

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**SIGNIFICANCIA PRONÓSTICA DE LA RAZÓN GANGLIONAR METASTÁSICA  
EN LA SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS LUEGO DE GASTRECTOMÍA CURATIVA POR  
CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO. INSTITUTO REGIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL NORTE 2008 – 2013**

**AUTORA: NORMA EDITH SHARON MARÍN CÓRDOVA**

**ASESOR: JUAN ALBERTO DÍAZ PLASENCIA**

**Trujillo –Perú  
2015**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

Dr. Daniel Robles Lopez

**PRESIDENTE**

Dr. Rafael Guzman Gavidia

**SECRETARIO**

Dr. Julio Garcia Cabrera

**VOCAL**

## **DEDICATORIA**

*A mi familia por ser mi motivo de orgullo, una bendición ser parte de ustedes, por estar siempre en mis logros , por guiarme y permitirme lograr esta meta .*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por ser quien me permitió llegar al día de hoy iluminándome y guiándome en todo momento , por bendecirme con una gran familia y hacerme instrumento suyo.*

*A mi madre , la mejor mujer del mundo , mi ejemplo a seguir , mi gran admiración y agradecimiento eterno .*

*A mi padre, quien me dio fortaleza en esta etapa de mi vida, su ejemplo de superación, perseverancia y responsabilidad mi mejor legado*

*A Patty y Sandra, gracias por estar cuando las necesite , por ser mi alegría siempre un orgullo tenerlas como hermanas*

*Al Dr, Diaz Plascencia y Dr Yan Quiroz, por su tiempo y dedicación en esta investigacion*

**ASESOR:**

**Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia**

## INDICE

	<i>Página</i>
<b>RESUMEN</b>	<b>07</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>08</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>09</b>
<b>PLAN DE INVESTIGACION</b>	<b>16</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>43</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>45</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>51</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO.** Determinar la significancia pronóstica de la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por carcinoma gástrico avanzado

**MATERIAL Y MÉTODOS.** El presente estudio de análisis de sobrevida, prospectivo, observacional y longitudinal, analizó información de 68 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable que fueron atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Norte durante el período 2008 – 2013.

**RESULTADOS.** La edad promedio de la serie total fue  $64.04 \pm 12.22$  años (rango: 38 – 85 años). Los pacientes presentaron una mayor frecuencia etaria  $\geq 60$  años (66.2%), el sexo predominante fue el masculino (51.5%) con una relación M: F de 1.06: 1. El número de ganglios linfáticos metastásicos oscilaron entre 0 - 29 (media,  $3.9 \pm 5.8$ ) y el número de ganglios linfáticos resecados comprendió los rangos de 13 - 66 (media,  $35.34 \pm 12.60$ ). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r = 0,208$ ,  $p = 0.089$ ). La sobrevida de la serie total a los 5 años fue de 55.9%, con una media de sobrevida de  $44.11 \pm 3.38$  meses De acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC, los pacientes con N0 ( $n = 27$ ), pN1 ( $n = 12$ ), pN2 ( $n = 17$ ) y pN3 ( $n = 12$ ) mostraron tasas de sobrevida a los 5 años de 77.2%, 27.2%, 46.3% y 40% respectivamente ( $p = 0.005$ ). Los pacientes fueron estratificados en NR0 (razón 0%), NR1 (razón 1% - 59%) y NR2 (razón  $> 60\%$ ). Sus tasas de sobrevida a 5 años fueron de 77.2%, 40.9% y 33.3% respectivamente ( $p = 0.013$ )

**CONCLUSIONES.** La razón ganglionar metastásica constituye un sistema predictor de sobrevida actuarial a 5 años coherente en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema de clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer.

**PALABRAS CLAVE.** Carcinoma gástrico avanzado. Sobrevida. Razón ganglionar

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** Determine the prognostic significance of metastatic lymph node ratio in 5-year survival of patients after curative distal gastrectomy for advanced gastric carcinoma

**MATERIAL AND METHODS.** This study survival analysis, prospective, observational, longitudinal, analyzed data from 68 patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma were treated at the Regional Institute of Neoplastic Disease North during the period 2008-2013.

**RESULTS.** The average age of the total series was  $64.04 \pm 12.22$  years (range: 38-85 years). Patients showed a higher frequency age > 60 years (66.2%), the majority of patients were male (51.5%) with a ratio M: F 1.06: 1. The number of metastatic lymph nodes ranged from 0-29 (mean,  $3.9 \pm 5.8$ ) and the number of resected lymph nodes understood ranges from 13 to 66 (mean  $35.34 \pm 12.60$ ). There was no significant correlation between the number of metastatic lymph nodes and number of lymph nodes ( $r = 0.208$ ,  $p = 0.089$ ). Survival of the total number at 5 years was 55.9%, with a median survival of  $44.11 \pm 3.38$  months According to regional nodal status (N) of the 7th edition of the UICC, patients with N0 ( $n = 27$ ), pN1 ( $n = 12$ ), pN2 ( $n = 17$ ) and pN3 ( $n = 12$ ) showed survival rates at 5 years of 77.2%, 27.2%, 46.3% and 40% respectively ( $p = 0.005$ ). Patients were stratified into NR0 (reason 0%), NR1 (ratio 1% - 59%) and NR2 (ratio > 60%). Their survival rates at 5 years were 77.2%, 40.9% and 33.3% respectively ( $p = 0.013$ )

**CONCLUSIONS.** The metastatic lymph node ratio is a predictor system actuarial survival at 5 years compared consistent with regional nodal status (N) classification system of the International Union Against Cancer.

**KEY WORDS.** Advanced gastric carcinoma. Survival. Lymph node ratio



## I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma gástrico es una neoplasia maligna que se origina a partir del epitelio gástrico de la mucosa, sea ésta de revestimiento o de tipo glandular, en cuyo caso último se denominaría adenocarcinoma; esta neoplasia tiende a penetrar en forma vertical la pared gástrica llegando invadir serosa y órganos intraabdominales vecinos<sup>1,2</sup>. La diseminación linfática es precoz por la gran cantidad de vasos linfáticos en la submucosa. De tal manera que a mayor compromiso de la pared gástrica, mayor es la incidencia de metastasis ganglionar y por ende a distancia. Es por ello que además de la resección del tumor mediante la gastrectomía total o distal, se añade la disección sistemática de los ganglios linfáticos<sup>3,4</sup>. La presencia o ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos es uno de los indicadores pronósticos más importantes, entre varios factores clinicopatológicos, que influyen en el pronóstico de pacientes con carcinoma gástrico<sup>5-8</sup>.

Cuando se planifica una disección ganglionar en un paciente individual con carcinoma gástrico, se debe considerar tres factores: a) la diseminación linfática del tumor primario, b) la incidencia de metástasis en cada estación ganglionar y c) la tasa de supervivencia de los pacientes con metástasis en estos ganglios linfáticos después de la disección<sup>9</sup>. Por ello, la escuela Japonesa introdujo el procedimiento de la linfadenectomía extendida en

los 1960s, realizándose a partir de entonces de manera rutinaria debido a que se conoce que el tumor se disemina hacia el exterior de una manera ordenada a través de los conductos linfáticos del estómago. Es por ello que durante las linfadenectomías se debería reseca un número mínimo adecuado de ganglios linfáticos, ya que a mayor número de ganglios linfáticos analizados, mayor probabilidad de encontrar ganglios linfáticos positivos.

Simplemente al reseca y analizar solamente un pequeño número de ganglios linfáticos, se corre el riesgo de cometer errores en la etapificación. En los casos de una disección con una cantidad insuficiente de ganglios, se produce artificialmente un estadio N de la clasificación TNM de la AJCC-UICC menor al correcto. A la inversa, si se disecciona una gran cantidad de ganglios, aumenta la probabilidad de encontrar ganglios comprometidos por cáncer y por lo tanto, aumentar el estadio N, siendo que este grupo el que tenía inicialmente mejor pronóstico. Este efecto de la migración del estadio se conoce como fenómeno de Will Rogers.<sup>19</sup>

Por estas razones, existe la impresión de que la sobrevida aparece mejorada en los pacientes sometidos a una disección D2 debido a que el estadiaje quirúrgico es más exacto ya que se remueven las estaciones ganglionares N1 y N2 que cuando solamente se disecciona N1 (linfadenectomía D1)<sup>10</sup>. Por ello, la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer del año 1997<sup>11</sup> recomendó el examen de por lo menos 15 ganglios linfáticos para una linfadenectomía de cualquier tipo de carcinoma gástrico. Esto significa que

la linfadenectomía D1 debe resear al menos 15 ganglios linfáticos. Algunos equipos<sup>4,12,13</sup> ha informado que el número limite inferior a resear parece ser de 25 ganglios linfáticos para una linfadenectomía D2.

