**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE TESIS DE GRADUACION**:

**SOBREVIDA DE LOS PACIENTES QUE CONSULTAN CON CANCER GASTRICO EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES EN EL AÑO 2008**

Presentado por:

DR. CÉSAR MAURICIO DERAS BARRIENTOS DB02003

DR. LUIS FERNANDO MARTINEZ PALMA MP11084

Para optar al Título de:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

Asesor de tesis:

DR. MARTIN ERNESTO ADRIÁN ÁLVAREZ

SAN SALVADOR, JULIO 2015

**INDICE**

[INTRODUCCION 4](#_Toc423082412)

[EPIDEMIOLOGIA. 4](#_Toc423082413)

[CLASIFICACIÓN 4](#_Toc423082414)

[FACTORES DE RIESGO 6](#_Toc423082415)

[ESTADIAJE 7](#_Toc423082416)

[DIAGNOSTICO 9](#_Toc423082417)

[TRATAMIENTO 10](#_Toc423082418)

[Tratamiento quirúrgico 10](#_Toc423082419)

[Tipo de gastrectomía 11](#_Toc423082420)

[Disección linfática 11](#_Toc423082421)

[Cirugía paliativa 11](#_Toc423082422)

[Inoperabilidad 12](#_Toc423082423)

[neoadyuvancia y adyuvancia 12](#_Toc423082424)

[Neoadyuvancia 13](#_Toc423082425)

[Adyuvancia 14](#_Toc423082426)

[Quimioterapia paliativa 15](#_Toc423082427)

[PRONÓSTICO Y SOBREVIDA. 16](#_Toc423082428)

[MATERIALES Y METODOS 19](#_Toc423082429)

[Tipo de diseño 19](#_Toc423082430)

[Población de estudio 19](#_Toc423082431)

[Método de recogida de datos 20](#_Toc423082432)

[Variables 20](#_Toc423082433)

[Entrada y gestión informática de los datos 21](#_Toc423082434)

[Estrategia de análisis 22](#_Toc423082435)

[RESULTADOS 23](#_Toc423082436)

[CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS 23](#_Toc423082437)

[CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. 23](#_Toc423082438)

[TERAPÉUTICA 25](#_Toc423082439)

[Neoadyuvancia 25](#_Toc423082440)

[Cirugía. 25](#_Toc423082441)

[Adyuvancia. 27](#_Toc423082442)

[SOBREVIDA 28](#_Toc423082443)

[Sobrevida según tipo histológico 29](#_Toc423082444)

[Sobrevida según estadio 29](#_Toc423082445)

[DISCUSION 30](#_Toc423082446)

[REFERENCIAS 33](#_Toc423082447)

**RESUMEN**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2008 reporta a El Salvador, 67% de la mortalidad debida a enfermedades no transmisibles, y de estas el 12 % fue por cáncer, encontrándose el cáncer gástrico entre los tres primeros canceres más incidentes y de más alta tasa de mortalidad.

**Materiales y métodos**.

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal, de fuentes retrospectivas documentales (expedientes clínicos), de los pacientes que consultaron y fueron tratados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2008 para poder observar la evolución a 5 años.

**Resultados**

Se encontraron 91 pacientes 48 hombres y 43 mujeres con una relación masculino/femenino de 1.1:1. Media de edad 62.15 años (DS+ 15.52). En el 75% se reportaba cáncer de tipo difuso. A 81 se les hizo diagnostico endoscópico, 44 eran Bormann IV, y 83 pacientes fueron estadios IV TNM (M1). 72 pacientes fueron sometidos a un tipo de cirugía: 42 gastrectomías (33 subtotales distales y 9 totales), 24 cirugías paliativas no gastrectomías y 6 solo de estadiaje. Mortalidad intrahospitalaria del 22%, con mortalidad quirúrgica de 19.44%. Sobrevida global con todos los estadios fue 1.33 años. Los tres pacientes que fueron sometidos a cirugía gastrectomía con intención curativa y estadios Ib y IIa sobrevivieron más de 5 años.

**Conclusión**.

En nuestra serie, los pacientes afectados ingresan con estadios avanzados de la enfermedad, aun así el 79% son sometidos a un tipo de cirugía La sobrevida media de nuestra serie es de un año 3 meses.

# INTRODUCCION

## EPIDEMIOLOGIA.

En el año 2008, se reportó la ocurrencia de 988,000 casos de cáncer gástrico no cardial a nivel mundial. Esta cantidad constituye el 7.8% del total de casos de cáncer, posicionando a la enfermedad como la cuarta malignidad en el mundo. De estos, el 70% de los casos (713,000, para ser específicos) ocurren en los países en desarrollo[[1]](#endnote-1).

En El Salvador, durante ese mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportaba que el 67% de la mortalidad era debida a enfermedades no transmisibles. Las enfermedades neoplásicas (cáncer) ocupaban el quinto lugar de estas causas de muerte con un 12%[[2]](#endnote-2): con una incidencia de casos nuevos de 7.8 mil personas por año. Entre otros datos, el riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de edad, asciende al 13.6%, mientras que el riesgo de morir por la enfermedad, durante el mismo periodo de edad, es de del 8.8%.

Entre todos los tipos de cáncer, el cáncer gástrico se ubicaba entre los tres primeros cánceres más incidentes y que ocasionaban más alta tasa de letalidad[[3]](#endnote-3). Por ejemplo, entre la población masculina, es la primera causa de muerte (19.1%), y la segunda más incidente (15%); entre las mujeres, ocupa la segunda causa de muerte (12.3%) y la tercera causa más incidente (8.7%). Por lo tanto, la relación de incidencia femenina/masculino es de 1.09: 1[[4]](#endnote-4).Entre los países con las tasas más altas de incidencia están Japón, Costa Rica y Singapur [[5]](#endnote-5) .

## CLASIFICACIÓN

Actualmente, desde el año 2010, se reconoce la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para diferenciar los distintos tipos histológicos, en epiteliales, no epiteliales y secundarios[[6]](#endnote-6) [[7]](#endnote-7), ver tabla 1. El tipo histológico de cáncer gástrico más frecuente corresponde a los carcinomas, y entre estos la literatura reporta que al adenocarcinoma en el 90% de los casos. La clasificación utilizada desde 1965, implementada por Lauren y Jarvi, que identifica al adenocarcinoma en dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anatomo-patológicas y pronosticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro Difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente5, y es la modalidad de reporte histológico todavía en muchas instituciones. Ver tabla 1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Categoría OMS** |  |  | **Lauren equivalente** |
| Epiteliales | Neoplasia intraepitelial- Adenoma  Carcinoma  Carcinoide (neoplasmas endocrinas bien diferenciadas) | Adenocarcinoma  Intestinal  Difuso  Adenocarcinoma papilar  Adenocarcinoma tubular  Adenocarcinoma mucinoso  Carcinoma en anillo de sello  Otros carcinomas pobremente cohesivos  Carcinoma mixto  Carcinoma adenoescamoso  Carcinoma de células pequeñas  Carcinoma indiferenciado  Otros | Tipo intestinal  Tipo difuso  Tipo indeterminado |
| Tumores no epiteliales | Leiomioma  Schwannoma  Tumor de células granulares  Tumor glomus  Leiomiosarcoma  Tumor estromal gastrointestinal  Sarcoma de Kaposi  Otros  Linfomas malignos | Benigno  De potencial maligno incierto  Maligno  Linfoma marginal de la zona de células B o tipo Maltoma  Linfoma de células de Mantle  Linfoma difuso de células B grandes  Otros |  |
| Tumores secundarios |  |  |  |

**Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores gástricos de la Organización Mundial de la salud 2010 6,7.**

Predomina la forma intestinal en pacientes mayores de 50 años, mayoritariamente en el sexo masculino y es más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). La forma de cáncer gástrico difuso se presenta más frecuentemente en pacientes jóvenes, preservando la proporción entre hombres y mujeres similares al intestinal y es más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico)5.

