipo intestinal y el 100% de los pacientes con histología bien diferenciada sin enfermedad al final del periodo de seguimiento. Yu et al¹⁹. sí demuestran la asociación entre los tumores bien diferenciados con un mejor pronóstico.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer gástrico es el cuarto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en la población general, siendo la mortalidad en nuestra cohorte del 44'44%. De acuerdo con otros estudios^{4,5} y también en nuestra experiencia el T, el N y el M son factores predictores de pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico.

En el presente estudio se demuestra una evidente asociación entre la supervivencia y el estadije TNM, demostrada por primera vez por Bando et al.¹⁴ quién destaca el impacto tan significativo que tiene el estadije clínico preoperatorio en el pronóstico de estos pacientes (T1a 94'7%, T1b 91'7%, T2 84'1%, T3 66%, T4 42'9%. N0 84'5, N1 62'2%, N2 44'4%, N3a 22'8%, N3b 0%). Se mostraron claras diferencias en las curvas de supervivencia en relación con el grado de afectación de la pared intestinal (T) así como con el N. La supervivencia fue claramente mayor en los casos T1-T2 en comparación con los T3-T4 (80%-80%; 50%-14'3%), así como en los casos N0 (69'2%) en comparación con los N positivo (N1 66'7%, N2 33'3%, N3 0%).

Los resultados sugieren que la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica también supone un elemento útil en la predicción del pronóstico del paciente con cáncer gástrico, asociándose los márgenes negativos a una supervivencia mayor (59'4% márgenes negativos vs 25% márgenes positivos), como defienden otros autores²⁰.

Sorprendentemente, los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y aquellos a los que se realizó linfadenectomías de ≥ 15 ganglios tuvieron una menor supervivencia. Estos resultados podrían explicarse teniendo en cuenta que los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y fueron sometidos a una linfadenectomía más extensa fueron aquellos con estadios más avanzados (T3-T4, N positivo), de manera que su peor pronóstico sería explicado por el estadio tumoral, más que por el hecho de recibir o no adyuvancia, o el número de ganglios extraídos.

En cuanto al tratamiento adyuvante y su relación con la recidiva-supervivencia, destacar una paciente con adenocarcinoma en antro gástrico, T3N1M0, sometida a gastrectomía total con

linfadenectomía D2 y consolidada con quimiorradioterapia con esquema Mcdonal. La paciente presentó recidiva ganglionar retroperitoneal a los 36 meses de la cirugía, por la cual recibió nuevos ciclos de quimioterapia con respuesta completa, encontrándose viva y en remisión completa al final del periodo de seguimiento.

V. CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio demostró como factores predictores de recidiva tumoral y supervivencia en pacientes operados de cáncer gástrico con intención curativa, la profundidad de invasión tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y los márgenes de resección positivos para neoplasia. El estándar de linfadenectomía también se relacionó directamente con la supervivencia. Además, evidenciamos como posibles factores de riesgo de recidiva la histología tumoral así como el grado de diferenciación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergsröm 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(4):242-249.
3. Espejo-Romero H, Navarrete-Siancas J. *Classification of stomach adenocarcinomas*. Rev Gastroenterol Peru. 2003;23(3):199-212.
4. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, et al. *Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach*. Gastric Cancer. 2014;17:43-53.
5. Pedrazzani C, Marrelli D, Pacelli F, Di Cosmo M, Mura G, Bettarini F, et al. *Gastric linitis plastica: which role for surgical resection?* Gastric Cancer. 2012;15:56-60.
6. Seevaratnam R, Cardoso R, Mcgregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. *How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis*. Gastric Cancer. 2012;15(1):S3-S18.
7. Makris EA, Poultides GA. *Surgical considerations in the management of gastric adenocarcinoma*. Surg Clin North Am. 2017;97(2):295-316.
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Veld JHC, Nicolson M, et al. *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.
9. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, et al. *The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI*. BMC Cancer. 2017;17:893-899.
10. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. N Engl J Med. 2001;345(10):725-730.
11. Bălescu I, Godoroja D, Gongu M, Tomulescu V, Copăescu C. *Laparoscopic HIPEC for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer - technique and early outcomes of our first cases*. Chirurgia (Bucur). 2017;112(6):714-725.
12. Coccolini F, Celotti A, Ceresoli M, Montori G, Marini M, Catena F, et al. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and neoadjuvant chemotherapy as prophylaxis of peritoneal carcinosis from advanced gastric cancer-effects on overall and disease free survival*. J Gastrointest Oncol. 2016;7(4):523-529.

13. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis base don aggregate data.* J Clin Oncol. 2006;24(18):2903-2909.
14. Bando E, Makuuchi R, Tokunaga M, Tanizawa Y, Kawamura T, Terashima M. *Impact of clinical tumor-node-metástasis staging on survival in gastric carcinoma patients receiving surgery.* Gastric Cancer. 2017;20:448-456.
15. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. *Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2012;21(1):20-38.
16. 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(2):102-110.
17. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, et al. *Prognostic factors in adenocarcinoma in theupperone-third of the stomach.* Surg Gynecol Obstet. 1991;173(3):223-226.
18. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R. *Problem of proximal third gastric carcinoma.* World J Surg. 1995;19(4):523-531.
19. Yu X, Hu F, Lo C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. *Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer.* Onco Targets Ther. 2018;11:1037-1044.
20. Cordero-García E, Ramos-Esquivel A, Alpizar-Alpizar W. *Predictors of overall survival after surgery in gastric cancer patients from a Latin-American country.* J Gastrointest Oncol. 2018;9(1):64-72.

ANEXO

Tabla 1. Características clínicopatológicas de los pacientes con cáncer gástrico.

		FRECUENCIA	
		Valor absoluto	Porcentaje
Sexo	Hombres	22	61'11%
	Mujeres	14	38'89%
Localización	Cuerpo	16	44'44%
	Antro	11	30'56%
	Cardias	4	11'11%
	Fundus	4	11'11%
	Boca anastomótica	1	2'78%
Tipo histológico	Tipo difuso	20	55'56%
	Tipo intestinal	16	44'44%
Grado de diferenciación	Pobremente	19	52'78%
	Bien	9	25'00%
	Moderadamente	8	22'22%
Células en anillo de sello	No	23	63'89%
	Si	13	36'11%
T	T1	5	13'89%
	T2	10	27'78%
	T3	14	38'89%
	T4	7	19'44%
N	N0	13	36'11%
	N1	12	33'33%
	N2	3	8'33%
	N3	6	16'67%
	NX	2	5'56%
M	M0	34	94'44%
	M1	2	5'56%
Tipo de cirugía	Gastrectomía total	25	69'44%
	Gastrectomía subtotal	11	30'56%
Linfadenectomía	D1	23	63'89%
	D2	13	36'11%
Márgenes afectados	No	32	88'89%
	Si	4	11'11%
Adenopatías en TAC preoperatorio	No	17	47'22%
	Si	19	52'78%
Neoadyuvancia	No	33	91'67%
	Si	3	8'33%
Adyuvancia	No	19	52'78%
	Si	17	47'22%
Tipo de adyuvancia	Quimioterapia	3	8'33%
	Radioterapia	2	5'56%
	Quimioradioterapia	12	33'33%
Estándar linfadenectomía	<15 ganglios extraídos	16	47'1%
	≥15 ganglios extraídos	18	52'9%

Tabla 2. Factores predictores de recidiva en el paciente con cáncer gástrico.