Por el contrario, muchos países occidentales han observado el proceder la linfadenectomía extendida D2 ya que consideran que el vaciamiento ganglionar extenso aumenta las complicaciones y la mortalidad postoperatoria<sup>14-18</sup>. Los ensayos más representativos contra esta corriente de linfadenectomía extendida han sido Europeos<sup>15-18</sup>. Los ensayos del British Medical<sup>15,16</sup> Research Council (MRC) evaluaron 400 pacientes que fueron clasificados que tenían lesiones curables. Los pacientes D2 tuvieron una tasa de mortalidad operatoria más alta que los pacientes D1 (13% vs. 6.5%, respectivamente;  $p=0,04$ ) y experimentaron más complicaciones (46% y 32.8%, respectivamente;  $p=0.0002$ ), sin alguna ventaja en la sobrevida a 5 años (35% para resección D1 y 33% para disección D2; tasa de riesgo = 1.10; IC 95%: 0.87 – 1.39). El Dutch Study Group<sup>17,18</sup> condujeron ensayos similares que involucraron 80 hospitales Holandeses y reclutaron 711 pacientes evaluados con enfermedad curativa. La morbilidad fue significativamente más alta en el grupo D2 que aquella observada en el grupo D1 (43.5% vs 25%;  $p < 0.001$ ). La disección D2 produjo más muertes post operatorias comparada a la disección D1 (10% y 4%, respectivamente;  $p=0.004$ ), y estancia hospitalaria mas prolongada (mediana, 16 y 4 días;  $p < 0.001$ .) Las tasas globales de sobrevida a 5 años no fueron significativamente diferentes entre los pacientes

que tuvieron resecciones D2 y D1 (47% vs. 45%). Sin embargo, estos estudios tuvieron fallas en su metodología.

La falta de experiencia de los cirujanos en un ensayo, (MRC)<sup>15,16</sup> y la esplenopancreatectomía distal realizada de manera rutinaria en ambos ensayos europeos (MRC y Holandés) se consideran factores que contribuyeron al incremento de la morbilidad y mortalidad atribuida a la disección D2. Además es necesario destacar que la experiencia y destreza quirúrgica, son factores que disminuyen la morbimortalidad postoperatoria. La centralización de los procedimientos de alto riesgo tales como las resecciones gástricas ha demostrado ser beneficiosa en términos de la morbilidad y la mortalidad, por lo que se recomienda que este tipo de cirugía debe ser realizada en centros de alto volumen y por cirujanos experimentados tal como se hace en Japón<sup>9</sup>.

Para obtener con veracidad el impacto del compromiso ganglionar en la supervivencia de los pacientes, por la inadecuada estadificación ganglionar, y así evitar el fenómeno de sobreestadaje o Will Rogers, algunos estudios<sup>19,20</sup>, han tratado de relacionar el número de ganglios metastásicos con los ganglios resecados. A esto se le ha denominado razón ganglionar metastásica.

Para calcular la razón de metástasis ganglionar (LR), se considera la siguiente fórmula<sup>21</sup>:

$$\text{LR} = \frac{\text{número de ganglios linfáticos metastásicos}}{\text{número de ganglios resecaos}} \times 100$$

Los números de ganglios resecaos de por sí, ya representan un importante indicador pronóstico de sobrevida.

*Huang CM et al*,<sup>22</sup> analizan la información de pacientes con diagnóstico primario de carcinoma gástrico tratados con gastrectomía subtotal distal con resección curativa, atendidos en el Departamento de Cirugía Gástrica, Fujian Medical University Union Hospital, durante 10 años. Encontraron mediante análisis univariado, que los pacientes con resección mayor e igual a 35 ganglios presentaron la más alta tasa de sobrevida (77.7%), seguida de 30 – 34 ganglios resecaos (69.6%) y 25 – 29 ganglios resecaos (62.0%) respectivamente. Esta sobrevida disminuía a medida que también disminuía el número de ganglios resecaos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0001$ ). Estos autores recomiendan que para mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer gástrico, deben researse al menos 15 ganglios linfáticos para el estadio I de la clasificación TNM, 25 ganglios para el estadio II, y 30 ganglios para pacientes en estadio III en pacientes con cirugía potencialmente curativa.

*Portanova et al*<sup>23</sup>, a nivel nacional señalan que el factor cirujano juega un rol decisivo en la sobrevida a largo plazo, debido a que no solo la resección completa del tumor primario sino sobretodo de los ganglios linfáticos

regionales es el mecanismo a través del cual se logra el mejor control local de la enfermedad. En relación a ello, el promedio de ganglios reseables que obtuvo fue de  $38.6 \pm 13.7$  para gastrectomía distal y  $46.8 \pm 16.2$  para gastrectomía total con un promedio general de 42 ganglios reseados, cifras muy parecidas con otras series<sup>24-26</sup>. La mortalidad quirúrgica de Portanova fue de 2.1 % y la morbilidad de 21.8%. Estos hallazgos se explican por la concentración de la patología oncológica de estómago en un solo servicio, especializado en el Hospital Rebagliati ha constituido un significativo avance y ha traído incuestionables ventajas como lo demuestran los resultados obtenidos.

*Takagane et al*<sup>19</sup>, con respecto a la relación ganglios metastásicos/ganglios reseados, evaluaron a 360 pacientes con carcinoma gástrico sometidos a linfadenectomía D2 entre 1991 a 1997. Clasificaron a sus pacientes de acuerdo a la razón ganglionar metastásica en 0%, 1% - 9%, 10% - 24% y  $\geq 25\%$ , encontrando tasas de supervivencia quinquenal de 88.4%, 59.9%, 32.1% y 12.5% ( $p < 0.005$ ). Es decir cuando la razón ganglionar metastásica aumenta, ésta es, inversamente proporcional a la supervivencia a los 5 años post tratamiento quirúrgico. Huang et al<sup>20</sup> investigaron el impacto pronóstico de la razón ganglionar metastásica luego de gastrectomía curativa distal por cáncer gástrico en 634 pacientes atendidos durante el período 1995 - 2004. La prueba de correlación de Pearson mostró que el número de ganglios linfáticos metastásicos se relacionó significativamente con el número de ganglios linfáticos removidos ( $r = 0,252$ ,  $p < 0,001$ , pero la razón ganglionar metastásica no se relacionó con el número de ganglios reseados ( $r = -0,075$ ,  $p > 0,05$ ).

Además estos autores encuentran que, al efectuar el análisis de regresión lineal, cuando la razón ganglionar metastásica se incrementa 10%, la tasa de supervivencia calculada a los 5 años se reduce en un 8,14%.

## **JUSTIFICACIÓN**

La valoración de la eficacia del tratamiento es difícil desde el punto de vista clínico y el mejor método de evaluación es, en definitiva, la duración de la supervivencia. El conocimiento de la razón ganglionar metastásica y el hecho de cómo influye en la supervivencia de pacientes con carcinoma gástrico ayudarán al clínico y al cirujano en la toma de decisiones al permitir clasificar a aquellos subgrupos de pacientes que se benefician con una cirugía con intención curativa y que a futuro podrían mejorar sus resultados con un tratamiento adyuvante a la cirugía. De ahí la necesidad de ver el real impacto de esta razón ganglionar en la supervivencia de pacientes con carcinoma gástrico avanzado atendidos en nuestra región.

## **IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

En la práctica quirúrgica tradicional, no se analiza el número total de ganglios resecados en promedio para cada grupo, por lo que al analizar la terapéutica podría sacarse conclusiones en base a pacientes sometidos a linfadenectomías insuficientes, lo que eventualmente podría producir el fenómeno de migración de grupos (de “Will Rogers”) variando los resultados puede alterar la curva de supervivencia relacionada con el estadio por sobreestadiaje

## **II. PLAN DE INVESTIGACION**

### **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO**

¿Tiene significancia pronóstica la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por carcinoma gástrico avanzado atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Norte durante el período 2008 – 2013?

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la significancia pronóstica de la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por carcinoma gástrico avanzado atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Norte durante el período 2008 - 2013



## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Correlacionar de manera bivariada el número de ganglios metastásicos con el número de ganglios resecados.
- Determinar la sobrevida a 5 años según el estado ganglionar regional de la clasificación TNM de la 7ma edición de la Unión Internacional Contra el Cáncer
- Estimar y establecer el punto de corte de la razón ganglionar metastásica (NR) en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable
- Precisar las tasas de sobrevida de los diferentes puntos de corte de la razón ganglionar metastásica (NR) obtenida

## **HIPÓTESIS**

**H0:** La razón ganglionar metastásica no tiene significancia pronostica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por carcinoma gástrico avanzado atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Norte durante el período 2008 – 2013

**H1:** La razón ganglionar metastásica tiene significancia pronostica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por

carcinoma gástrico avanzado atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas del Norte durante el período 2008 – 2013

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **I. MATERIAL Y METODOS**

##### **POBLACIÓN DIANA:**

La población diana en el estudio estuvo constituida por todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma gástrico en quienes se realizó gastrectomía más linfadenectomía atendidos en Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” de Trujillo durante el periodo de enero del 2008 al diciembre del 2013.

##### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma gástrico sometidos a gastrectomía más linfadenectomía atendidos en Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” de Trujillo durante el periodo de enero del 2008 al diciembre del 2013

##### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

###### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años.

- Pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico de carcinoma gástrico avanzado resecable con intención curativa

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de leiomioma y/o linfoma gástrico.
- Pacientes a quienes se les realizó gastrectomía total
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- Pacientes que presenten enfermedades comórbidas (tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis C, etc) que alteren la sobrevida

**TAMAÑO DE LA POBLACIÓN :** El presente estudio trabajó con todas historias clínicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomías más linfadenectomía D1 y D2 (censo muestra) durante todo el periodo que abarque mi estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión

**MUESTREO.** Muestreo no probabilístico por conveniencia

**TIPO DE ESTUDIO.** Estudio de análisis de sobrevida, prospectivo, observacional y longitudinal

### **DISEÑO ESPECÍFICO**

#### **G1: 01**

**G1:** Pacientes con carcinoma gástrico avanzado con gastrectomía curativa

**O1:** Probabilidad de sobrevida a los 60 meses

## **DEFINICIONES OPERACIONALES:**

Los cánceres se clasificaron por estadios clínicos usando los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer<sup>27</sup>. Según esta clasificación debe existir confirmación histológica de carcinoma y son necesarios los siguientes procedimientos para evaluar las categorías: Tumor primario (T): examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgicas; Ganglios linfáticos regionales(N): examen, imágenes y/o exploración quirúrgica; y Metástasis a distancia (M): examen físico, imágenes y/o exploración quirúrgica (12) (Anexo 2). En la clasificación de las estaciones ganglionares (N) se siguieron las recomendaciones de las Reglas Generales para el Estudio de Cáncer Gástrico en Cirugía y Patología de la Sociedad de Investigación Japonesa para el Cáncer Gástrico<sup>28</sup>. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la extensión de la linfadenectomía en D2 si se efectuó disección ganglionar de los compartimientos N1 y N2. De acuerdo a estas Reglas se definió cáncer gástrico avanzado a aquel que invadió o sobrepasó la muscular propia. La clasificación macroscópica del cáncer avanzado se realizó de acuerdo los criterios de Borrmann (9): I: Polipoide, II: Polipoide - ulcerado, III: Ulcerado - infiltrante y IV: infiltrante (linitis plástica) y por tipos histológicos de acuerdo de acuerdo a la clasificación de Lauren y Jarvi.

**RAZÓN GANGLIONAR METASTÁSICA:** Para obtener con veracidad el impacto del compromiso ganglionar en la sobrevida de los pacientes, por la inadecuada estadificación ganglionar, y así evitar el fenómeno de sobreestadiaje o Will Rogers, algunos estudios <sup>19,20</sup>; han tratado de relacionar el número de ganglios metastásicos con los ganglios resecados. A esto le denominaron razón ganglionar metastasica. Para calcular la razón de metástasis ganglionar (LR), se consideró la siguiente fórmula:

$$LR = \frac{\text{número de ganglios linfáticos metastásicos}}{\text{número de ganglios resecados}} \times 100$$

**OPERACIÓN CURATIVA.** La efectuada en pacientes sin diseminación peritoneal o metástasis hepática o en quienes no se encontró ninguna invasión por cáncer, tanto macroscópica como microscópicamente en el borde de sección cáncer invadió estructuras adyacentes (R0: Ausencia de enfermedad macroscópica)

**SOBREVIDA A 5 AÑOS:** Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 5 años de ser expuesto a un evento. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada, usando información dada por individuos que fueron seguidos por un tiempo fijado por el investigador.

- **Índice:** Presente / Ausente

## **II. PROCEDIMIENTO:**

- 1) Se revisaron los archivos y los números de historia clínica del Servicio de Estadística
- 2) Se acudió al archivo de historias clínicas
- 3) Se comprobó los criterios de inclusión y exclusión
- 4) Se registró los datos en una ficha de recolección que incluyó datos demográficos, hallazgos clínicos al momento de la admisión, exámenes auxiliares (hematológicos, bioquímicos, dentro de ellos los valores de albúmina, exámenes radiográficos ecográficos, endoscópicos, biopsia, otros), estadiaje de la enfermedad, tipo de cirugía, fecha de la operación, transfusión sanguínea tipo de tratamiento adyuvante, hallazgos histopatológicos, localización y tamaño de la lesión, morbimortalidad operatoria. (**Anexo 3**).

## **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.** Los datos numéricos fueron expresados en medias  $\pm$  desviación estándar. Los datos de las variables cualitativas fueron expresados en proporciones y porcentajes.

**ESTADÍSTICA INFERENCIAL.** Para determinar la relación entre los ganglios linfáticos metastásicos y los ganglios resecaos se utilizó el análisis de correlación de Pearson.

**ESTADÍGRAFOS DE ESTUDIO:** Para predecir el porcentaje de sobrevida (variable dependiente) a partir de la razón ganglionar metastásica (variable independiente) se empleó el método de Kaplan Meier. Para la comparación de curvas de sobrevida se empleó la prueba de log Rank (Anexo 4). Para determinar la superioridad de una clasificación ganglionar determinada emplearemos el análisis de regresión múltiple de Cox .Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS v.17.0. y Epiinfo v. 2000

### **PRINCIPIOS ÉTICOS:**

En el presente trabajo de investigación, se guardó con estricta confidencialidad los datos de los pacientes en estudio, asimismo solo sirvió con fines

académico. Se contó con la aprobación del Comité Permanente de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego

#### IV. RESULTADOS

**Población de estudio.** El presente trabajo estuvo constituido por 104 pacientes con diagnóstico de carcinoma o adenocarcinoma gástrico avanzado resecable que fueron atendidos durante el período 2008 – 2013. Fueron excluidos 36 pacientes en quienes se realizó cirugía con intención paliativa de la cirugía. Al final, la población de estudio a evaluar fue de 68 casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

- **Características clínicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.** La edad promedio de la serie total fue  $64.04 \pm 12.22$  años (rango: 38 – 85 años). Los pacientes presentaron una mayor frecuencia etaria  $\geq 60$  años (66.2%), el sexo predominante fue el masculino (51.5%) con una relación M: F de 1.06: 1. La mediana del tiempo de enfermedad fue de 5 meses (rango: 0.23 – 96 meses). La presencia de síndrome obstructivo de salida gástrica (SOSG) y hemorragia digestiva se observó en el 47.1% y 30.9% respectivamente. El promedio de hemoglobina sérica previa a la intervención fue de  $11.06 \pm 2.77$  g/dl (rango: 5.30 – 16.10 g/dl). La mayor parte de los pacientes presentaron hemoglobina sérica mayor e igual a 10 g/dl (63.2%). El 51.5% de los pacientes no recibió quimioterapia, por razones extramédicas. De los que recibieron quimioterapia (n = 33), el 41.2% lo recibió de manera adyuvante y el 7.4% se



les administró quimioterapia neoadyuvante que lo continuó en el postoperatorio(**Cuadro 1**).

- **Características anatomopatológicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.** El tumor gástrico se encontró más frecuentemente localizado en la región del antro (60.3%). El tamaño tumoral promedio fue  $5.13 \pm 2.62$  cm (rango: 1.0 – 14 cm), observándose que solamente el 4.4% presentó un diámetro tumoral mayor e igual a 10 cm. La forma macroscópica más frecuente fue el Borrmann III (66.2%). El 42.6% de los pacientes presentaron compromiso de la serosa no infiltrante (T4a: 42.6%). El estado ganglionar regional reveló que el 25% de los pacientes presentaron compromiso N2 (3-6 ganglios). El estadio clínico que predominó fue el III (50%). El tipo histológico intestinal se apreció en el 48.5% y el difuso en el 35.3% (**Cuadro 2**).

- **Características quirúrgicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.** El 98.5% de los pacientes se les realizó linfadenectomía D2. El tiempo operatorio promedio fue de  $4.4 \pm 1.07$  horas (rango: 2.0 – 7.0 hrs). La morbilidad postoperatoria se encontró en el 33.8% de los casos y la mortalidad postoperatorio fue observada en 2 (2.9%) casos (**Cuadro 3**).

- **Correlación bivariada entre el número de ganglios resecados y el número de ganglios metastásicos.** El número de ganglios linfáticos

metastásicos oscilaron entre 0 - 29 (media,  $3.9 \pm 5.8$ ) y el número de ganglios linfáticos resecaos comprendió los rangos de 13 - 66 (media,  $35.34 \pm 12.60$ ). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r = 0,208$ ,  $p = 0.089$ ). (**Figura 1**).

- **Curva de sobrevida actuarial a 5 años.** Al evaluar la sobrevida de la serie total se observó que la sobrevida a los 12, 36 y 60 meses fue de 82.4%, 65.7% y 55.9%, con una media de sobrevida de  $44.11 \pm 3.38$  meses (**Fig. 2**).

- **Curva de sobrevida de acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC.** Los pacientes con N0 ( $n = 27$ ), pN1 ( $n = 12$ ), pN2 ( $n = 17$ ) y pN3 ( $n = 12$ ) mostraron tasas de sobrevida a los 5 años de 77.2%, 27.2%, 46.3% y 40% respectivamente ( $p = 0.005$ ) (**Fig. 3**)

- **Curva de sobrevida de acuerdo a la razón ganglionar metastásica (NR) en la sobrevida a 5 años de pacientes con carcinoma gástrico resecaable con intención curativa.** Los pacientes fueron estratificados en NR0 (razón 0%), NR1 (razón 1% - 59%) y NR2 (razón  $> 60\%$ ). Sus tasas de sobrevida a 5 años fueron de 77.2%, 40.9% y 33.3% respectivamente (valor  $p = 0.013$ ) (**Fig. 4**).