Los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década de la vida, promedio 65 años. Pero si se considera sólo a aquellos pacientes que son detectados en pruebas de tamizaje, en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años 5,[[8]](#endnote-8), [[9]](#endnote-9) .

## FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo para el cáncer gástrico de tipo intestinal. La mayoría con asociaciones de baja magnitud, que incluyen el tabaquismo, la ingesta alta de sal, alimentos ahumados, nitritos, carnes procesadas, o poseer parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico. También se relacionan a este cáncer los estratos socioeconómicos bajos, el sexo masculino, la raza negra, la presencia de adenomas gástricos, la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, la enfermedad de Menetrier, el síndrome de Peutz- Jeghers con hamartomas gástricos y el antecedente de gastrectomía parcial por lesiones benignas al menos 15 años antes. Un estudio identificó además una fuerte asociación entre el alto consumo de carnes rojas y los cánceres gástricos con inestabilidad microsatelital1, 7.

La infección por Helicobacter pylori también es mencionado como factor de riesgo en los casos de tipo intestinal, presentando los siguientes datos:

La probabilidad de presentar cáncer gástrico de la población en general es de 0.004, mientras que, en la de los pacientes con infección por H. pylori es de 0.022[[10]](#endnote-10). Observando un aumento de la probabilidad en la población infectada; número que ha sido confirmado con varios meta-análisis que reportan Odds Ratio de la infección con H. pylori contra la no infección y de presentar cáncer gástrico, que van desde 2.04 (95% CI: 1.69 –2.45)[[11]](#endnote-11) 22, hasta 2.97 (95% CI 2.34–3.77)[[12]](#endnote-12). El mecanismo de evolución al cáncer no es completamente directo y por esto tenemos datos provenientes de países con alta prevalencia de infección por H. pylori en su población, como la India y Bangladesh, y que cursan con bajas tasas de prevalencia de cáncer gástrico no cardial, mientras que en otros como en China en donde se ha aislado este patógeno en el 40% de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico[[13]](#endnote-13),[[14]](#endnote-14).

## ESTADIAJE

El manejo de los tumores sólidos requiere el diagnostico histológico del mismo, pero también el estadio en el cual se diagnostica, y el cáncer gástrico no es la excepción. El sistema TNM que provee una clasificación por extensión anatómica del tumor, es determinada tanto de forma clínica como histopatológica y es actualmente el factor pronóstico más importante para el cáncer gástrico (CG). Las metas de estadiar un tumor son las de ayuda al clínico en la planeación del tratamiento, dar información pronostica, asistir en la evaluación de los resultados del tratamiento y también intercambiar información de resultados entre distintos centros[[15]](#endnote-15) .

La más reciente actualización del sistema TNM de la AJCC/UICC tiene un mejor desempeño que la 6ta edición en relación al pronóstico.

Podemos ver en la tabla 2 las diferencias entre ambas ediciones y en la tabla 3, la versión para el cáncer gástrico de la 7ª edición según estadio. Ver tabla 2 y 3.

|  |  |
| --- | --- |
| **7ª edición** | **6ª edición** |
| T1a Lamina propia | T1 |
| T1b Submucosa | T1 |
| T2 Muscularis mucosa | T2a |
| T3 Subserosa | T2b |
| T4a Perforación de la serosa | T3 |
| T4b Invasión a estructuras adyacentes | T4 |
| N1 (1 a 2 ganglios +) | N1 |
| N2 (3 a 6 ganglios +) | N1 |
| N3a (7 a 15 ganglios +) | N2 |
| N3b (> 16 ganglios +) | N3 |

**Tabla 2. Diferencias entre la 6ta clasificación y la 7ta clasificación de la AJCC/UICC TNM**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ESTADIAJE TUMORAL SEGÚN TNM 7° EDICION 2009 (UICC/AJCC) | | | | | |
|  | N0 | N1 (1-2) | N2 (3-6) | N3a(7-15) | N3b(≥16) |
| T1 Mucosa/Submucosa | IA | IB | IIA | IIB | IIB |
| T2 Muscularis propia | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIA |
| T3 Subserosa | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIB |
| T4a Serosa | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IIIC |
| T4b afectación de otros órganos | IIIB | IIIB | IIIC | IIIC | IIIC |
| Algún T o N, M1: estadío IV  Adoptado por la JCGC | | | | | |

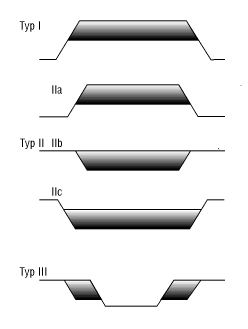
**Tabla 3. Estadiaje tumoral TNM 7ª edición.**

Una de los cambios más importantes en la séptima edición TNM, es que los tumores circunscritos a 5cms del cardias, serán clasificados a partir de la nueva edición en la clasificación de tumores de esófago y no como cáncer gastrico7.

## DIAGNOSTICO

La forma de diagnosticar el cáncer gástrico es a través de endoscopía y biopsia confirmatoria de al menos 6 muestras de una tumoración encontrada en el estómago son los exámenes que en conjunto logran una precisión diagnostica de más del 90%, sustituyendo a tubo digestivo superior[[16]](#endnote-16).

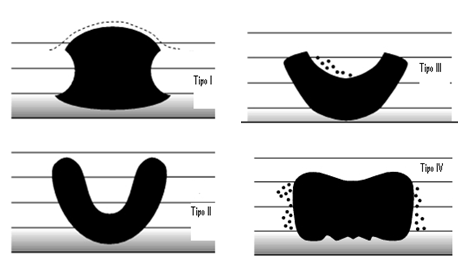
La clasificación endoscópica para cáncer gástrico temprano, se utiliza la clasificación establecida por la Sociedad Japonesa de investigación de Cáncer Gástrico de la siguiente forma: Tipo I: protruido, tipo IIa: superficialmente elevado, Tipo IIb: superficialmente plano, Tipo II c: superficialmente deprimido, Tipo III: exulcerado 6, [[17]](#endnote-17). Ver figura 1.



