

ANALISIS DE SOBREVIDA EN GASTRECTOMIA SUBTOTAL POR CANCER GASTRICO.

Bruno Emilio Caselli Morgado, Juan Pablo Cabrera Cousiño, Dr. Héctor Molina Zapata.

Analysis of Survival Rate in Subtotal Gastrectomy for Gastric Cancer.

Objective: To describe the subtotal gastrectomy caused by gastric cancer, which were operated during 10 years at the CCRH, and analyse the survival rate. **Material and methods:** We studied 54 patients who were operated consecutively, but excluding the 2 GIST. The 100 percent of the patients were checked during their recovery process. The survival rate was analyse by the Kaplan-Meier's method and checked for other to 5 years. To compare the survival curve, we used the Log Rank Test (Mantel-Cox) or the Breslow Test. We consider significant all the statistics $p < 0.05$ (C.I. 95%). **Results:** Men 25, women 27; average age 60,85 years old; 39 advanced cancer, 13 early cancer, mortality at surgery 3,8%. Global survival of 5 years was 48,3%; without serous invasion 70,0%, with invasion 32,2% ($p=0,036$); positive lymphovascular invasion 30,6%, negative 71,6% ($p=0,003$); stage I 72,2%, II 53,6%, III 40,6% and IV 25,0%, I v/s IV $p=0,041$, with post-surgery complications 26,8%, without post-surgery complications 56,0% ($p=0,017$). **Conclusions:** The serous invasion, the positive lymphovascular invasion, the advanced cancer, and post-surgery complications are associated to

a decrease in the survival rate.

Key words: Gastrectomy, Stomach neoplasms, Survival rate.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una patología prevalente en Chile, constituyendo una de las principales causas de muerte, la primera en hombres y tercera en mujeres en muertes por tumores al año 1995¹⁻². Es la causa más importante de mortalidad por tumores malignos en Chile. Su tasa anual se ha mantenido en los últimos años cercana a 20 x 100.000 habitantes, y es responsable de cerca de 3.000 fallecidos por año. Por lo tanto, representa un serio problema de salud pública. El único tratamiento que puede lograr curación y supervivencia prolongada es, hasta ahora, la resección oncológica³. Sin embargo, este procedimiento tiene riesgos, complicaciones y mortalidad operatoria, y la resecabilidad del tumor es variable de un centro a otro y de acuerdo al estadio de la enfermedad⁴. Cuando el cáncer está localizado en el estómago y la invasión es mínima, la cirugía curativa es posible en más del 90% de los casos⁵. Sin embargo, la detección del cáncer gástrico en etapas tempranas es poco frecuente.

En los dos últimos decenios, la incidencia del cáncer del cardias y de la unión cardioesofágica ha manifestado un crecimiento rápido, alarmante,

especialmente en pacientes de menos de 40 años de edad⁶. El pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago depende de la extensión del tumor e incluye tanto el compromiso de nódulos como la extensión directa del tumor más allá de la pared gástrica⁷. El grado de diferenciación celular también puede suministrar cierta información del pronóstico⁸. El cáncer del estómago distal localizado, se cura en más del 50% de los pacientes. No obstante, actualmente la enfermedad en etapa inicial sólo representa del 10% al 20% de todos los casos diagnosticados en los Estados Unidos. Los demás pacientes padecen de enfermedad metastásica en sitios regionales o distantes. La tasa de supervivencia general a 5 años de estos pacientes, oscila entre aproximadamente ningún caso de supervivencia en pacientes con cáncer del estómago diseminado y aproximadamente 50% de supervivencia en pacientes con cáncer del estómago distal localizado, limitado a una enfermedad regional resecable. Aún con enfermedad localizada visible, la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer del estómago proximal sólo alcanza 10% a 15%. Aunque el tratamiento de pacientes con cáncer del estómago diseminado podría dar como resultado la paliación de los síntomas y cierta prolongación de la supervivencia, remisiones prolongadas son inusuales⁷. La cirugía radical representa la forma estándar de terapia con finalidades curativas. La quimioterapia o la radioterapia, como modalidades adyuvantes únicas, no han repercutido significativamente en los patrones generales de supervivencia⁵.