- **Análisis multivariado de factores pronósticos de sobrevida en pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.** Dentro de los factores evaluados, aquellos con significancia estadística lo constituyeron: edad (OR: 3.723, I.C.95%: 1.103 – 12.56;  $p = 0.034$ ), el sexo (OR: 0.186, I.C.95%: 0.064 – 0.540,  $p = 0.002$ ) y la razón ganglionar (OR: 4.850, I.C.95%: 1.023 – 22.989,  $p = 0.047$ ). Las otras variables como localización tumoral, tamaño del tumor, tumor primario, estado ganglionar regional y tipo histológico, no mostraron diferencia significativa (**Cuadro 4**).

**CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON  
CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO RESECABLE**

<b>Característica clínica</b>	<b>n = 69</b>	<b>(%)</b>
<b>Edad, años(<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	64.04 $\pm$ 12.22 años (rango: 38 – 85 años)	
< 60	23	(33.8)
$\geq 60$	45	(66.2)
<b>Sexo</b>		
Masculino	35	(51.5)
Femenino	33	(48.5)
<b>Tiempo de enfermedad, meses (mediana)</b>	5 meses (rango: 0.23 – 96 meses)	
< 6	37	(54.4)
$\geq 6$	31	(45.6)
<b>SOSG</b>		
Presente	32	(47.1)
Ausente	36	(52.9)
<b>Hemorragia digestiva</b>		
Presente	21	(30.9)
Ausente	47	(69.1)
<b>Hemoglobina sérica, g/dl(<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	11.06 $\pm$ 2.77 g/dl (rango: 5.30 – 16.10 g/dl)	
< 10	25	(36.8)
$\geq 10$	43	(63.2)
<b>Quimioterapia</b>		
No recibió	35	(51.5)
Adyuvante	28	(41.2)
Neoadyuvante	5	(7.4)

(\*) Síndrome obstructivo de salida gástrico **Fuente:** Historias clínicas del archivo de estadística, IREN- Norte

**CUADRO 2. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO RESECABLE**

<b>Característica clínica</b>	<b>n = 69</b>	<b>(%)</b>
<b>Localización</b>		
Cuerpo	21	(30.9)
Antro	41	(60.3)
Cuerpo y antro	6	(8.8)
<b>Tamaño tumoral, cm (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	5.13 $\pm$ 2.62 cm (rango: 1.0 – 14 cm)	
< 10	65	(95.6)
$\geq$ 10	3	(4.4)
<b>Forma macroscópica</b>		
Borrmann I	3	(4.4)
Borrmann II	16	(23.5)
Borrmann III	45	(66.2)
Borrmann IV	3	(4.4)
Borrmann V	1	(1.5)
<b>Tumor primario (T)</b>		
T0**	1	(1.5)
T2	18	(26.5)
T3	17	(25.0)
T4a	29	(42.6)
T4b	3	(4.4)
<b>Estado ganglionar regional (N)</b>		
N0 (0 ganglios)	27	(39.7)
N1 (1 – 2 ganglios)	12	(17.6)
N2 (3 – 6 ganglios)	17	(25.0)
N3a (7 – 15 ganglios)	10	(14.7)
N3b (> 15 ganglios)	2	(2.9)
<b>Estadio Clínico TNM</b>		
0	1	(1.5)
I	11	(16.2)
II	22	(32.4)
III	34	(50.0)
<b>Tipo histológico</b>		
Intestinal	33	(48.5)

Difuso	24	(35.3)
Mixto	11	(16.2)

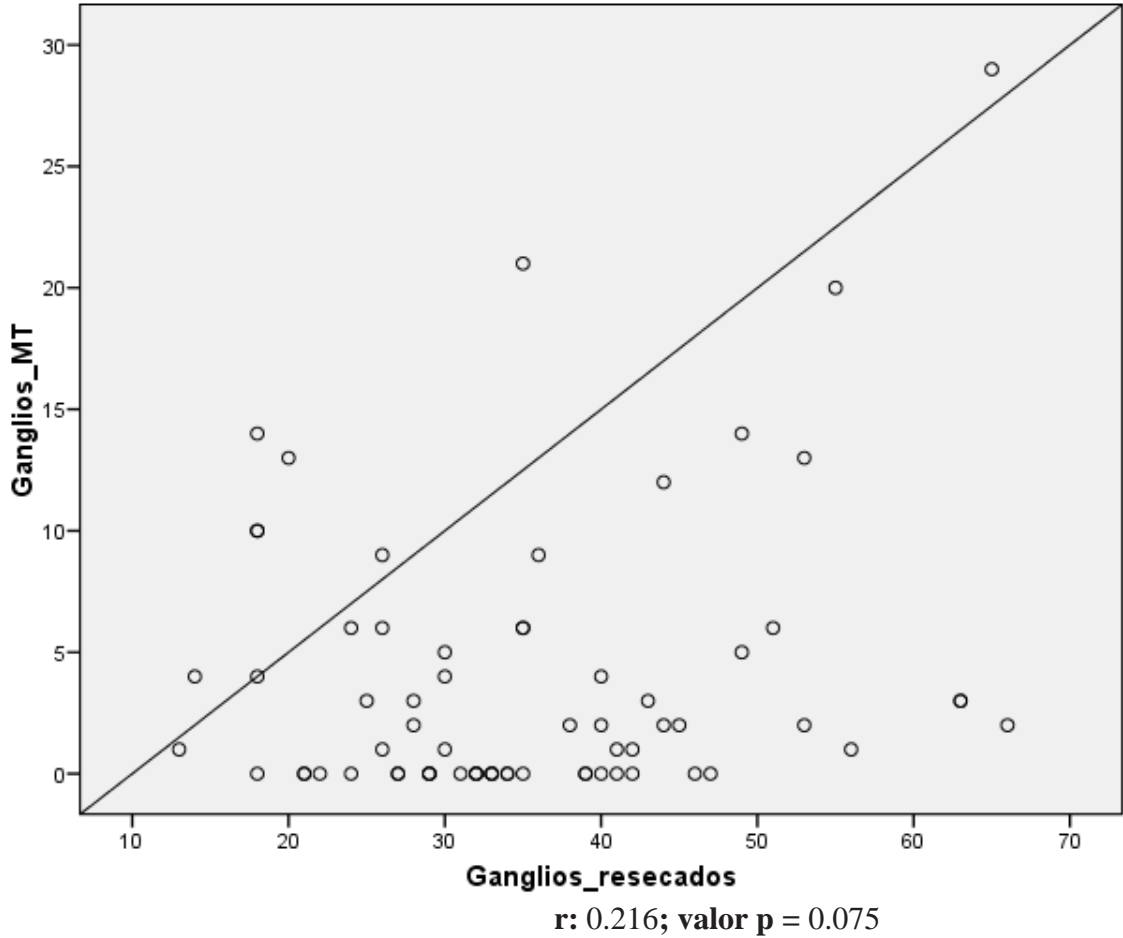
**Fuente:** Historias clínicas del archivo de estadística, IREN- Norte

### CUADRO 3. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS DE PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO RESECABLE

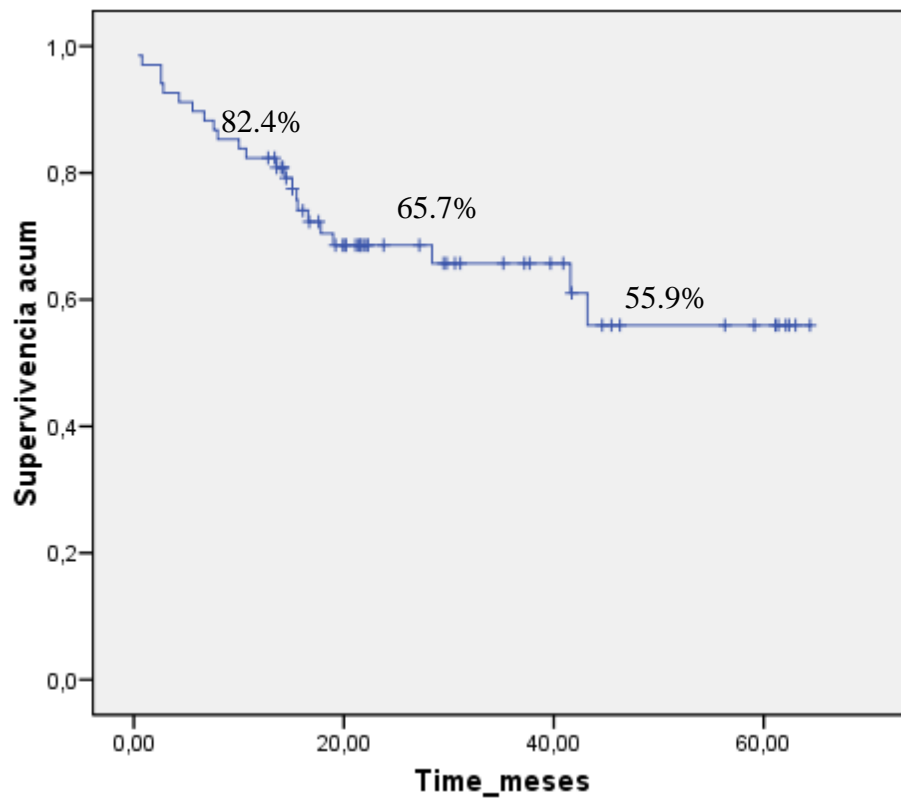
Características quirúrgicas	N = 69	(%)
<b>Tipo de linfadenectomía</b>		
D1	1	(1.5)
D2	67	(98.5)
<b>Tiempo operatorio, horas (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	4.4 $\pm$ 1.07 horas (rango: 2.0 – 7.0 hrs)	
> 6 horas	5	(7.4)
$\leq$ 6 horas	63	(92.6)
<b>Morbilidad postoperatoria</b>		
Presente	23	(33.8)
Ausente	45	(66.2)
<b>Mortalidad postoperatoria</b>		
Presente	2	(2.9)
Ausente	66	(97.1)