	Media				Mediana	Significación
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	
			Límite inferior	Límite superior		
TIPO DIFUSO						
NO	71'177	8'252	55'003	87'350	-	0'092
SI	47'127	6'951	33'503	60'750	42'933	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN						
Pobremente						0'083
Moderadamente						
Bien						
T						
T1-T2						<0'001
T3-T4						
N						
NO	76'719	7'036	62'928	90'510	--	0'024
N1-N2-N3	42'483	7'076	28'614	56'352	35'4676	
Global	57'036	6'234	44'818	69'255	-	
TIPO DE CIRUGÍA						
Gastrectomía subtotal	62'894	8'132	46'955	78'833	-	0'258
Gastrectomía total	54'246	7'470	39'604	68'888	-	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	
LINFADENECTOMÍA						
D1	52'605	7'052	38'783	66'427	-	0'800
D2	61'844	8'939	44'324	79'365	-	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	
MÁRGENES AFECTOS						
No	63'091	5'947	51'435	74'746	-	0'019
Si	20'908	12'640	0'000	45'682	4'033	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	
ADYUVANCIA						
No	67'650	7'627	52'702	82'599	-	0'113
Si	45'456	7'871	30'028	60'884	42'933	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	
LOCALIZACIÓN						
Antro	59'920	7'784	44'663	75'177	-	0'723
Cuerpo-fundus-cardias	57'151	7'880	41'706	72'596	-	
Global	59'367	6'149	47'315	71'418	-	
EDAD						
<70	54'182	7'773	38'946	69'418	-	0'318
≥70	60'041	8'192	43'984	76'097	-	
Global	58'825	5'990	47'085	70'566	-	

Tabla 3. Factores predictores de mortalidad en el paciente con cáncer gástrico.

	Media				Mediana	Significación
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	
			Límite inferior	Límite superior		
TIPO INTESTINAL						
No	51'963	6'450	39'320	64'606	45'167	0'704
Si	58'838	9'208	40'789	76'886	-	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
GRADO DIFERENCIACIÓN						
Pobremente	53'761	6'535	40'954	66'569	-	0'791
Moderadamente	50'863	12'867	25'643	76'082	18'167	
Bien	56'033	11'044	34'386	77'680	-	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO						
No	55'284	7'674	40'243	70'325	-	0'817
Si	56'410	7'277	42'147	70'674	-	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
T						
T1	70'313	15'074	40'768	99'859	-	0'015
T2	65'973	8'449	49'412	82'534	-	
T3	51'910	7'279	37'643	66'176	45'033	
T4	26'590	9'365	8'235	44'946	17'800	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
N						
N0						0'006
N1-N2-N3						
Global						
M						
M0	60'085	5'723	48'868	71'303	-	<0'001
M1	8'050	4'750	0'000	17'360	3'300	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
LINFADENECTOMÍA						
D1	49'796	6'644	36'773	62'818	-	0'490
D2	63'054	8'793	45'820	80'288	-	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
MÁRGENES AFECTOS						
No	60'720	5'836	49'282	72'158	-	0'031
Si	23'258	11'985	0'000	46'748	12'700	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
ADYUVANCIA						
No	61'916	7'834	46'562	77'270	-	0'381
Si	48'278	7'409	33'757	62'800	45'033	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	
CALIDAD DE LINFADENECTOMÍA						
<15	67'627	5'266	57'307	77'948	-	0'006
>15	39'257	8'167	23'251	55'264	22'600	
Global	55'431	5'964	43'742	67'121	-	
LOCALIZACIÓN						
Antro	59'412	8'400	42'947	75'877	-	0'513
Cuerpo-fundus-cardias	54'400	7'364	39'966	68'834	-	
Global	57'542	5'916	45'947	69'137	-	
EDAD						
<70	53'762	7'455	39'150	68'374	45'167	0'445
≥70	57'552	7'886	42'096	73'009	-	
Global	57'194	5'762	45'902	68'487	-	