La resección quirúrgica, incluida la linfadenectomía regional, es el tratamiento preferido para pacientes con cáncer del estómago en etapa I y II⁹. Si la lesión no afecta la unión cardiesofágica y no compromete al estómago difusamente, el procedimiento que se prefiere es la gastrectomía subtotal, debido a que

se ha demostrado que ofrece una supervivencia equivalente a la gastrectomía total y se le relaciona con una disminución en la morbilidad¹⁰. Hasta un 15% de pacientes seleccionados en etapa III pueden curarse con cirugía solamente, particularmente si el compromiso de los ganglios linfáticos es mínimo (<7 ganglios). En los pacientes en etapa IV, la cirugía es sólo de carácter paliativo. La quimioterapia postoperatoria, con o sin radioterapia intra o postoperatoria, está aún en etapas de evaluación¹¹. La gastrectomía subtotal está indicada en los cánceres incipientes ubicados en el tercio medio y superior del estómago, en las cuales se debe realizar una omentectomía mayor y menor, y linfadenectomía D1-D2. En los casos de cáncer gástrico avanzado, está indicada en caso de tumor ubicado en el tercio inferior del estómago, con omentectomía mayor y menor y resección D1-D2-D3, lo que se denomina gastrectomía subtotal ampliada.

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que fueron sometidos a gastrectomía subtotal en 10 años en el Servicio de Cirugía del Hospital Regional de Concepción, y analizar su sobrevida global, así como correlacionarla con parámetros demográficos, histopatológicos, infiltración de órganos vecinos, estadio preoperatorio, estadio evolutivo de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), reconstitución de tránsito post-gastrectomía subtotal y complicaciones postoperatorias.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron 54 pacientes sometidos a gastrectomía subtotal por cáncer gástrico del tercio medio y distal, intervenidos consecutivamente durante el período comprendido entre el 1 de Enero del año 1996 y el 31 de Diciembre del año 2005 en el Servicio de Cirugía del Hospital Clínico Regional de Concepción (HCRC). Se incluyeron en el estudio a los pacientes con cáncer gástrico tipo histológico adenocarcinoma, excluyéndose a 2 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). La información se obtuvo a partir de fichas clínicas de Archivo del HCRC. El seguimiento de los pacientes fue efectuado a través de los controles en policlínico, y la fecha de defunción, fue proporcionada por la oficina de Registro Civil, realizándose un seguimiento al 100% ellos. Consideramos mortalidad operatoria a los fallecidos hasta 30 días después de la cirugía. Sin embargo, si el paciente permanecía hospitalizado después de 30 días y fallecía con posterioridad sin irse de alta, también se consideró como mortalidad operatoria. En cuanto a la sobrevida, fue analizada a través del método Kaplan-Meier y evaluada a 5 años plazo, correlacionándola con sexo, edad, tamaño tumoral, profundidad de infiltración tumoral, clasificación de Lauren, diferenciación celular, permeación linfovascular, metástasis ganglionar, infiltración de órganos vecinos, estadio preoperatorio, estadio evolutivo según la AJCC, reconstitución de tránsito post-gastrectomía subtotal, y complicaciones postoperatorias. Para la evaluación del tamaño tumoral, se consideró el diámetro mayor de la pieza macroscópica expresada en cm. Definimos como infiltración de órganos vecinos, la presencia de células neoplásicas en hígado, páncreas, duodeno proximal, yeyuno, colon o peritoneo al examen histopatológico. Para comparar curvas de sobrevida se utilizó Test de Log Rank (Mantel-Cox) o Test de Breslow, según corresponda. Consideramos estadísticamente

significativo un valor $p < 0.05$ (Intervalo de Confianza de 95%).

Como herramienta de registro de datos, se utilizó el programa *Microsoft Excel 2003 Pro*, y para análisis estadístico el programa *SPSS v.13.0 for Windows*.