**Fuente:** Historias clínicas del archivo de estadística, IREN- Norte

**FIGURA 1. CORRELACIÓN BIVARIADA ENTRE EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS Y EL NÚMERO DE GANGLIOS METASTÁSICOS**

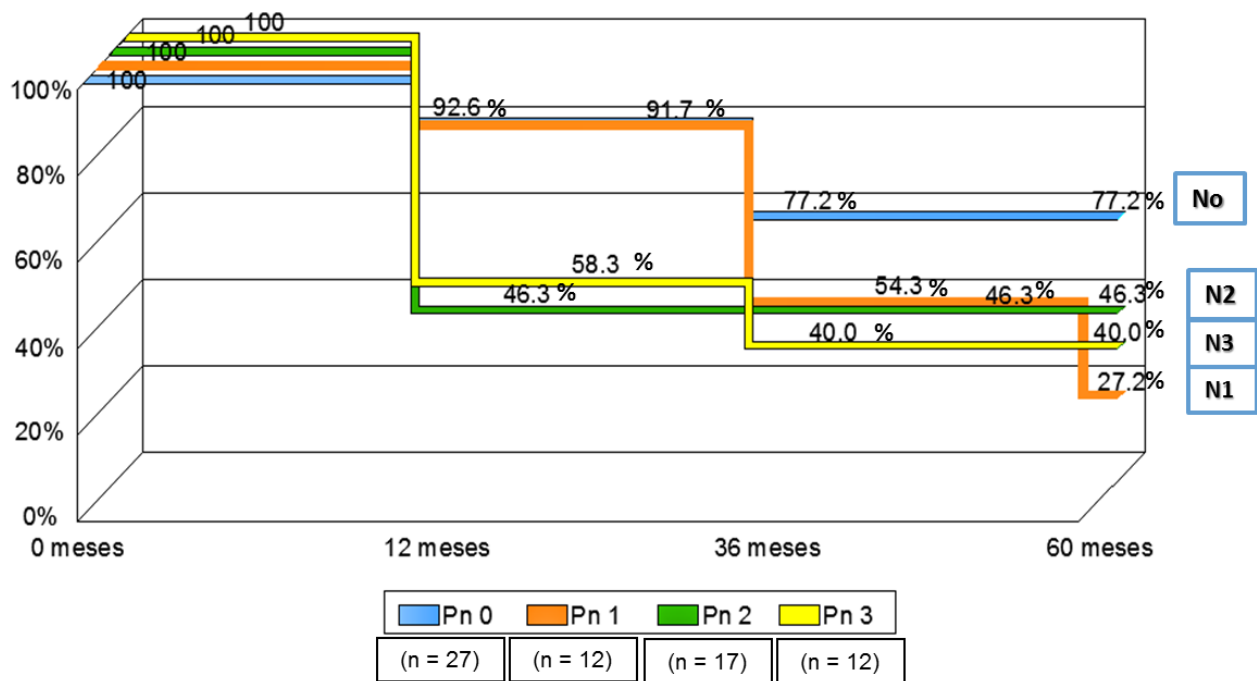


**FIGURA 2. CURVA DE SOBREVIDA ACTUARIAL A 5 AÑOS**



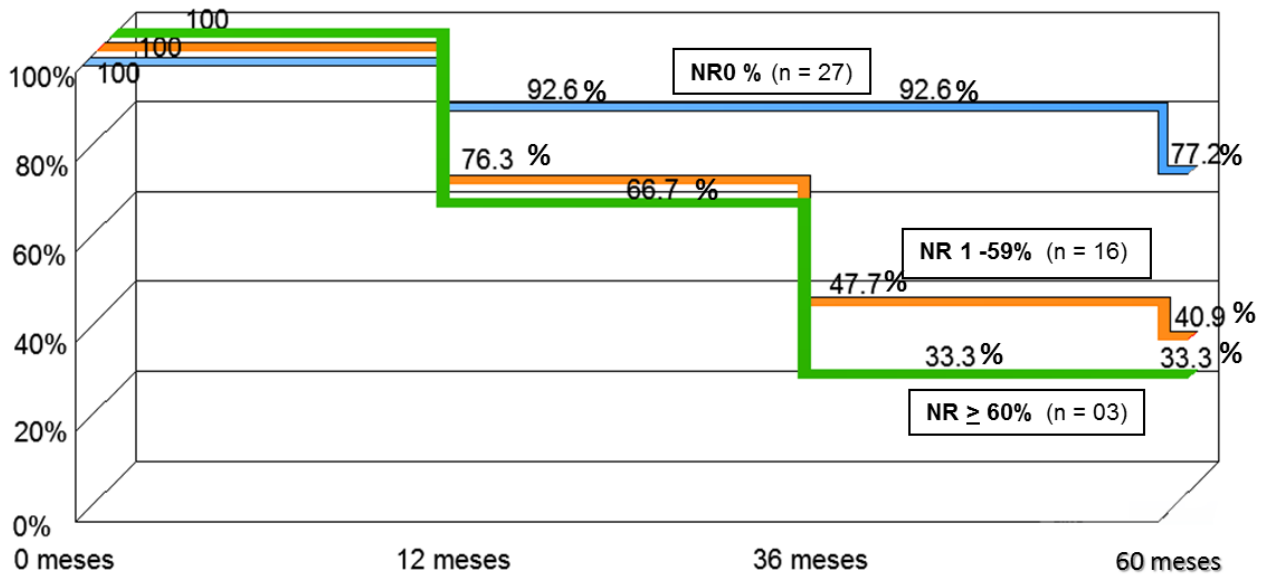


**FIGURA 3. CURVA DE SOBREVIDA DE ACUERDO AL ESTADO GANGLIONAR REGIONAL (N) DE LA 7MA EDICIÓN DE LA UICC**



**Test de log rank; valor p = 0.005**

**FIGURA 4. CURVA DE SOBREVIDA DE ACUERDO A LA RAZÓN GANGLIONAR METASTÁSICA (NR) EN LA SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON CARCINOMA GÁSTRICO RESECABLE CON INTENCIÓN CURATIVA**



(valor p = 0.013)

**CUADRO 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE COX DE FACTORES  
PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA  
GÁSTRICO AVANZADO RESECABLE**

Parámetros	Valor p	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%
Edad, años	<b>0.034</b>	<b>3.723</b>	<b>1.103 – 12.56</b>
Sexo	<b>0.002</b>	<b>0.186</b>	<b>0.064 – 0.540</b>
Localización	0.754	1.163	0.451 – 2.996
Tamañotumoral, cm	0.966	1.049	0.118 – 9.331
Tumor primario (T)	0.070	2.294	0.935 – 5.630
Estado ganglionar regional (N)	0.759	1.112	0.565 – 2.190
Razónganglionar (NR)	<b>0.047</b>	<b>4.850</b>	<b>1.023 – 22.989</b>
Estadioclinico TNM	0.508	0.572	0.109 – 2.995
Tipo histológico	0.454	0.761	0.372– 1.556

## V. DISCUSION

La estadificación es un componente crítico de la atención de los pacientes con cáncer. La estadificación precisa de los pacientes con cáncer permite predecir la extensión de la enfermedad, recurrencia y supervivencia, eventos que impactan significativamente en las decisiones terapéuticas, y permite la comparación de cohortes de pacientes a través de diferentes instituciones y países<sup>29</sup>.

A diferencia de otros cánceres, que incluye estadijes clínicos, el estadiaje ganglionar del carcinoma gástrico es estrictamente anatomopatológico<sup>27,30,31</sup>. Existen algunas formas de estadiar imagenológicamente este componente ganglionar en el carcinoma gástrico, sin embargo, no es precisa con detalle y muchas veces solamente sirve para determinar resecabilidad u operabilidad, y por ende no es práctico para hacer un análisis concreto de supervivencia<sup>32</sup>.