**Fig. 1. Clasificación endoscópica de cáncer gástrico temprano basado en la propuesta de la Sociedad Japonesa de Investigación sobre Cáncer Gástrico, tomado de la publicación de Siewart JR y Sendler A 17**

Y para Cáncer Gástrico Avanzado, la clasificación endoscópica según Bormann, figura 2:

* TIPO I: Lesión tipo pólipo
* TIPO II: Lesión tipo pólipo con ulceración central
* TIPO III: Ulcerado sin límites definidos, con infiltración de la mucosa alrededor
* TIPO IV: Con infiltración difusa o linitis plástica
* TIPO V: No asimilable en las anteriores



**Fig. 2. Clasificación endoscópica de cáncer gástrico avanzado según Bormann. Tomado de la publicación de Siewart JR y Sandler A 17**

Para la estadificación del cáncer gástrico se ha demostrado que la tomografía computarizada posee una sensibilidad del 74% para diagnosticar metástasis y una especificidad del 99% 11.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento quirúrgico

Actualmente la piedra angular del tratamiento es el abordaje quirúrgico, según la revisión de las guías para el tratamiento del cáncer gástrico de Japón del año 2010.

#### Tipo de gastrectomía

Dos ensayos clínicos y uno observacional han mostrado que en las gastrectomías subtotales distales, cuidando los márgenes de seguridad apropiados , cuando el tumor está localizado en el tercio distal o medio, los resultados no son diferentes de aquellos de la gastrectomía total, con respecto a la morbilidad o mortalidad post-operatoria, o sobrevida total.

Una consecuencia práctica de esto es que ahora, la gastrectomía distal subtotal es considerada oncológicamente adecuada para el tratamiento del carcinoma temprano en la porción distal del estómago, o de carcinoma intestinal avanzada en el tercio medio.

En todos los demás casos, se debe realizar gastrectomía total[[18]](#endnote-18),[[19]](#endnote-19).

#### Disección linfática

La discusión de la extensión para la linfadenectomía ya fue consolidada con un revisión sistemática entre si D1 versus D2, y entre la D2 con o sin preservación del bazo y páncreas, recomendando que el Gold estándar debe ser D2 con preservación del bazo. Después de la Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, se elaboró otra en el 2011 la cual incorpora los resultados de un nuevo gran estudio (el estudio de Hong Kong). Y este último meta análisis, que incluyo 9 ensayos clínicos controlados, mostro que no había una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad a los 5 años entre la disección D1 y D216.

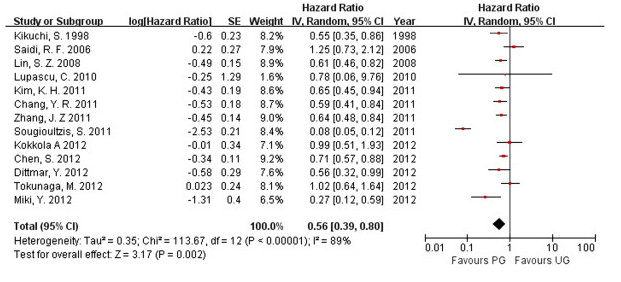
#### Cirugía paliativa

Gastrectomía paliativa:

Los factores de incurabilidad en pacientes con CG avanzado son diseminación peritoneal, diseminación al hígado, metástasis a ganglios linfáticos distantes y una masa tumoral primaria de grandes proporciones. Para estos las estrategias paliativas son necesarias en los estadios avanzados.

Las guías de la Red Comprensiva del Cáncer (NCCN) sugieren que la resección gástrica debe reservarse para paliación de síntomas (ej. Obstrucción o sangramiento incontrolable) en pacientes con enfermedad incurable. La guía japonesa (JGCA) sugiere que a los pacientes con metástasis pero sin síntomas importantes puedan ser tratados con gastrectomía, pero algunos autores reportan solo alta morbilidad y no beneficio por lo que se ha mantenido como un tema debatible[[20]](#endnote-20).

A partir de este debate, la revisión de Sun mostro que la gastrectomía paliativa es superior en sobrevida a la no resección, con HR de 0.56 (IC 95% 0.39-0.80) con p< 0.002. Ver figura 3.



**Figura 3. Globo grama Revisión de Sun, gastrectomía paliativa versus no resección**.

Y este beneficio se mantiene aún en pacientes con metástasis (M1), HR 0.62 (IC 95% 0.49-0.78) p< 0.0001, tanto para diseminación peritoneal, y metástasis a hígado.

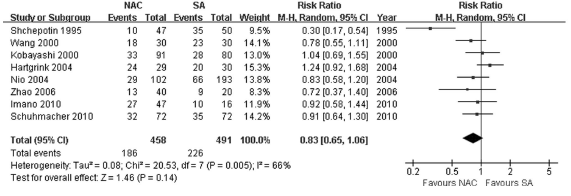
#### Inoperabilidad

Para determinar el abordaje terapéutico de un paciente con cáncer gástrico se deben tomar en cuenta el estadio tumoral y el estado fisiológico o desempeño del paciente. En pacientes ancianos con muchas comorbilidades, que no se pueden someter a cirugía con anestesia general, son considerados inoperables[[21]](#endnote-21).

### neoadyuvancia y adyuvancia

#### Neoadyuvancia

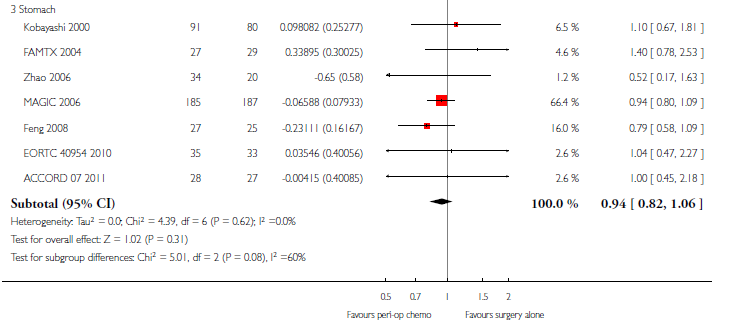
Desde la publicación de Wilke en 1989, se ha estado estudiando el papel de la neoadyuvancia en el cáncer gástrico[[22]](#endnote-22), y en este periodo, ya algunas guías de manejo lo han colocado como estándar de terapéutica en estadios II y III 17,18.

Un reciente meta análisis el cual compara la neoadyuvancia en cáncer gástrico, versus cirugía sola con el resultado primario de sobrevida a 3 y 5 años, no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambas, de la siguiente manera: sobrevida a 3 años 65.58% para neo y 60.37% para Cirugía sola, con RR: 1.18, 95% CI:0.86–1.61, P = 0.30 y a los 5 años58.61% vs 55.41%, RR: 1.20, 95% CI: 0.93–1.56, P = 0.17, ver Figura 4. 

**Figura 4. Sobrevida global entre Neoadyuvancia y cirugía sola. Tomado del meta análisis de Xu16**

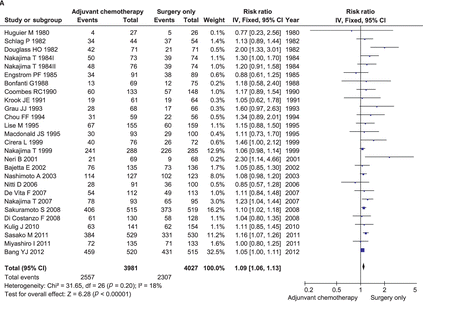
Por lo que este tema todavía debería ser tema de investigación con grandes tamaños muestrales y definir su papel en el manejo del cáncer gástrico16.