RESULTADOS

De los 52 pacientes estudiados, se registraron 25 (48,1%) hombres y 27 (51,9%) mujeres, cuya edad promedio fue de 60,85 años (DS= $\pm 13,9$), con una edad mínima de 27 años y una máxima de 83 años. En cuanto a la localización del tumor, en un 90,4% se encontraba en el tercio distal, y en un 9,6%, en el tercio medio. El tamaño promedio del tumor fue de 5,8 cm (DS= $\pm 2,8$). La profundidad de infiltración de la pared gástrica predominó la invasión de la serosa, con un 28,8%, seguido de la capa muscular propia con un 21,1%. En cuanto a la clasificación de Lauren, hubo 25 (48,1%) pacientes en que el tumor fue de tipo intestinal, mientras que en 27 (51,9%) de tipo difuso. De acuerdo a la clasificación de Broders, predominó el subtipo moderadamente diferenciado con un 28,8%, seguido del subtipo poco diferenciado con un 26,9%. En referencia al aspecto macroscópico, prevaleció Borrmann III, con un 59%, mientras que Borrmann II un 31%. En 29 pacientes hubo permeación linfovascular positiva, lo que corresponde a un 55,8% del total. En 10 (19,2%) pacientes no hubo compromiso ganglionar. En 15 (9,6%) pacientes se presentó infiltración a órganos vecinos, de los cuales predominó el duodeno en 5 pacientes, seguido de peritoneo en 2 pacientes. Del total de pacientes estudiados, 39 (75%) fueron catalogados como cáncer avanzado, mientras que 13 (25%) como cáncer incipiente. De acuerdo al estadio evolutivo de la AJCC, 14 (26,9%) pacientes presentaron estadio IIIA, mientras que le sigue el estadio IA con 12 (23%) pacientes. Referente a la reconstitución de tránsito luego de la gastrectomía

subtotal, en 23 (53,8%) pacientes se realizó anastomosis con asa en Y de Roux, mientras que en 24 (46,2%) de tipo Billroth II. Sólo en 2 (3,8%) pacientes se realizó terapia adyuvante con radioquimioterapia postoperatoria. En 14 pacientes hubo complicaciones postoperatorias, que corresponde al 27% (Tabla 1). El tiempo de hospitalización postoperatoria tuvo un promedio de 11 días (DS= ±4.91), con un rango de 6-71 días. Hubo mortalidad operatoria en 2 (3,8%) pacientes, los cuales tuvieron complicaciones postoperatorias con estadía en UCI. Uno de ellos, un paciente, sexo masculino, de 76 años, con cáncer gástrico avanzado Borrmann III y estadio II, que evolucionó con dehiscencia del muñón duodenal, peritonitis biliar y shock séptico, falleció al día 10 postoperado; el otro paciente, sexo femenino, de 69 años, con cáncer gástrico avanzado Borrmann III y estadio IIIB, falleció el día 32 debido a pancreatitis aguda.

Tabla 1. Complicaciones postoperatorias en gastrectomía subtotal por cancer gástrico.

Complicación postoperatoria	N	%
Hernia incisional	1	7.1
Absceso subfrénico	1	7.1
Dehiscencia anastomosis	3	21.6
TEP	1	7.1
TACxFA	1	7.1
Atelectasia pulmonar	1	7.1
Neumonitis	1	7.1
Peritonitis aguda	2	14.3
Infección herida operatoria	2	14.3
Bronquitis aguda	1	7.1
TOTAL	14	100

En cuanto a sobrevida, la sobrevida global (Figura 1) es de 48.3% a 5 años plazo.

La sobrevida a 5 años plazo según sexo, femenino 66.1% y masculino 29.7%, y al comparar las curvas

resultó ser NS ($p=0,097$); según edad, ≥ 60 años 50.0% y <60 años 47.3% (NS); según tamaño tumoral, ≥ 5 cm. 37.5% y <5 cm. 69.3% (NS); según profundidad de infiltración tumoral, si no compromete la serosa 70.0%, y si la compromete o infiltra más allá 32.2% ($p=0,036$); según Lauren, intestinal 51.6% y difuso 46.6% (NS); según grado de diferenciación celular, bien diferenciado 53.3%, moderadamente diferenciado 58.3%, poco diferenciado 18.2% e indiferenciado 57.1%, y al comparar las diferentes curvas resultaron ser NS; según permeación linfovascular, positivo 30.6% y negativo 71.6% ($p=0,003$); según metástasis ganglionar, positiva 42.4% y negativa 76.2% NS ($p=0,076$); según infiltración de órganos vecinos, positiva 33.3% y negativa 55.6% (NS); según estadio preoperatorio, incipiente 76.9% y avanzado 39.1%, resultó ser NS ($p=0,061$); según estadio evolutivo de la AJCC (Figura 2), estadio I 72.2%, estadio II 53.6%, estadio III 40.6% y estadio IV 25.0%, y al comparar las curvas de estadio I con IV resultó ser estadísticamente significativo ($p=0,041$); según tipo de reconstitución de tránsito post-gastrectomía subtotal, Billroth II 42.1% e Y de Roux 54.5% (NS); según complicaciones postoperatorias (Figura 3), presente 26.8% y ausente 56.0% ($p=0,017$).