El propósito del presente trabajo es ,que si al establecer una relación entre los ganglios linfáticos metastásicos con los ganglios resecados, se podría mejorar, de manera más exacta, la predicción de la sobrevida a 5 años, evitando

los sesgos ya descritos en el marco teórico inicial. Por ello, inicialmente se trató de establecer si existe asociación o correlación lineal entre los ganglios linfáticos metastásicos con los resecados. Se encontró que no hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r = 0,208$ ,  $p = 0.089$ ). Esto se explica porque en relación con los ganglios metastásicos hubo mucha dispersión de los datos, lo cual se corrobora con la desviación estándar obtenida que fue superior a la media (Media: 3.9, DE: 5.8) y con unos rangos que iban desde 0 hasta 29 ganglios. Para tal fin, la mediana de ganglios metastásicos observados fue 02. Quizás era muy esperable encontrar este resultado debido a la selección de los pacientes: Se excluyeron los casos de gastrectomía total y se incluyeron principalmente aquellos pacientes con intención curativa de la cirugía o R0 (ausencia de enfermedad macroscópica luego del procedimiento quirúrgico). Por ese detalle, es que el 39.7% ( $n = 27$ ) de los pacientes no presentaron ganglios metastásicos. De esta manera al reseca más ganglios en este tipo de pacientes, que no presentaron diseminación peritoneal o metástasis hepática grosera, la frecuencia de ganglios positivos o metastásicos no fue tan marcada en el análisis global de los pacientes.

En este estudio, la tasa de sobrevida global a los 5 años fue de 55.9%. Con respecto al resultado de esta curva de sobrevida, es importante acotar la evolución histórica de la misma en la región. En una serie publicada por Díaz Plasencia<sup>33</sup> de 134 pacientes con carcinoma gástrico resecaable atendidos en el Hospital de Belén de Trujillo, desde 1966 hasta 1990, a los

cuales se les realizó únicamente cirugía D0- D1, la sobrevida actuarial a 5 años de estos pacientes fue de 16% (33% % para la gastrectomía curativa, con los criterios de aquel entonces, y 1 % para la gastrectomía paliativa,  $p < 0,001$ ). Posteriormente con el advenimiento de la linfadenectomía extendida el mencionado autor realizó un estudio<sup>34</sup> de 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomía radical con linfadenectomía extendida D2 (n=13) o D3-D4 (n=19) en el Hospital Belén, Trujillo, Perú, entre 1990 y 1998. La sobrevida a 5 años en la serie total fue de 30.9%, siendo la sobrevida quinquenal en cirugía curativa y paliativa fue de 48.9% y 10.7%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Actualmente, en el presente trabajo, solamente hemos incluido pacientes con intención curativa y esta sobrevida actuarial se ha elevado a 55.9%, comparándola con los trabajos ya señalados. Esto es el resultado palpable cuando un mismo equipo quirúrgico luego de años de realizar la técnica ha conseguido resultados favorables y más aún de realizarlo en centros especializados logrando no solamente aumentar la sobrevida, sino mantener la mortalidad debajo del 5% de acuerdo a los estándares internacionales<sup>35-37</sup>.

Ahora, con respecto al estado ganglionar regional (N), en la presente serie, las tasas de sobrevida a 5 años según la clasificación TNM de la 7ma edición, fue para pN0: 77.2%, pN1: 27.2%, pN2: 46.3% y pN3: 40% ( $p = 0.005$ ). Si bien hay diferencias significativas, llama la atención la población N1 en el cual la sobrevida es la más baja de toda la serie y es ahí donde este sistema de clasificación entra en conflicto, ya que en teoría debería presentar la mejor

sobrevida luego de N0. Podría argumentarse que no existe homogeneidad en cuanto a la distribución de la población. Los pacientes N0, N1, N2 y N3 estuvieron compuestos por 27, 12, 17 y 12 pacientes. Sin embargo de ser este la única explicación del caso, los pacientes N3, al tener la misma cantidad de pacientes que N1, deberían presentar igual o menor sobrevida por tener mayor compromiso ganglionar y sin embargo su tasa a 5 años es mucho más alta con relación a N1 (40% vs 27.2% respectivamente). Otra causa atribuible podría ser el estadiaje TNM. Sin embargo, el 36.4% de los pacientes N3 tuvieron estadio clínico III y ningún estadio I, y de los pacientes N1, el 62.5% presentaron estadio clínico I y solamente el 21.2% se agruparon en el estadio III. Al analizar los subgrupos en conflicto, es decir N1 y N3, tampoco encontramos que el tamaño tumoral y el tipo histológico constituyan factores que han influenciado en la sobrevida actuarial, ya que el tamaño tumoral para el grupo N1 y N3 fue de  $4.95 \pm 2.24$  cm y  $5.75 \pm 2.14$  cm respectivamente ( $p = 0.395$ ) y el tipo histológico que predominó en el grupo N3 fue el difuso (33.3%), mientras que esta característica en N1, se observó solamente en 4.2%, siendo en teoría la histología de las células en anillo de sello un patrón de enfermedad mucho más agresivo. Además si comparamos morbilidades y mortalidades, ambos estados ganglionares N1 y N3 fueron homogéneos. Otra razón podría ser el factor “patólogo” ya que durante los dos primeros años del presente estudio, las muestras de las piezas operatorias fueron analizadas en el Servicio de Patología del Hospital de Belén de Trujillo, lo que consitutyó el 13.2% de la serie total. Todas estas razones llevan a cuestionar el real significado del número metastásico como pronóstico en la clasificación TNM.

Si bien la razón ganglionar metastásica se presenta como una alternativa para el estadiaje ganglionar en pacientes con carcinoma gástrico avanzado, aún no existe un consenso acerca de los puntos de corte a tomar en cuenta. Como se había mencionado anteriormente, Takagane et al<sup>19</sup>, clasificaron a sus pacientes de acuerdo a la razón ganglionar metastásica en 0%, 1% - 9%, 10% - 24% y > 25%, encontrando tasas de supervivencia quinquenal con diferencia significativas. Al agrupar a nuestros pacientes en dichas categorías se observa que la supervivencia a 5 años fue de 77.2%, 20.8%, 40.9% y 55.1% respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.013$ ). Sin embargo, aplicada a nuestra realidad regional, no es muy práctica, ya que se entiende que a mayor compromiso de la razón ganglionar la supervivencia debe disminuir y no observarse de manera dispar tal como se observó en los resultados. Ello podría deberse a que, en primer lugar, dicho estudio Japonés evaluó a 360 pacientes en comparación con los 68 pacientes del presente trabajo. Además, en nuestro estudio, el 50%, 54.4% y el 42.9% de los pacientes con razones ganglionares 1% - 9%, 10% - 24% y > 25% respectivamente, habían fallecido durante el seguimiento lo cual alteró el análisis final. Al tratar de estadificar a nuestros pacientes de acuerdo a la razón ganglionar realizada por Persiani et al<sup>38</sup> con NR1 (razón <15%), NR2 (razón 15–40%) y NR3(razón > 40%), encontramos tasas de supervivencia de 53.1%, 59.3% y 50.0% respectivamente ( $p = 0.690$ ). Sin embargo, el estudio Italiano señala que sus puntos de corte fueron obtenidos de acuerdo con la prueba de log-rank y evaluando la importancia pronóstica de la NR y pN por análisis multivariante



de Cox, consiguiendo tasas de sobrevida con las mismas razones de 64.1%, 39.4% y 16.5% respectivamente ( $p < 0.0001$ ).

De ese modo, de acuerdo a la significancia del test de log rank, el presente trabajo estratificó a los pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte en NR0 (0%), NR1 (1 – 59%) y NR2 ( $\geq 60\%$ ), obteniéndose tasas de supervivencia de 77.2%, 40.9% y 33.3%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.013$ ). Esta asociación también fue corroborada por análisis multivariado el cual arrojó que las únicas variables que influyeron en la sobrevida fue la edad, sexo y la razón ganglionar metastásica, esta última con un OR de 4.850 (I.C. 1.023 – 22.989), siendo estadísticamente significativa ( $p = 0.047$ ). Sin embargo, la razón ganglionar 1 – 59% obtenida presenta un rango muy amplio, ya que diversas series estratifican sus razones ganglionares hasta en 04 subgrupos<sup>39-41</sup>. Además el grupo NR2 ( $\geq 60\%$ ) estuvo constituida por 03 pacientes, todos en estadio clínico III, 02 de ellos con edades menores de 60 años y con gran carga de enfermedad ganglionar evidente aunque resecable.

En el presente trabajo, al hacer el análisis de subgrupos, observamos que los pacientes con estadio clínico I, no presentan razones ganglionares mayores de 0% y sus sobrevidas a largo plazo permanecen altas. Sin embargo esta proporción parece cambiar al evaluar los estadios clínicos II y III, donde progresivamente desaparece la razón ganglionar 0% y se evidencia las razones ganglionares avanzadas (en este caso 1% - 59% y  $> 60\%$ ,

respectivamente). Al parecer, las razones ganglionares tendrían más impacto en estadios clínicos II y sobretodo III, y no tendría un efecto casi significativo en aquellos estadios precoces y solo bastaría la linfadenectomía extendida con el aporte del estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC.