Otro método de neoadyuvancia estudiada ha sido la quimio radioterapia. Estos han estado mostrando mejora en la sobrevida, pero podemos notar que en el análisis final se incluyen tanto tumores de la unión cardioesofagica junto con tumores de estómago. En el meta análisis publicado por Ronellenfitsh[[23]](#endnote-23), al hacer un análisis por subgrupos y extraer a los pacientes con cáncer gástrico de los de la unión cardioesofagica, no se observó beneficio de la quimio radioterapia. Ver figura 5.

**Figura 5. Globo grama del análisis de subgrupo, extraído de la Revisión sistemática de Ronellenfitsh.**

#### Adyuvancia

La adyuvancia con quimioterapia en cáncer gástrico después de cirugía curativa, estaba siendo motivo de discusión y controversia[[24]](#endnote-24),[[25]](#endnote-25) a pesar de haberse realizado ya varias revisiones sistemáticas. La última revisión publicada por Cao, con un estricto control de la calidad de los estudios incluidos, y usando para el meta análisis el método de modelo de efectos fijos, reportan un beneficio pequeño pero estadísticamente significativo en la sobrevida global, p< 0.0001 [RR: 1,09 (1.06-1.23)][[26]](#endnote-26), ver figura 6.



**Fig. 6. Globo grama de sobrevida global, tomado del estudio de Cao24**

Además: prolonga la sobrevida libre de enfermedad, RR 1.11 (IC95% 1.07-1.15), p< 0.00001; disminuye la tasa de recaídas locales y peritoneales con un RR de 0.79 (IC 95% 0.74-0.89) p< 0.00001, sin toxicidades que atenten contra la calidad de vida ni la vida misma 24. Y todo esto indistinto de los ganglios linfáticos tomados, y profundidad del tumor (T3/T4). Solo cuando hay metástasis a hígado, si no hay diferencia en la sobrevida24.

#### Quimioterapia paliativa

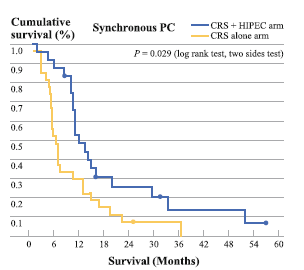
La terapia paliativa se mantiene siempre para los estadios IV 6, 14,15.

Los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado e inoperable deben ser tratados con quimioterapia paliativa, y luego debe ser reevaluado para cirugía si se alcanza una respuesta favorable[[27]](#endnote-27)

## PRONÓSTICO Y SOBREVIDA.

El pronóstico de esta neoplasia está en directa relación con el estadio al momento de la confirmación diagnóstica.

El Cáncer Gástrico Precoz, el cual está confinado a la mucosa o submucosa gástrica, independiente del compromiso ganglionar 5, y se ha observado que estos estadios alcanza la curación en la mayoría de los casos con sobrevidas muy altas. En los casos avanzados la sobrevida promedio es de 6 meses. La sobrevida depende del grado de profundidad y del compromiso ganglionar, y existe a su vez una correlación directa a mayor profundidad mayor compromiso ganglionar a distancia según la clasificación de Borrman5.  Ver figura 7.



Sobrevida total:

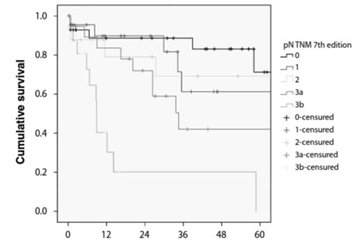
CRS sola: 6.5 meses

CRS + CHIP: 11 meses

**Figura 7. Curva de sobrevida en cáncer gástrico5**

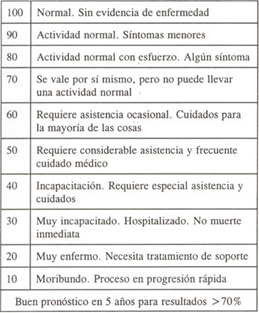
Y según el estadio TNM, 7ª edición, y el estado de los ganglios linfáticos (N) se observa una sobrevida a los 5 años del 70% al estadio 0 y 2, del 60% al estadio 1, del 40% al 3ª y

0 en el 3b. Ver figura 8.



**Figura 8. Sobrevida de pacientes clasificados por N según TNM 7ª edición**

La decisión del tipo de tratamiento que el paciente recibirá debe ser discutido con un equipo multidisciplinario que evalué, no solo la extensión del tumor sino la capacidad vital de cada paciente para determinar si este resistirá el estrés quirúrgico o performance fisiológica, para lo cual se cuenta con dos escalas: la escala Karnofsky, y escala ECOG. Ver tabla 4. 14,15.



**TABLA 4. Escala de Karnoffsky**

En vista que siendo el Hospital Nacional Rosales es el centro de referencia nacional para patología de tercer nivel, los autores planificamos el presente estudio con el objetivo primario de Conocer la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico que consultan en el. Y como objetivos secundarios:

1. Identificar la frecuencia de presentación con respecto al sexo y edad
2. Conocer procedencia geográfica más frecuente
3. Conocer la localización anatómica más frecuente de cáncer gástrico
4. Identificar en base a la histopatología las diferentes estirpes encontradas en el año, su frecuencia, grado de invasión, grado de diferenciación.
5. Clasificar según ESTADIO TNM, cada uno de los casos estudiados y ver su frecuencia de presentación
6. Conocer la performance fisiológica con que más frecuente se presentan los pacientes al momento del diagnóstico (Karnoffsky)
7. Conocer las terapéutica seguidas de acuerdo al estadio de cada caso, quirúrgico o cirugía quimioterapia o radioterapia y sus resultados
8. Cuantificar la sobrevida de los pacientes durante este periodo según su estadio y según su tratamiento.

# **MATERIALES Y METODOS**

## Tipo de diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal, de fuentes retrospectivas documentales (expedientes de pacientes), de los pacientes que consultaron y fueron tratados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2008 para poder dar un seguimiento de 5 años.

## Población de estudio

a. Población diana: pacientes con cáncer gástrico que consultan en el Hospital Nacional Rosales

b. Población de estudio, será igual a la muestra: los pacientes con cáncer gástrico que consultaron en el Hospital Nacional Rosales en el año 2008.

*Criterios de inclusión***:**

* Todo paciente diagnosticado con cáncer gástrico independiente de su tipo histológico
* que haya recibido alguna forma terapéutica en el Hospital Nacional Rosales

*Criterios de exclusión.*

Se excluyeron solo para el análisis de sobrevida pero no se excluyó a nadie para los datos epidemiológicos.

* Expedientes extraviados
* Expedientes incompletos
* Pacientes perdidos de vista que no se puede conocer si han fallecido o no.

***Muestreo*:** se incluyeron todos los pacientes de forma consecutiva que consultaron en el año establecido de estudio 2008.