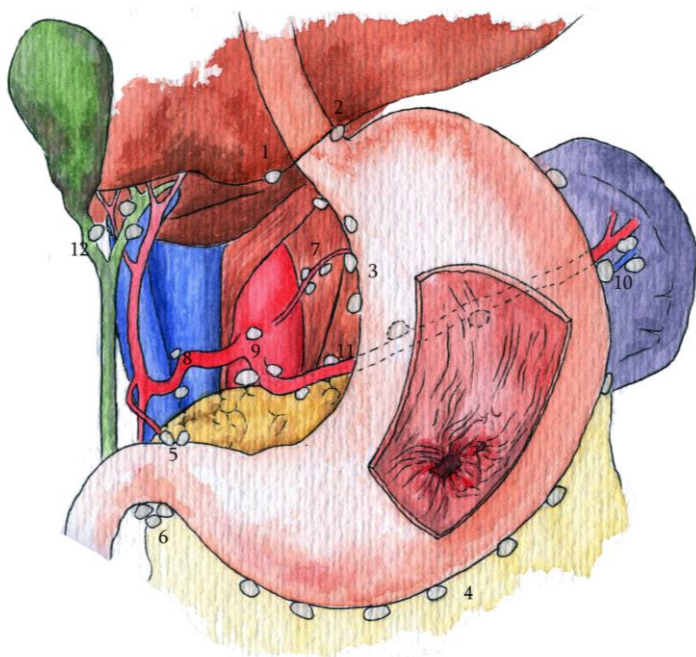


Figura 1. Estaciones linfáticas del estómago según la Sociedad Japonesa en la Investigación del Cáncer Gástrico. Ganglios perigástricos: 1) Adenopatías paracardiales derechas; 2) Adenopatías paracardiales izquierdas; 3) Adenopatías de la curvatura menor; 4) Adenopatías de la curvatura mayor; 5) Adenopatías suprapilóricas; 6) Adenopatías infrapilóricas. Ganglios regionales: 7) Adenopatías de la arteria gástrica izquierda; 8) Adenopatías de la arteria hepática común; 9) Adenopatías del tronco celíaco; 10) Adenopatías del hilio esplénico; 11) Adenopatías de la arteria esplénica; 12) Adenopatías del ligamento hepatoduodenal.