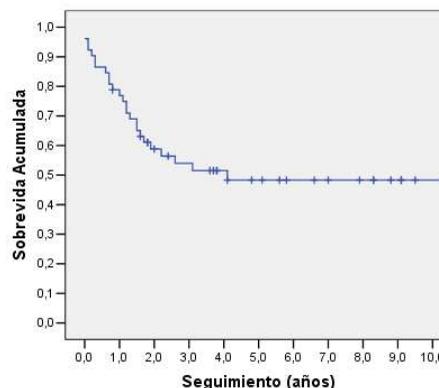


Figura 1. Sobrevida global en gastrectomía subtotal por cáncer gástrico.

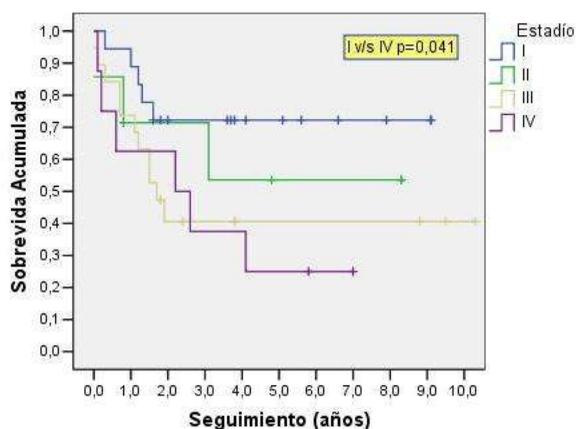


Figura 2. Sobrevida según estadio evolutivo de la AJCC.

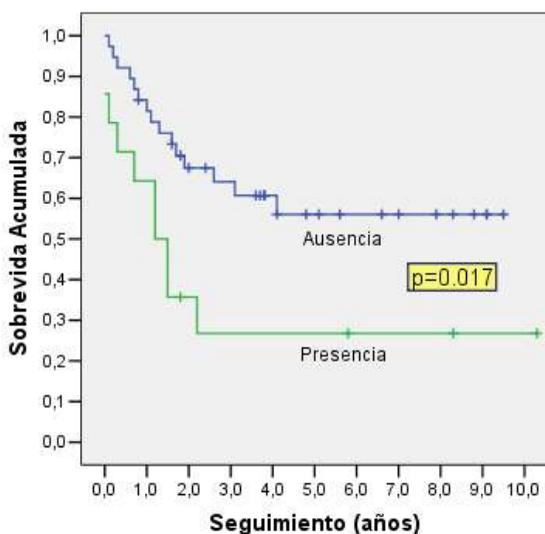


Figura 3. Sobrevida según complicaciones postoperatorias.

Conclusiones

La gastrectomía subtotal por cáncer gástrico se realiza con mayor frecuencia en el sexo femenino, así como en pacientes de la sexta década de la vida. Está indicada en tumores ubicados en el tercio medio y, principalmente, en el tercio distal. La sobrevida de los pacientes que han sido sometidos

a gastrectomía subtotal por cáncer gástrico arrojó resultados que concuerdan con lo publicado en la literatura, que muestran una sobrevida promedio de 43% a 51% a 5 años plazo¹²⁻¹³. Al comparar la sobrevida del sexo masculino y femenino, se puede apreciar que los hombres poseen peor pronóstico que las mujeres, lo cual también coincide con lo publicado por diversos autores. Sin embargo, cabe destacar que aunque existe una diferencia en cuanto a porcentajes de 66,1% v/s 29,7% a favor de las mujeres, ésta no alcanza a ser estadísticamente significativa.

En cuanto a la edad, no existen mayores diferencias entre los pacientes menores de 60 años y mayores de 60 años en cuanto a sobrevida, lo cual creemos que es debido a otros factores propios del tumor que pueden explicar este resultado.