***Calculo del tamaño de la muestra:*** No se hará un cálculo del tamaño de la muestra, ya que se incluyó a todos los pacientes que consultaron y fueron tratados en el HNR en el año de estudio 2008.

***Procedencia de los sujetos:*** A nivel de ESDOMED se solicitaron los números de registro/expediente de los pacientes que consultaron y egresaron del HNR con diagnóstico de Cáncer gástrico desde el 1º de enero del 2008, hasta el 31 de diciembre del mismo año. La lista se cotejo con datos también obtenidos de los libros de registro de las cirugías realizadas con diagnóstico de Cáncer gástrico.

Posteriormente se solicitaron dichos expedientes y de allí se tomaron las variables previamente establecidas.

## Método de recogida de datos

Identificados los expedientes, los datos fueron obtenidos a través de la revisión de los mismos utilizando un instrumento de recolección de los datos.

## Variables

Variables socio demográficas:

* Edad: variable cuantitativa
* Sexo: variable dicotómica hombre/mujer
* Área geográfica de proveniencia: variable ordinal abierta: zonas administrativas del país:

1. Occidental: Santa Ana, Sonsonate, Ahuachapán
2. Central: La Libertad, San Salvador, Cuscatlán, Chalatenango
3. Paracentral: La Paz, Cabañas, San Vicente
4. Oriental: Usulután, San Miguel, Morazán, La Unión

Variables clínicas:

* Diagnostico histológico:

1. Tipo histológico según OMS
2. Tipo de carcinoma: difuso o intestinal (variable dicotómica). Los diagnósticos de células de anillo de sello serán catalogados como difusos. Esto será tomado del reporte de la biopsia endoscópica o quirúrgica.

* Estadiaje: según la clasificación de TNM 7ª edición. Variable ordinal
* Localización del tumor: proximal (no cardial), cuerpo, antro
* Karnoffsky del paciente, escala que va de 0 a 100. Variable cuantitativa ordinal

Variables de tratamiento:

* Cirugía realizada: Si recibió gastrectomía, paliativa (variables dicotómicas si/no) o solo laparotomía diagnostica/estadiaje.
* Tipo de gastrectomía (total o subtotal) y tipo de disección linfática (D1 o D2): variables ordinales cualitativas
* Neoadyuvancia: si o no. Variables dicotómicas. Y luego tipo: variables cualitativa
* Adyuvancia: si o no. Variable dicotómica. Y luego tipo: variable cualitativa
* Radioterapia: variable dicotómica.

Variables de sobrevida:

* Años de vida posterior al diagnóstico (fecha de fallecimiento): variable cuantitativa en meses
* Años de vida libre de enfermedad: variable cuantitativa en meses

*Seguimiento de los pacientes.*

En casos que los pacientes no regresaron al hospital y se desconocía si había fallecido o no, se realizó una llamada telefónica a aquellos que tenían teléfono reportado en el expediente clínico y también con ayuda de trabajo social.

## Entrada y gestión informática de los datos

Las variables extraídas en el instrumento de recolección de datos, fueron posteriormente introducidas a una base de datos en Excel®, creada para el procesamiento de dichos datos.

## Estrategia de análisis

Los datos se analizaron en el programa SPSS® versión 14.0 con que cuenta el Departamento de investigación para hacer curvas de sobrevida global a los 12 meses, 36 meses y 60 meses, así como libre de enfermedad a los 12 meses, 36 meses y 60 meses. También se cuantifico la sobrevida media a dichos periodos. Además sobrevida según tratamiento.

Las otras variables fueron analizadas y son presentadas en estadística descriptiva con medidas de tendencia central y distribución.

Se realizó una asociación entre el tipo de estadio al momento del diagnóstico y la sobrevida, así como también el tipo de tratamiento y la sobrevida.

# **RESULTADOS**

Se encontró un total de 91 pacientes para el periodo de estudio.

CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS.

En nuestra muestra se encontraron 48 hombres (52.7%) y 43 mujeres (47.3%), dando una relación masculino/femenino de 1.1:1.

La mediana de edad encontrada fue de 64 años, con valores mínimos de 22 y máxima de 95 años y la media de 62.15 años con desviación estándar de 15.52.

3 pacientes provenían de Honduras. De los pacientes salvadoreños el 51.6% (47) provenían de la región central que incluyen La Libertad, San Salvador, Cuscatlán, Chalatenango. Ver figura 9.

**Figura 9. Distribución de los pacientes por zona geográfica de residencia**.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El 75% de los pacientes tenían como diagnostico histológico cáncer difuso, y de estos, el 82.6% habían sido reportados como células en anillo de sello. Ver tabla 5.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sexo** | **Total Difusos**  **Difuso En anillos de sello Total** | | | **Intestinal** | **Sin datos** | **Total** |
| **Hombre** | 6 | 29 | 35 (72.91%) | 4 | 9 | 48 |
| **Mujer** | 5 | 28 | 33 (76.74%) | 1 | 9 | 43 |
| **Total** | 11 | 57 | 68 (74%) | 5 | 18 | 91 |

**Tabla 5. Distribución de los pacientes por sexo y tipo histológico reportado en la biopsia del adenocarcinoma.**

81 pacientes (89.01%) tenían diagnostico por estudio endoscópico, siendo todos ellos (100%) de algún estadio tipo Bormann (cáncer gástrico avanzado). De estos, 44 (48.4%) eran Bormann IV. Ver tabla 6.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ESTADIO BORRMAN** | **PACIENTES** | **PORCENTAJE** |
| NO CLASIFICADOS | 10 | 11% |
| I | 1 | 1.1% |
| II | 6 | 6.6% |
| III | 30 | 33% |
| IV | 44 | 48.4% |
| TOTAL | 91 | 100.0% |

**Tabla 6. Distribución de los pacientes según clasificación endoscópica tipo Bormann.**

En nuestra serie encontramos que solo 6 pacientes fueron estadiados constatado en el expediente por el cirujano o médico tratante utilizando el TNM. Con los datos de biopsia, Bormann, en los pacientes operados se pudo estimar el estadio TNM quedando 5 sin datos, 83 (91.2%) estadio IV (T4N2M1 y T4N1M1), y 3 estadios Ib (T2N0M0).

En 83 pacientes (91.20%) se reportaron metástasis, siendo estas más frecuentes en forma de carcinomatosis con un 26.4%, seguido por metástasis a Hígado con un 26.4%. Ver tabla 7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lugar de localización de la metástasis** | **Numero** | **Porcentaje** |
| **Hígado** | 24 | 26.4% |
| **Retro peritoneo** | 14 | 15.4% |
| **Esófago** | 9 | 9.9% |
| **Carcinomatosis** | 24 | 26.4% |
| **Otro (páncreas, mesenterio, ovario)** | 12 | 14.45% |
| **Total** | 83 | 100% |

**Tabla 7. Frecuencia de la Distribución de las metástasis a órganos distantes**

No hubo diferencia estadísticamente significativa (p=0.381) entre los tipos histológicos de Lauren (difuso e intestinal) y la presencia o no de metástasis, así como los lugares de metástasis.

## TERAPÉUTICA

### Neoadyuvancia

A ningún paciente se le dio neoadyuvancia.

