

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER GASTRICO  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL  
DE LA CIUDAD DE PUNTA ARENAS**

**MAIRA MARTINICH SEGUICH**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER  
EN SALUD PÚBLICA**

**Profesores Guías: Dr. Dante Cáceres.  
Sr. Waldo Aranda.**

**Santiago, Septiembre, 2007**

## *Agradecimientos*

*Deseo agradecer en especial a los doctores Stanko Karelovic y Guillermo Watkins por su asesoría y generosa enseñanza.*

*Al Sr. Carlos Ortega, Magíster en Bioestadística, por su apoyo, ayuda e inagotable paciencia.*

## INDICE

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	
<b>Capítulo I</b>	
▪ Introducción	<b>1</b>
<b>Capítulo II:</b>	
▪ Marco Teórico	<b>5</b>
<b>Capítulo III:</b>	
▪ Objetivo General	<b>26</b>
▪ Objetivos Específicos	<b>26</b>
<b>Capítulo IV:</b>	
▪ Hipótesis.	<b>28</b>
<b>Capítulo V:</b>	
▪ Metodología	<b>30</b>
○ Tipo de Estudio	<b>30</b>
○ Universo del Estudio	<b>30</b>
○ Unidad de análisis	<b>30</b>
○ Recolección de la información	<b>31</b>
○ Operacionalización de las variables	<b>32</b>
○ Procesamiento y análisis de datos	<b>34</b>
○ Aspectos éticos	<b>35</b>
○ Actividades principales de trabajo en terreno	<b>35</b>
<b>Capítulo VI:</b>	
▪ Resultados	<b>38</b>

<b>Capítulo VII:</b>	
▪ Discusión	<b>76</b>
<b>Capítulo VIII:</b>	
▪ Conclusión	<b>83</b>
<b>Capítulo IX:</b>	
▪ Bibliografía	<b>86</b>
<b>Anexo</b>	
▪ Anexo 1 Formulario de recolección de la información.	<b>92</b>
▪ Anexo 2 Relación de variables independientes	<b>95</b>
▪ Anexo 3 Evaluación de riesgo.	<b>100</b>

## RESUMEN

El cáncer gástrico es una enfermedad de alta prevalencia en Chile y su diagnóstico se realiza frecuentemente en etapas avanzadas de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue analizar las características de presentación y el pronóstico de pacientes con cáncer gástrico en el periodo 1995-1999 que fueron atendidos en el Hospital Regional de Punta Arenas, mediante un estudio retrospectivo de sobrevida. En el quinquenio se confirmaron 96 casos; 77.1% fueron hombres y 22.9% mujeres, con promedio de edad de 66 y 67 años en hombres y mujeres respectivamente. La baja de peso y la epigastralgia fueron la causa mas frecuente de consulta. El 88.5% fueron avanzados, 6.3% intermedios y 5.2% incipientes; observándose lesiones Borrmann IV en el 56.3%. El tumor se localizó en dos tercios o más del estómago en el 35.4% de los pacientes. El 59.4% de los casos con histología, fueron de tipo intestinal (Lauren) y 27.1% de tipo difuso. El 95.8% pudo ser etapificado según TNM: 8.3% etapa I; 4.2% II; 8.3% III; 75% IV.

La sobrevida global a 5 años fue de 13.5%. Esta sobrevida fue de sólo 7% cuando existía infiltración de la serosa, 33% en cánceres intermedios y de un 100% en cánceres incipientes. Los pacientes que no tenían metástasis ganglionares alcanzaron una sobrevida de 65% a 5 años. En cambio, aquellos pacientes que tenían metástasis linfonodales alcanzaron una sobrevida de sólo 7%. Ningún paciente con metástasis a distancia sobrevivió 5 años y el 33% de aquellos que no tenían metástasis sobrevivió 5 años. En etapa I de la enfermedad la sobrevida fue 87.5%; 50% en etapa II; 37.5% en etapa III y 1.4% en etapa IV. Los de tercio inferior y medio tuvieron mejor sobrevida (24%) que los de tercio superior (10%) y dos tercios o más (3%). Los con histología intestinal hubo un 19% vivos a 5 años y de los difusos un 4%. Mejor sobrevida tuvieron aquellos con cirugía curativa (48%), los con cirugía paliativa 18 meses fue el tiempo máximo de sobrevida y 12 meses para los laparotomizados. No hubo diferencias respecto a tipo de gastrectomía. En el análisis multivariado confirmaron la localización del tumor (2/3 o más) y el no acceso a cirugía curativa como predictores de mayor riesgo de muerte por cáncer gástrico.

# **CAPITULO I INTRODUCCIÓN**

## ***Introducción***

Con el aumento de la expectativa de vida en el mundo, los cambios en los estilos de vida y el control de las enfermedades infecciosas, ha cambiado también el enfoque epidemiológico, surgiendo en las últimas décadas la preocupación por hacer frente a los nuevos desafíos presentados en salud, principalmente por las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto. Dentro de este grupo encontramos a los tumores malignos como una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad de la población.