En conclusión, y a pesar de lo señalado, la razón ganglionar metastásica tiene valor pronóstico después de la resección curativa del carcinoma gástrico avanzado. Este parámetro permite a los cirujanos evaluar de manera objetiva, y comparar, los resultados quirúrgicos de cáncer gástrico en todo el mundo. Si bien, en la actualidad es prácticamente imposible diagnosticar con precisión el número y la extensión anatómica de metástasis de ganglios linfáticos antes de la cirugía, es necesario nuevas técnicas para predecir la metástasis de ganglios linfáticos antes de la cirugía, tales como las modalidades de imagen o análisis biológicos moleculares, se requieren.

## VI. CONCLUSIONES

- No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r = 0,208$ ,  $p = 0.089$ ).
- Las tasas de supervivencia a 5 años del estado ganglionar pN0, pN 1, pN2 y pN3 fueron de 77.2%, 27.2%, 46.3% y 40% respectivamente ( $p = 0.005$ )
- El punto de corte para determinar la razón ganglionar fue NR1 (0%), NR2 (1 – 59%) y NR3 ( $\geq 60\%$ ), obtenido a partir de la significancia estadística ( $p = 0.013$ ) mediante el test de log rank y confirmado mediante análisis multivariado.
- Las tasas de supervivencia a los 5 años según NR1 (0%), NR2 (1 – 59%) y NR3 ( $\geq 60\%$ ) fueron de 77.2%, 40.9% y 33.3% respectivamente ( $p = 0.013$ ).
- La razón ganglionar metastásica constituye un sistema predictor de supervivencia actuarial a 5 años coherente en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema de clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer

## **VII. RECOMENDACIONES**

Realizar trabajos con un mayor tamaño poblacional, haciendo hincapié en estadios clínicos II y III en pacientes con adenocarcinoma gástrico con intención curativa, ya que al parecer la razón ganglionar si tendría un impacto significativo en la sobrevida a 5 años. Para lograr tal fin, es necesaria la mejora de la tecnología para realizar un adecuado estadiaje preoperatorio.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Espejo H, Navarrete J. Clasificación de los adenocarcinomas de estómago. RevGastroenterol Perú 2003; 23: 199 – 212.
- 2) Yan E, Díaz J, Burgos O. Factores pronósticos de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta. RevGastroenterolPeru 2003; 23: 184-191.
- 3) Ruiz E, Sanchez J, Celis J. Cáncer gástrico localizado: Resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomía D2. RevGastroenterol Perú; 2009; 29 (2): 124-131
- 4) Stambuk J. Resultados inmediatos y sobrevida alejada en cáncer gástrico: Estudio de 108 pacientes sometidos a gastrectomía total radical D2 con criterio R0. RevChilCir 2006; 58 (6): 420-430
- 5) Kim DY, Seo KW, Joo JK, Park YK, Ryu SY, Kim HR, Kim YJ, Kim SK. Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: A comparison with node-positive gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2006; 12(8):1182 – 1186.
- 6) Venturelli A, Butte JM, Venturelli F, Werner A. Cáncer gástrico. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas. CuadCir 2001; 15: 14-18

- 7) Rubiano J. Cáncer gástrico. En: Fundamentos de oncología. 1ra ed. Cali, Colombia: Editorial Programa Editorial Universidad del Valle; 2010
- 8) Caselli B, Cabrera J, Molina. Análisis de supervivencia en gastrectomía subtotal por cáncer gástrico. Concepción, Chile. CIMEL 2006; 11 (2): 56 – 61.
- 9) Díaz P, Vilela E, Yan E. Fundamentos de la disección ganglionar en cáncer gástrico. En: Ruiz E (ed). Cáncer gástrico. 1ra edición: Lima. CONCYTEC; 2010.p. 257 – 270.
- 10) Solidoro A. Cáncer del estómago. En: López Guzmán V (ed). Apuntes de Cancerología 2da ed. Lima: Editorial HOZLO S.R.L; 2005.p. 135-145.
- 11) Sobin LH, Witteking CH (eds). TNM classification of malignant tumours. International Union Against Cancer. 5<sup>th</sup>edn. New York: John Wiley and Sons, 1997.
- 12) Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer.
- 13) Ruiz E, Sanchez J, Celis J. Cáncer gástrico localizado: resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomía D2. Rev Gastroenterol Perú 2009; 29 (2): 124-131
- 14) Sierra A, Rigueira FM, Hernández – Lizoáin JL, Pardo F, Martínez – González MA, Cienfuegos JA. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: Experience in a single institution. Annals of Surgical Oncology 2003; 10 (3): 219 – 226.
- 15) Hottenrott C. Lymphadenectomy in gastric cancer: the controversy refuses to die. Ann Surg Oncol 2010; 17:334–335

- 16) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 1999; 79 (9 - 10): 1522 - 1530.
- 17) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. Lancet 1996; 347 (9007): 995 - 999.
- 18) Bonenkamp JJ, Hermans, J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Eng J Med 1999; 340 (12): 908 – 914.
- 19) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet 1995; 345 (8952): 745 – 748.
- 20) Takagane A, Terashima M, Abe K. Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer. Gastric cancer 1999; 2: 122 – 128.
- 21) Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB. Impact of the number of dissected lymph nodes on survival for gastric cancer after distal subtotal gastrectomy. Gastroenterology Research and Practice 2011. doi: 10.1155/2011/476014
- 22) Vieira Costa ML, Braga Ribeiro KdC, César MA, et al. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. Annals of Surgical Oncology 2006; 13 (6): 843 – 850.

- 23) Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, Wang JB. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (16): 2055-2060
- 24) Portanova M, Vargas F, Lombardi E. Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en un servicio especializado: Experiencia del Hospital Rebagliati. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2005; 25: 239-247
- 25) Ruiz E, Payet E, Montalbetti J, et al. Morbilidad post operatoria y mortalidad intra-hospitalaria de la gastrectomía por cáncer gástrico: análisis de 50 años. *RevGastroenterolPerú* 2004; 24(3): 197-210
- 26) Siewert J, Bottcher K, Stein H, et al. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228 (4): 449-61
- 27) Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–15
- 28) Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:3077–3079.
- 29) Díaz – Plasencia J, Yan – Quiroz EF, Burgos – Chávez OA, Vilela – Guillén E. Factores pronósticos patológicos de sobrevida en carcinoma gástrico avanzado resecable con linfadenectomía D2. *Acta Médica Orreguiana. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego* 2006; 6 (2): 83 – 104.
- 30) Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Akiyama H. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Research* 2005; 25: 1369-1376.



- 31) Orucevic A, Chen J, McLoughlin JM, Heidel RE, Panella T, Bell J. Is the TNM Staging System for Breast Cancer Still Relevant in the Era of Biomarkers and Emerging Personalized Medicine for Breast Cancer - An Institution's 10-year Experience. *Breast J.* 2015 Jan 20. doi: 10.1111/tbj.12367
- 32) Meva J, Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R. Lacunae in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for cervical carcinoma: observational study using TNM classification as comparator. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(6):1071-7
- 33) Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta – analysis. *Gastric cancer* 2012; 15 (Suppl 1): S3 – S18.
- 34) Díaz-Plasencia J, Tantaleán E, Urtecho-Vera F, Guzmán C, Salinas-Alva E. Cáncer de Estómago Resecable: Análisis de 134 casos consecutivos. *Rev. Gastroenterol Perú* 1995; 15 (3): 265-272.
- 35)
- 36) Díaz-Plasencia J, Yan-Quiroz E, Vilela-Guillén E, Rojas-Vergara A, Balmaceda-Fraselle T, Ventura-Chávez C. Eficacia de la linfadenectomía extendida en la sobrevida de pacientes con carcinoma gástrico avanzado. *Rev Gastroenterol Perú* 2000; 20 (2): 117-133.
- 37) Ruiz E, Payet C, Montalbetti JA, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, Young F. Morbilidad post operatoria y mortalidad intrahospitalaria de la gastrectomía por adenocarcinoma gástrico: Análisis de 50 años. *Rev Gastroenterol Perú* 2004; 24: 197 – 210.

- 38) Ruiz E, Sanchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, Young F. Cáncer Gástrico Localizado: Resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomia D2. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2009; 29 (2): 124-131.
- 39) Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *J Gastric Cancer*. 2014;14(3):173-9.
- 40) Roberto Persiani R, Rausei S, Antonacci V, Biondi A, Casella F, Ciccoritti L, D'Ugo D. Metastatic Lymph Node Ratio: A New Staging System for Gastric Cancer. *World J Surg* 2009; 33: 2106 – 2111.
- 41) Bilici A, Seker M, Basak B, Ustaalioglu O, Yilmaz B, Doventas A, Salepci T, Gumus M. Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer. *Med Oncol* 2010; 27:975–984.
- 42) Fukuda N, Sugiyama Y, Midorikawa A, Mushiake H. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in gastric cancer patients. *World J Surg* 2009; 33:2378–2382

**ANEXO 1**  
**7MA EDICIÓN. REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN TNM**

**TNM: Estómago (ICO – O C16)**

La clasificación se aplicó sólo al carcinoma. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. Los siguientes son los procedimientos para evaluar las categorías T, N, M.