### Cirugía.

En esta serie hubo 19 pacientes a quienes no se les realizo ninguna intervención quirúrgica, 42 a quienes se les realizo algún tipo de gastrectomías, entre estas, algunas con intención curativa y otras paliativas, a 24 pacientes se les realizo cirugía paliativa no gastrectomía, entre estas desde gastroyeyuno anastomosis, yeyunostomias de alimentación y 1 gastrostomía y 6 cirugía de estadiaje.

La distribución de los pacientes según manejo quirúrgico y estadio TNM podemos verlo en la tabla 8. Ya que no se cuenta con el dato especifico de T, se utilizó la información dada por el estudio endoscópico, y el N si quedo sin clasificar.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Manejo quirúrgico** | **Dx histológico** | **Bormann** | **Estadio TNM** | **Lugar de M** |
| Ninguno: 19 | Sin categorizar: 5  Difuso: 13  Intestinal: 1 | Sin clasificar: 4  III: 8  IV: 7 | Sin datos: 4  IV: 15 | Sin datos: 4  Sin metástasis: 0  Hígado: 3  Retro peritoneo: 5  Esófago: 1  Páncreas: 4  Carcinomatosis: 2 |
| Gastrectomía total: 9 | Sin categorizar: 4  Difuso: 4  Intestinal: 1 | III: 3  IV: 6 | Ib: 1  IIa: 1  IV: 7 | Sin metastasis:2  Esófago: 7 |
| Gastrectomía subtotal: 33 | Sin categorizar: 2  Difuso: 28  Intestinal: 3 | Sin clasificar: 2  I: 1  II: 4  III: 9  IV: 17 | Ib: 1  IV: 32 | Sin metástasis: 1  Hígado: 20  Retro peritoneo: 7  Mesenterio: 2  Ovario: 2  Carcinomatosis: 1 |
| Paliación no gastrectomía: 24 | Sin categorizar: 4  Difuso: 20  Intestinal: 0 | Sin clasificar: 4  II: 1  III: 8  IV: 11 | Sin datos: 1  IV: 23 | Sin datos: 1  Higado:1  Retro peritoneo: 1  Esófago: 1  Páncreas: 2  Mesenterio: 2  Carcinomatosis: 16 |
| Cirugía de estadiaje: 6 | Sin categorizar: 3  Difuso: 3  Intestinal: 0 | II: 1  III: 2  IV: 3 | IV: 6 | Retro peritoneo: 1  Carcinomatosis: 5 |

**Tabla 8. Distribución de los modelos de Cirugía realizada según diagnostico histológico, Bormann y lugar de metástasis**.

De los 42 intervenidos con gastrectomía, hubo 9 gastrectomías totales y 33 subtotales distales. En el grupo de gastrectomías totales, 2 pacientes no tenían metástasis, o sea que eran con intención curativa y 7 fueron paliativas (77.77%) y en el de gastrectomías subtotales, 1 no tenía metástasis, o sea gastrectomía curativa, dejando al resto de 32 pacientes con gastrectomía paliativo (96.9%), mostrando que en el hospital el 7.14% de las gastrectomías fueron con intención curativa.

No se encontró descripción de la disección linfática en los reportes operatorios.

Mortalidad intrahospitalaria por cáncer gástrico fue de 20 pacientes (mortalidad del 22%), de la cual el 70% fue postoperatoria. La mortalidad quirúrgica fue de 14 pacientes (19.44%) distribuida de la siguiente manera, ver tabla 9.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mortalidad** | **Numero** | **Tasa de mortalidad por procedimiento** |
| Gastrectomía subtotal | 5 | 15.15% |
| Gastrectomía total | 2 | 22.22% |
| Paliación | 4 | 16.66% |
| Estadiaje | 3 | 50% |
| Total | 14 |  |

**Tabla 9. Distribución de los fallecimientos por procedimiento quirúrgico y su tasa de mortalidad especifica por procedimiento.**

Al hacer un análisis de ANOVA del manejo de los pacientes en estadio IV, observamos que hubo diferencia de medias del tiempo de sobrevida de 0.990, con p= 0.021 entre el grupo de no cirugía y el grupo de gastrectomía. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre no cirugía y paliación y estadiaje, y entre paliación y estadiaje contra gastrectomía.

### Adyuvancia.

12 pacientes, (13.2%) recibieron quimioterapia: 1 que no fue sometido a cirugía, 10 post gastrectomía y 1 post paliación.

De los pacientes gastrectomizados, la adyuvancia según estadio fue:

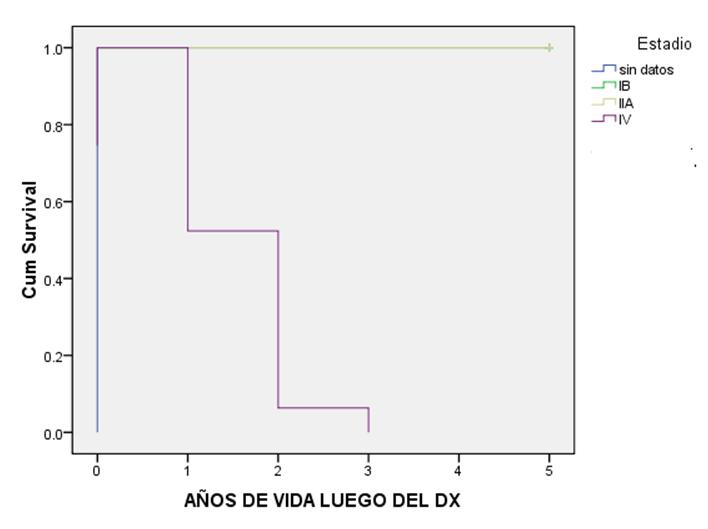
Gastrectomía total: 1 estadio Ib y 1 en estadio IV. Un paciente con gastrectomía total y estadio IIa no recibió quimioterapia adyuvante.

Gastrectomía subtotal: 8 con estadio IV. Un paciente con gastrectomía subtotal y estadio Ib no recibió quimioterapia adyuvante.

No hubo ningún caso de radioterapia.

## SOBREVIDA

La media de sobrevida global, incluidos todos los estadios, fue de 1.39 años, con error estándar de 0.143 (IC 95% 1.114- 1.674), mediana de 2 años con error estándar de 0.117 con (IC 95% 1.77-2.229).