El tamaño tumoral tampoco arrojó diferencias significativas en cuanto a si el tumor es mayor o menor de 5 cm. Esto difiere con la literatura, que señala que el tamaño tumoral refleja las posibilidades de infiltración en profundidad en la pared gástrica, por lo tanto, hay una relación indirecta entre el tamaño tumoral y la sobrevida, la que alcanza al 70% a 5 años en tumores de menos de 2 cms. de diámetro. El pronóstico del cáncer gástrico se encuentra determinado por la profundidad de la infiltración tumoral, que en el caso de nuestra revisión, mostró diferencias significativas en cuanto a la sobrevida de tumores que comprometen la serosa o extraserosa, los cuales poseen peor pronóstico. Según la clasificación de Lauren, tampoco arrojó diferencias significativas, lo que se contrapone con lo publicado con diversos autores, que señalan que el tipo intestinal tiene mejor pronóstico que el difuso. Sin embargo, Roukos et al., en su análisis de sobrevida a largo plazo, con énfasis en la clasificación de Lauren, tampoco mostró diferencias en cuanto a la sobrevida de los dos tipos de tumor¹².

Respecto a la diferenciación celular, de acuerdo a la clasificación de Broders, al comparar las curvas de supervivencia, éstas no mostraron diferencias a 5 años. Esto difiere de lo publicado por Adachi et al⁸, que señala que la supervivencia para pacientes con tumores bien diferenciados fue mayor que en los tumores poco diferenciados (76% v/s 67%; $p=0,058$). Por esta razón, señala que la diferenciación celular sería un factor pronóstico de la supervivencia del cáncer gástrico. En nuestra casuística se demostró, que a pesar de tener una supervivencia de 53,3% v/s 18,2% ($p=0,518$), a favor de bien diferenciado, esto no fue estadísticamente significativo, por lo que no podemos asegurar que tenga real importancia en el pronóstico de nuestros pacientes.

Nuestro estudio demostró diferencias altamente significativas en la supervivencia de pacientes con permeación linfovascular positiva, puesto que, si está negativa posee una mayor supervivencia a largo plazo. Esto demuestra que éste parámetro puede aportar en cuanto al pronóstico del cáncer gástrico en forma importante, tal y como señala Dicken et al.¹³

Otro parámetro que aporta información del pronóstico de estos pacientes, es la presencia de metástasis ganglionar. Según la literatura nacional e internacional, éste factor, junto con la profundidad de invasión tumoral en la pared gástrica son los principales factores pronósticos del cáncer gástrico⁷. En el caso de nuestros pacientes, sin embargo, a pesar de tener una supervivencia a 5 años notablemente menor los pacientes con metástasis ganglionar, comparado con los sin metástasis ganglionar (42,4% v/s 76,2%), esta diferencia no fue significativa.

En cuanto al estadio preoperatorio, los resultados de supervivencia no mostraron diferencias significativas entre el cáncer incipiente y avanzado, pese a que la supervivencia es mayor en pacientes con cáncer incipiente que avanzado (76,9% v/s 39,1%). De

acuerdo al estadio evolutivo de la AJCC, mostramos una supervivencia decreciente mientras más avanzado lo es, con una supervivencia en estadio I de un 76,1%, mientras que estadio IV un 25%, lo cual demostró una diferencia significativa entre estos dos estadios. Sin embargo, cabe señalar que de acuerdo a la literatura, en nuestros resultados, la supervivencia del estadio I fue menor (76,1% v/s 85-90%), mientras que en estadio IV, nuestra supervivencia fue mayor que lo publicado (25% v/s 0-5%).

La técnica de elección de reconstitución de tránsito avalada actualmente es el asa en Y de Roux, ya que presenta mejor calidad de vida, principalmente en lo que respecta a reflujo gastroesofágico¹⁴. No obstante, no encontramos literatura que demuestre ser un factor en la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico, así como tampoco en nuestra casuística se demostraron diferencias en la supervivencia entre las dos técnicas utilizadas en nuestro Centro. Quisiéramos destacar, que en aquellos pacientes en que se presentó algún tipo de complicación postoperatoria, tuvieron una supervivencia significativamente menor comparado con aquellos que no presentaron. No podríamos afirmar con certeza si la presencia de complicación postoperatoria constituye un factor predictor pronóstico a largo plazo en pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico, o si estos pacientes poseen alguna condición de base que los lleva a complicarse y, posteriormente, tener menor supervivencia.