**Categorías T:** Examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgica.

**Categorías N:** Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

**Categorías M:** Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

**TNM – Clasificación Clínica.**

**T** *Tumor primario:*

**Tx** Tumor primario no puede ser evaluado.

**T0** Sin evidencia de tumor primario.

**Tis** Carcinoma in situ. Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

**T1** Tumor invade lámina propia, muscular mucosae o submucosa.

T1a Tumor invade lámina propia o muscular mucosae

T1b Tumor invade submucosa

**T2** Tumor invade muscular propia

**T3** Tumor penetra el tejido conectivo de la subserosa, sin invasión del peritoneo o estructuras adyacentes. T3 también incluye la extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos, o al omento mayor y menor, sin perforación de peritoneo visceral que cubre a dichas estructuras

**T4** Tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

T4a Tumor invade serosa (peritoneo visceral)

T4b Tumor invade estructuras adyacentes tales como bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo

**N** *Ganglios regionales:*

**Nx** Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

**N0** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

**N1** Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales.

**N2** Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.

**N3a** Metástasis en 7 - 15 ganglios linfáticos regionales.

**N3b** Metástasis de más de 15 ganglios linfáticos regionales

**M** *Metástasis a distancia:*

**Mx** Presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.

**M0** Sin metástasis a distancia.

**M1** Metástasis a distancia.

Pulmonar	<b>PUL</b>	Médula ósea	<b>MED</b>
Osea	<b>OSE</b>	Pleura	<b>PLE</b>
Hepática	<b>HEP</b>	Peritoneo	<b>PER</b>
Cerebro	<b>CER</b>	Piel	<b>PIE</b>
G. linfático	<b>LIN</b>	Otros	<b>OTR</b>

#### AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS (ESTADIOS CLÍNICOS)

<b>Estadio 0</b>	Tis	NO	MO
<b>Estadio IA</b>	T1	NO	MO
<b>Estadio IB</b>	T2	N0	MO
	T1	N1	MO
<b>Estadio IIA</b>	T3	N0	MO
	T2	N1	MO
	T1a/b	N2	MO
<b>Estadio IIB</b>	T4a	N0	MO
	T3	N1	MO
	T2	N2	MO
	T1a/b	N3	MO
<b>Estadio IIIA</b>	T4a	N1	MO
	T3	N2	MO
	T2	N3	MO
<b>Estadio IIIB</b>	T4b	N0 ó N1	MO
	T4a	N2	MO
	T3	N3	MO
<b>Estadio IIIC</b>	T4b	N2 ó N3	MO
	T4a	N2 ó N3	MO
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

El lavado citológico peritoneal positivo es considerado M1

## ANEXO 2

**Método de Kaplan Meier del producto límite.** Proporciona una curva de sobrevida obteniendo la probabilidad más exacta. Da una probabilidad de sobrevida de cada muerte (basado en una medida continua en el tiempo), permite retiros de la probabilidad durante el curso del seguimiento para los cuales van a ser calculadas las tasas de sobrevida.

Para su cálculo primero requirió ordenar los tiempos de sobrevida desde el más corto hasta el más largo. El segundo paso es hacer una tabla con las seis columnas siguientes:

t	Diferentes tiempos de supervivencia, observados en meses
r	Número de muertes en el mes t
n	Número de individuos bajo observación en el mes t
pc	Probabilidad de individuos bajo observación en el mes t que no han muerto en t meses, es decir $(n - r)/h$
Pr (T > t)	Probabilidad estimada de supervivencia a t meses
ee	El error estándar para la probabilidad de supervivencia estimada por encima de t meses

## ANEXO 3: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. N° de Historia Clínica: .....
2. Nombre y Apellidos: .....
3. Edad: ..... Raza: ..... Ocupación: .....

4. Lugar de nacimiento: .....

5. Procedencia: .....

6. Teléfono: ..... Persona responsable: .....

7. Examen físico:

• Talla: ..... Peso: ..... IMC: .....

• Estado nutricional:  Buen  Regular  Mal

• Estado de hidratación:  Buen  Regular  Mal

• Piel: Acantosis nigricans  SI  NO

• Linfáticos: Virchov  SI  NO

Irish  SI  NO

• Abdomen:

Masa palpable  SI  NO

Localización: .....

Superficie:  lisa  pétreo  nodular

Tamaño: .....

Dolor:  SI  NO

Movilidad:  Fijo  Móvil

Hepatomegalia:  SI  NO

Ascitis:  SI  NO

Nódulo periumbilical:  SI  NO

• Tacto rectal

Cresta de Blumer:  SI  NO

• Metástasis a distancia: .....

8. Exámenes auxiliares:

• Hematológicos:

Hb: ..... Hto: .....

Hm: .....

• Bioquímicos:

Glucosa: ..... Urea: ..... Creatinina: .....

• Rx de Tórax:  SI  NO

Dx: .....

• Rx de estómago – duodeno:  SI  NO

Dx: .....

• Endoscopia:  SI  NO

Dx: .....

Biopsia:  SI  NO

Dxanatomopatológico: .....

• Ecografía:  SI  NO

Dx: .....

• TAC:  SI  NO

Dx: .....

• Otros: .....

9. Cirugía:

Tipo: .....

Hallazgos: .....

.....

.....

Fecha: ..... Cirujano: .....

10. Transfusión sanguínea SI ( ) NO ( )

Si fue si

• Preoperatoria ( ) Intraoperatoria ( ) Postoperatoria ( )

• ¿Cuánto? .....

11. Estadiaje:

• Tumor primario:  T1a  T1b  T2  T3a  T4b  T4

• Estado ganglionar:  N0  N1  N2  N3a  N3b

• Metástasis a distancia:  M0  M1

• Estadío Clínico:  IB  IIA  IIB  IIIA  IIIC  IV

12. Tratamiento adyuvante

Quimioterapia/Radioterapia:  SI  NO

Protocolo usado: .....

Sobrevida.....meses..

Fecha de última consulta .....

Fecha de muerte .....

## ANEXO 4

**Test de log – Rank o test de Mantel Haenszel.** Se utilizó para comparar las funciones de supervivencia de dos o más poblaciones, detectó la diferencia que se produce entre dos curvas de sobrevivencia cuando la tasa de mortalidad en un grupo es considerablemente mayor que la correspondiente tasa en un segundo grupo, y la relación entre las dos tasas es constante a lo largo del tiempo. Esto equivale a decir que, a condición de que sobreviva a  $t$  unidades, la posibilidad de que un individuo muera en un intervalo breve que sigue a  $t$  es  $k$  veces superior en un grupo que en otro, y esto para todos los valores de  $t$ . La hipótesis nula de que no hay diferencia en la supervivencia de ambos grupos se representa por el valor  $k = 1$ , es decir una proporción de 1.

La idea básica subyacente del test de log Rank incluyó el examen cada vez que una o más muertes ocurran. A partir del número de vivos en cada grupo justo antes del momento de la muerte observada y el número de muertes observadas en ese tiempo, podemos calcular la cifra de muertes que podrían esperarse en cada uno de los grupos si la hipótesis nula es verdadera, es decir, si las tasas de mortalidad son idénticas. Por ejemplo, si el grupo 1 tiene 6 individuos en  $t$  y el grupo 2 tiene tres, las muertes observadas en  $t$  deberían distribuirse con la proporción de 2:1 entre ambos grupos, si la hipótesis nula es verdadera. Si han ocurrido tres muertes en  $t$ , deberíamos esperar dos en el primer grupo y una en el segundo. Si solo se ha producido una muerte en  $t$  diríamos que el número esperado en el grupo 1 es  $2/3$  y el grupo 2,  $1/3$ . Observemos que el número esperado de muertes no necesitó corresponderse con un número entero.



Para completar el test de log Rank sumaremos, en ambos grupos por separado, el número de muertes observadas y esperadas en todos los tiempos. Estos números son comparados a continuación. Si  $O_1$  y  $O_2$  son el número de muertes observadas en ambos grupos y  $E_1$  y  $E_2$ , las cifras de muertes esperadas, calculadas sumando los números esperados en cada tiempo, utilizamos la fórmula estadística siguiente para esta comparación:

$$T = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

Si la hipótesis nula es verdadera,  $T$  se distribuye aproximadamente como una variable aleatoria  $X^2$  (chi cuadrado con un grado de libertad). Siendo que  $t_0$  representa el valor observado de  $T$  para una serie de datos, entonces el nivel de significación del test de log rank viene dado por  $\Pr(T > t_0)$ .

El uso de  $T = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$  como test estadístico y la suposi

ción de que  $T$  que sigue una distribución chi cuadrado si la hipótesis nula es cierta, constituye una aproximación particularmente adecuada para los cálculos manuales. Esta aproximación puede mejorarse, y a menudo los programas de ordenadores para calcular el test de log rank utilizaron una forma alternativa de test estadístico