**Figura 10. Curva de sobrevida (Kaplan Meier) de años de sobrevida de los pacientes según estadio Log Rank (Mantel Cox): Chi²: 27.993 P=0.000**

### Sobrevida según tipo histológico

Evaluando si había diferencia en el tiempo de sobrevida según tipo histológico de Lauren (intestinal y difuso) observamos que no hubo diferencia entre ambas medias: 1.4 años de media de sobrevida para el tipo difuso y 1.8 años para el intestinal, con una diferencia de medias -0.39 (p=0.426)

### Sobrevida según estadio

La media de sobrevida para los pacientes con estadio IV fue de 1.33, con desviación estándar de 0.933 (IC 95% de 0-3), y de los pacientes con estadio Ib y IIa fue igual en que estos tres pacientes sobrevivieron el 100% los 5 años, p= 0.000.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tipo de cirugía** | **Años de vida** | **Estadio**  **Sin datos Ib IIa IV** | | | | **Total** |
| No cirugía | 0  2 | 4  0 | 0  0 | 0  0 | 6  3 | 10  3 |
| Gastrectomía  Total | 1  2  5 | 0  0  0 | 0  0  1 | 0  0  1 | 1  4  0 | 1  4  2 |
| Gastrectomía subtotal | 0  1  2  3  5 | 0  0  0  0  0 | 0  0  0  0  1 | 0  0  0  0  0 | 3  7  14  3  0 | 3  7  14  3  1 |
| Paliación | 0  1  2  3 | 1  0  0  0 | 0  0  0  0 | 0  0  0  0 | 6  6  6  1 | 7  6  6  1 |
| Estadiaje | 0  2 | 0  0 | 0  0 | 0  0 | 1  2 | 1  2 |
| Total |  | 5 | 2 | 1 | 63 | 71 |

**Tabla 10. Años de vida según estadio y según el tipo de cirugía que se realizo**

# **DISCUSION**

Los autores consideramos que con el diseño del estudio realizado, pudimos ver de forma parcial el comportamiento del cáncer gástrico en los pacientes que consultan en el HNR. Entre las limitaciones que tuvimos fueron los datos incompletos en los expedientes, tales como la falta de estadiaje TNM de cada caso en particular, el cual tuvimos que inferir a partir de la presencia de metástasis reportadas, las características del tumor por Bormann, y el reporte de los ganglios linfáticos en las muestras de las biopsias.

Otras de nuestras limitantes fueron que no se especificó el tipo de disección linfática realizada en cada cirugía y tampoco se especificó en qué sitio anatómico se encontraba ubicada la tumoración dentro del estómago. Además observamos que ningún caso fue discutido por un equipo multidisciplinario para obtener el mejor tratamiento para los pacientes, además no se tomó en cuenta en ningún caso la capacidad vital de cada paciente para determinar si este resistirá el estrés quirúrgico o performance fisiológico. Tampoco se documentaron factores de riesgo en los expedientes clínicos tales como alcoholismo, estudios de H. Pylori, tabaquismo. Y el factor quizás más determinante es que muchos de los pacientes no asistieron a sus controles post operatorios.

Nuestros resultados nos muestran que el comportamiento epidemiológico de la población estudiada, con respecto al género no es similar a la de la literatura internacional ya que la diferencia hombre/mujer no es estadísticamente significativa.

|  |  |
| --- | --- |
| HNR | 1.1:1 |
| Chile5 | 2.6:1 |
| Inglaterra11 | 1.9:1 |

**Tabla 11. Relación Hombre/mujer según reportes internacionales y nuestros resultados**.

Esto puede ser debido a que nuestro tamaño muestral es pequeño, y no representa probablemente a toda la población salvadoreña con cáncer gástrico.

En cuanto a la edad, si se comporta como lo reportado en la literatura, con una media de 62 años.

Encontramos en nuestra serie que histológicamente la variedad más frecuente es la de tipo difuso y de estos la estirpe más frecuente fue las células en anillo de sello con un 82.6%. La población que consulta al HNR es población de bajos recursos económicos, por lo que se hubiera creído que se iba a encontrar un mayor número de histología intestinal que es la que está relacionada a niveles socioeconómicos bajos y a la infección por H pylori. Pudiera ser que nuestra muestra, no represente el total de la población, como ya se mencionó anteriormente, pero es un punto que debería retomarse en estudios más grandes.

Encontramos que solamente 6 paciente fueron estadificados según el TNM de manera pre operatoria, a pesar que estamos en un hospital escuela y de referencia donde las enfermedades complejas son solucionadas. El diseño del estudio no estaba planificado para observar adherencias a escalas, guías u otros, pero si es notorio la baja tasa de clasificación en nuestro contexto y mucho menos encontrar una explicación, pero podríamos inferir la falta de educación y cultura en estadiar las enfermedades, lo cual nos limita cuando deseamos hacer estudios comparativos, como en nuestro caso, de la sobrevida reportada a nivel internacional.

El objetivo principal del estudio, que era conocer la sobrevida de los pacientes, se cumplió en vista que la mayoría de ellos venía con estadios avanzados, inferidos por la existencia de metástasis, pudimos ver que la media es de 1.39 años. En base a la comparación con los resultados reportados en estudios realizados a nivel internacional, podemos decir que la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Rosales que son intervenidos quirúrgicamente es similar a la reportada para los cánceres estadio III y IV que solo reciben tratamiento paliativo en los países desarrollados.

En gran parte de los casos la decisión quirúrgica de gastrectomía en pacientes con estadios IV, se debió a los síntomas obstructivos que estos presentaron. De los 42 intervenidos con gastrectomía solamente tres fueron con fines curativos 2 totales y 1 subtotal distal, hubo 7 gastrectomías totales y 32 subtotales distales paliativas. Pudimos observar que los pacientes que recibieron gastrectomía paliativa sobrevivieron más tiempo (14 pacientes 2 años) que aquellos a quienes solo se les realizo cirugía de estadiaje (2 pacientes 2 años) o cirugía paliativa no gastrectomía (yeyunostomia, gastroyeyunoanastomosis, gastrostomía, 6 pacientes 2 años). Comprobando así en nuestro estudio los resultados que se obtuvieron en la revisión Sun mencionada anteriormente sobre el aumento en la sobrevida de los pacientes con gastrectomía paliativa vs la no resección del tumor.

En nuestra muestra pudimos observar que la adyuvancia no influyo en la sobrevida de ninguno de los casos, ya que fueron muy pocos los que la recibieron, 12 pacientes en total lo que representa al 13.2%, de estos un paciente en estadio Ib y otro paciente en estadio IIa no la recibieron y tienen una sobrevida de más de 5 años. Además se pudo observar que la gran mayoría de los pacientes no fueron referidos a oncología médica.

La mortalidad intrahospitalaria por cáncer gástrico fue de 20 pacientes (mortalidad del 22%), de la cual el 70% fue postoperatoria. La mortalidad quirúrgica fue de 14 pacientes (19.44%). Llama la atención la elevada mortalidad post operatoria muy probablemente debido a que los pacientes ya se encontraban demasiado comprometidos metabólicamente para resistir una cirugía.

Por lo que en general podemos tener la descripción del panorama de lo que ocurre con el manejo del cáncer gástrico en nuestro hospital, donde recibimos estadios avanzados en su mayoría, donde la cirugía realizada se rige a los parámetros internacionales establecidos, como hacer gastrectomías en pacientes con metástasis a distancia, y que la adyuvancia con quimioterapia no aporta ningún beneficio en cuanto a sobrevida de estos pacientes. Sería prudente que estos resultados sean conocidos por personal de otros niveles de atención que son los encargados de la educación para la salud así como de la prevención y detección temprana de las enfermedades que más afectan a la población salvadoreña para mejorar los resultados del tercer nivel de atención.