Por último señalaremos que la mortalidad operatoria de nuestros pacientes coincide con la de otras series, que publican un 2,3% en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal por cáncer gástrico⁴. El cáncer gástrico sigue siendo un problema mayor de salud pública, proponemos incentivar el diagnóstico precoz y un trabajo multidisciplinario como alternativas reales de enfrentamiento.

RESUMEN

Objetivo: Describir gastrectomías subtotales por cáncer gástrico realizadas durante 10 años en el HCRC, y analizar sobrevida. **Material y método:** Estudiamos 54 pacientes intervenidos consecutivamente, excluyéndose 2 GIST, realizando seguimiento al 100% de ellos. Se analizó sobrevida por método Kaplan-Meier y evaluada a 5 años plazo. Para comparar curvas de sobrevida, utilizamos Test de Log Rank(Mantel-Cox) o Test de Breslow, según corresponda. Consideramos estadísticamente significativo valor $p < 0.05$ (I.C. 95%). **Resultados:** Hombres 25, mujeres 27; edad promedio 60.85 años; 39 cáncer avanzado, 13 incipiente, mortalidad operatoria 3.8%. Sobrevida global 48.3%; sin compromiso serosa 70.0%, comprometida 32.2% ($p=0,036$); permeación linfovascular positiva 30.6%, negativa 71.6% ($p=0,003$); estadio I 72.2%, II 53.6%, III 40.6% y IV 25.0%, I v/s IV $p=0,041$; complicaciones postoperatorias presente 26.8%, ausente 56.0% ($p=0,017$). **Conclusiones:** El compromiso de serosa, permeación linfovascular positiva, estadio avanzado y complicaciones postoperatorias, se asocian a disminución de la sobrevida. **Palabras clave:** Gastrectomía, Cáncer gástrico, Sobrevida.

REFERENCIAS

1. Serra I, Báez S, Serra J et al. Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo. Rev. Chil. Cir. 1997; 49: 54-63.
2. Alvarez R, Zúñiga C, Seguel E et al. Gastrectomía total paliativa. Rev. Chil. Cir. 2002; 54: 143-47.
3. Csendes A. Estado actual del tratamiento de cáncer gástrico. Rol de la linfadenectomía. Cuad. Cir. 1994; 8: 82-91.
4. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I et al. Resecabilidad y mortalidad operatoria de la gastrectomía subtotal y total en pacientes con cáncer gástrico avanzado, entre 1969 y 2004. Rev. Méd. Chile. Vol. 134. No. 4. Santiago. Apr. 2006
5. Singh J., Williamson S. K., Malani A et al. . N. Engl. J. Med. 2006; 355:1386-1388, Sep 28, 2006.
6. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA: Journal of the American Medical Association 265(10): 1287-1289, 1991.
7. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. Annals of Surgery 228(4): 449-461, 1998.
8. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. Cancer 89(7): 1418-1424, 2000.
9. Surgery for gastric cancer: the American view. Seminars in Oncology 23(3): 352-359, 1996
10. Subtotal versus total gastrectomy for gastric I cancer: five-year survival rates in multicenter randomized Italian trial. Annals of Surgery 230(2): 170-178, 1999.
11. Macdonald J. S. . N. Engl. J. Med. 2006; 355:76-77, Jul. 6, 2006.
12. Roukos D, Schmidt-Mathiesen A and Encke A. Adenocarcinoma of the gastric antrum: does D2 total gastrectomy with splenectomy improve prognosis compared to D1 subtotal gastrectomy? A long-term survival analysis with emphasis on Lauren classification. Surg Oncol, January 1, 1995; 4(6): 323-32.
13. Dicken B, Graham K, Hamilton S. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: An application of Gene-Expression and Tissue Array Techniques. Ann Surg, January 1, 2006; 243(1): 64-73.

14.Montesani C, D'Amato A, Santilla S et al. Billroth I versus Billroth II versus Roux-en-Y after subtotal gastrectomy. Prospective [correction of prespective] randomized study. Hepatogastroenterology, September 1, 2002; 49(47): 1469-73.

15.Gockel I, Pietzka S, Gonner U et al. Subtotal or total gastrectomy for gastric cancer: impact of the

surgical procedure on morbidity and prognosis--analysis of a 10-year experience. Langenbecks Arch Surg, April 1, 2005; 390(2): 148-55.

16.De Manzoni G, Verlato G, Roviello F et al. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. Italian Research Group for Gastric Cancer. Gastric Cancer, Jan. 2003; 6: 237-42.