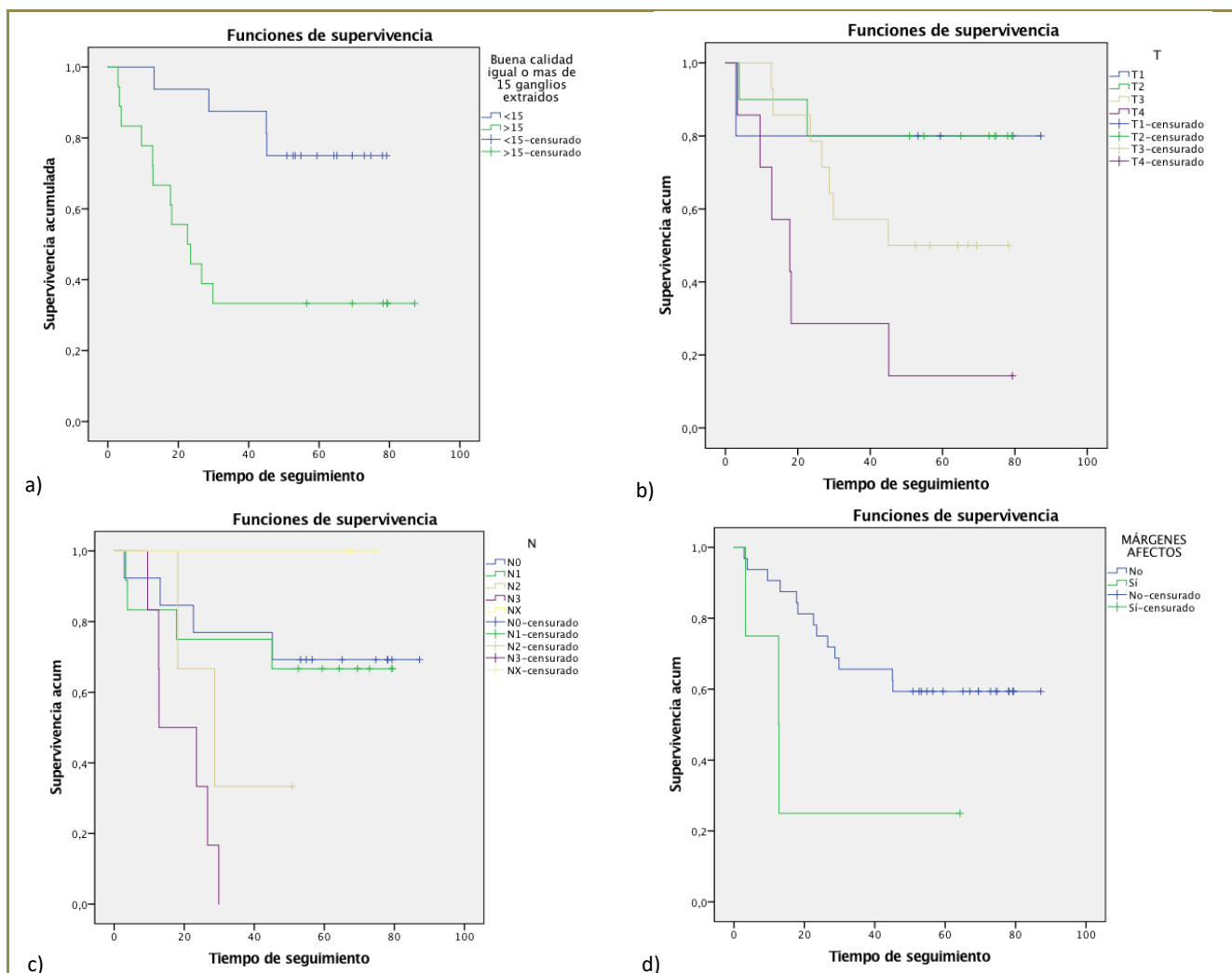


Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico de acuerdo a factores que presentaron significación estadística: a) estándar de ganglios extraídos durante la linfadenectomía ("buena calidad" ≥ 15 ganglios); b) grado de infiltración de la pared intestinal (T); c) grado de afectación ganglios (N); d) afectación de márgenes quirúrgicos.

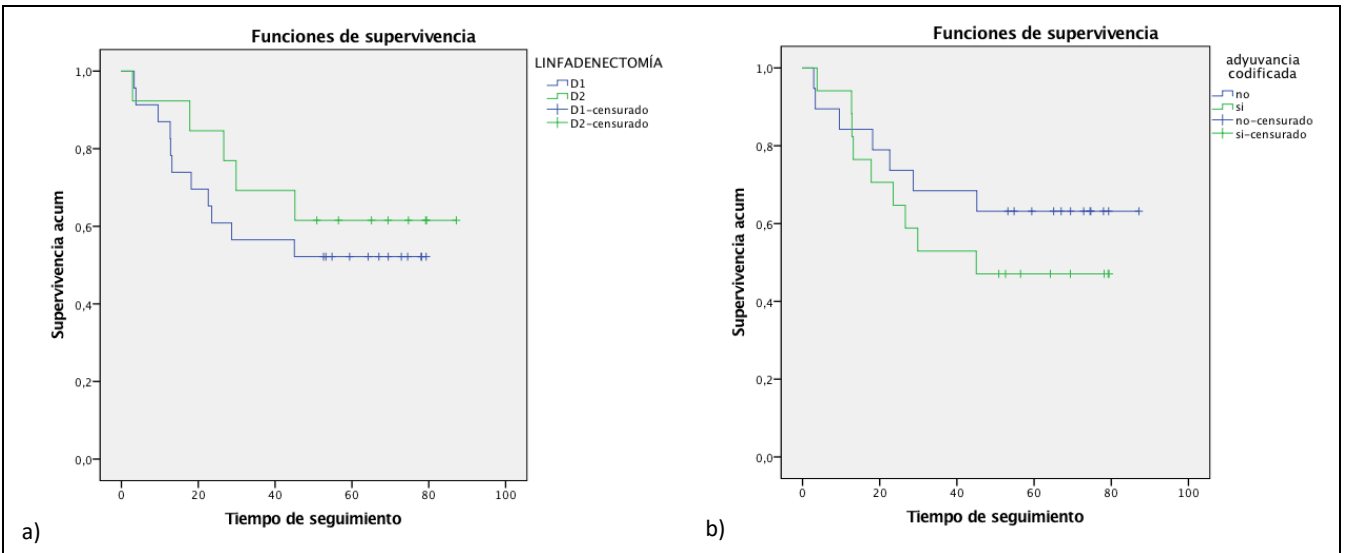


Figura 3. Curvas de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico que no mostraron significación, pero sí tendencia estadística: a) tipo de linfadenectomía; b) tratamiento adyuvante.