# **REFERENCIAS**

1. Zhong C, Li K-N, Bi J-W, et al. Sodium Intake, Salt Taste and Gastric Cancer Risk According to Helicobacter Pylori Infection, Smoking, Histological Type and Tumor Site in China. Asian Pacific J Cáncer Prev 2012*;* 13(6), 2481-2484. [↑](#endnote-ref-1)
2. Organización Mundial de la Salud. “Perfil de País de Enfermedades no Transmisibles. Datos para El Salvador 2011”**.** Disponible en:http://www.who.int/nmh/countries/slv\_en.pdf. Accesado: 28 de agosto 2012. [↑](#endnote-ref-2)
3. Organización Mundial de la salud, Agencia Internacional de Investigación en Cáncer. Globocan 2008. “Incidencia estimada de cáncer, mortalidad, prevalencia y años vida discapacidad-ajustada a nivel mundial 2008”. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp. Accesado: 28 de agosto 2012 [↑](#endnote-ref-3)
4. Organización Mundial de la Salud. “Perfil de País de Enfermedades no Transmisibles, Datos para El Salvador 2011”**.** http://www.who.int/nmh/countries/slv\_en.pdf. (28 de agosto 2012). [↑](#endnote-ref-4)
5. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cáncer Gástrico. SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL Nº35. Santiago: Minsal, 2006 [↑](#endnote-ref-5)
6. IARC, Chapter 3, Tumours of the stomach. Disponible en: [www.iarc.fr/en/publications/pdfs.../bb2-chap3.pdf. Accesado en junio 2013](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs.../bb2-chap3.pdf.%20%20Accesado%20en%20junio%202013). [↑](#endnote-ref-6)
7. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3(3):251-261. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021. [↑](#endnote-ref-7)
8. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection, Gastric Cancer 2012 Sep; 15 Suppl 1:S60-9. Epub 2011 Dec 3. [↑](#endnote-ref-8)
9. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC, Risk factors for gastric cáncer in Latin America: a meta-analysis. Cancer Causes ControL. 2013 Feb; 24(2):217-31. Doi: 10.1007/s10552-012-0110-z [↑](#endnote-ref-9)
10. Leivo T, Salomaa A, Kosunen TU, et al. Cost-benefit analysis of Helicobacter pylori screening. Health Policy 2004 Oct; 70(1):85-96. [↑](#endnote-ref-10)
11. Eslick GD, Lim L L-Y, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori Infection With Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:2373–2379 [↑](#endnote-ref-11)
12. Webb PM, Law M, Varghese C, Forman D, The helicobacter and cancer collaborative group.Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–353 [↑](#endnote-ref-12)
13. Thrumurthy G, Chaudry MA, Hochhauser D, Ferrier K, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cáncer, BMJ 2013;347:f6367 doi: 10.1136/bmj.f6367 [↑](#endnote-ref-13)
14. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-5 [↑](#endnote-ref-14)
15. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Coniglio A, Marchet A, Saragoni L, Tiberio G, Roviello F. Prognostic Value of the 7th AJCC/UICC TNM Classification of Noncardia Gastric Cancer

    Analysis of a Large Series From Specialized Western Centers. Ann Surg2011; 00:1–6. [↑](#endnote-ref-15)
16. Lee MH, Choi D, Park MJ, Lee MW. Gastric Cacner: imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. Abdom Imagen 2011. DOI: 10.1007/s00261-011-9780-3. [↑](#endnote-ref-16)
17. Siewart JR, Sendler A. Preoperative staging for gastric cancer.Hozheimer RG, Mannick JAEditors. Surgical treatment.Evidence based and patient oriented. Munich-Zuckschwerdt; 2001.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> bookds/NBK 6880/?report =reader [↑](#endnote-ref-17)
18. 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.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/10450730) Ann Surg. 1999 Aug;230(2):170-8. [↑](#endnote-ref-18)
19. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J, Griffith J, Miller G, Martin I. [Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/9747165) World J Surg. 1998 Oct;22(10):1048-55. [↑](#endnote-ref-19)
20. [Sun J](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Sun%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886)1, [Song Y](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Song%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Wang Z](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Wang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Chen X](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Gao P](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Gao%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Xu Y](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Xu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Zhou B](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Zhou%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886), [Xu H](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Xu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24304886). Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. [BMC Cancer.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/24304886) 2013 Dec 5;13:577. doi: 10.1186/1471-2407-13-577. [↑](#endnote-ref-20)
21. [Wydmanski J](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Wydmanski%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Grabinska K](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Grabinska%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Polanowski P](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Polanowski%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Namysl-Kaletka A](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Namysl-Kaletka%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Kawczynski R](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Kawczynski%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Kraszkiewicz M](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Kraszkiewicz%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214), [Majewski W](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Majewski%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25279214). Radiotherapy and chemoradiotherapy as a novel option for the treatment of locally advanced inoperable gastricadenocarcinoma: A phase II study. [Mol Clin Oncol.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/25279214) 2014 Nov;2(6):1150-1154. Epub 2014 Jul 11 [↑](#endnote-ref-21)
22. [Xu AM](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Xu%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999), [Huang L](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Huang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999), [Liu W](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Liu%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999), [Gao S](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Gao%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999), [Han WX](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Han%20WX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999), [Wei ZJ](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Wei%20ZJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497999). Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematicreview and meta-analysis of randomized controlled trials. [Plos One.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/24497999) 2014 Jan 30;9(1):e86941. Doi: 10.1371/journal.pone.0086941. Ecollection 2014. [↑](#endnote-ref-22)
23. [Ronellenfitsch U](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Ronellenfitsch%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Schwarzbach M](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Schwarzbach%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Hofheinz R](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Hofheinz%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Kienle P](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Kienle%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Kieser M](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Kieser%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Slanger TE](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Slanger%20TE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671), [Jensen K](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Jensen%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23728671); [GE Adenocarcinoma Meta‐analysis Group](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=GE%20Adenocarcinoma%20Meta%E2%80%90analysis%20Group%5BCorporate%20Author%5D). Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of thestomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus.

    [Cochrane Database Syst Rev.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/23728671) 2013 May 31;5:CD008107. doi: 10.1002/14651858.CD008107.pub2 [↑](#endnote-ref-23)
24. Japanese Gastric Cancer Association, Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010, DOI 10.1007/s10120-011-0042-4 [↑](#endnote-ref-24)
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer including cáncer in the proximal 5cm of the stomach, version 2.2012

    16 Seevaratran R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. Gastric Cáncer DOI 10.1007/s10120-011-0110-9 [↑](#endnote-ref-25)
26. [Cao J](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Cao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24731211), [Qi F](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Qi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24731211), [Liu T](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/?term=Liu%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24731211). Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis.

    [Scand J Gastroenterol.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigwww.ncbi.nlm.nih.gov/uniquesig0/pubmed/24731211" \o "Scandinavian journal of gastroenterology.) 2014 Jun;49(6):690-704. doi: 10.3109/00365521.2014.907337. Epub 2014 Apr 14 [↑](#endnote-ref-26)
27. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. on behalf of the ESMO Guidelines Working group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

    Ann Oncol (2010) 21 (suppl 5):v50-v54.doi: 10.1093/annonc/mdq164 [↑](#endnote-ref-27)