La aparición de esta enfermedad está fuertemente asociada al envejecimiento poblacional, de esta manera, van adquiriendo mayor relevancia en la medida en que los países avanzan en la transición demográfica.

Las enfermedades neoplásicas debido a su alta letalidad y frecuencia son de gran trascendencia a nivel mundial (1). En Chile el 23.6% de las defunciones son producidas por enfermedades neoplásicas, las que en conjunto ocupan el segundo lugar como causa de muerte en el país. La tendencia de la tasa de mortalidad por tumores malignos ha sido ascendente en las últimas décadas, situación que contrasta con la tendencia declinante de las otras grandes causas de defunción en el país, como ocurre con las muertes de origen circulatorio o traumática. En 1990 la tasa de mortalidad por tumores malignos fue de 108.1 por 100.000 habitantes, tasa que ascendió a 120.1 en el año 2000. Durante el 2002 se produjeron en Chile 19.146 defunciones por tumores de diferentes localizaciones, lo que representa una tasa de 122.8 por cada 100.000 habitantes, siendo el riesgo de morir por cáncer más elevado para el sexo masculino (2).

En nuestro país se destaca la gran frecuencia de tumores digestivos los cuales representan el 39% del total de fallecimientos por causa oncológica. Dentro de este grupo, el cáncer gástrico representa la primera causa de muerte por tumores malignos en el sexo masculino y la segunda causa en el sexo femenino (2), habiéndose estabilizado su tasa de

mortalidad cruda desde la década de los 80 fluctuando entre 19 y 20 por 100.000 habitantes (3). El cáncer gástrico representa el 16.4% de todas las muertes por tumores malignos con 3.139 defunciones anuales en 2002, y el 3.9% del total que ocurre en el país, ocupando así la séptima causa de muerte específica (2).

En el año 2002 el riesgo de muerte por cáncer gástrico alcanza a 20 muertes anuales por cada 100.000 habitantes, oscilando en las regiones entre 11 y 29 (2).

En la XII Región se presenta una tasa de mortalidad por cáncer gástrico de 18.1 \* 100.000 habitantes, inferior al promedio nacional, correspondiente a 20.1 <sup>0</sup>/1000. Durante la década del 90, la tasa más alta de mortalidad en la región para este cáncer se registró en el año 1996, (24.9 por 100.000 hab.), posteriormente disminuyó en un 27% en el 2002, es decir de 24.9 a 18.1, respectivamente, esto significó 29 muertes en el 2002, las que representan el 12.4% del total de defunciones oncológicas, ubicándose como la primera causa de mortalidad por tumores malignos en el sexo masculino (2).

Como se aprecia en las estadísticas, el cáncer gástrico en la Región Magallánica alcanza una magnitud importante para ser considerado como un problema de Salud Pública, tomando en cuenta que es una enfermedad catastrófica dado su impacto económico, social, emocional y familiar.

El pronóstico de la enfermedad no es azaroso sino que responde a un número importante de variables. Dentro de las más relevantes esta la localización y el tipo histológico del tumor, la etapa clínica en el momento del diagnóstico y el tratamiento recibido.

En estudios de sobrevida realizados en Chile para pacientes con cáncer gástrico, se encuentran que el 90% de los casos se diagnostican en etapa avanzada, con una sobrevida cercana al 20%, y no más del 4% a 5 años cuando compromete órganos vecinos y distantes (4).

Dada la importancia de la mortalidad por cáncer gástrico encontrada en la XII Región y no habiéndose publicado ninguna investigación de análisis de sobrevida desde el año



1974, es necesario conocer los factores pronósticos que tienen mayor impacto en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes con cáncer gástrico, a fin de planear y comparar en el futuro el efecto de nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento que se introduzcan para esta afección.

Considerando los antecedentes aludidos, sumado al hecho que el pronóstico del cáncer gástrico mejora sustancialmente si el tratamiento es adecuado, efectivo y precoz, se propone realizar el presente trabajo que tiene como propósito aportar información descriptiva de las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico, que han sido atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional "Lautaro Navarro" de la ciudad de Punta Arenas, y poder evaluar los resultados obtenidos en su sobrevida considerando aquellas variables que tienen más relevancia en la presentación y evolución de la patología.

## **CAPITULO II MARCO TEORICO**

## ***Marco Teórico***

El cáncer representa actualmente uno de los mayores problemas de la salud pública a nivel mundial, pues constituye en conjunto con las enfermedades cardiovasculares y los traumas, la causa más frecuente de muerte en la población. Los factores que se asocian son: aumento en la expectativa de vida, control de enfermedades transmisibles, cambios culturales y ambientales, hábitos dietéticos y factores hereditarios. Esta enfermedad es actualmente la causa del 12 % del total de defunciones en todo el mundo, con un riesgo de muerte que alcanza a 92 y 138 muertes anuales por cada 100.000 habitantes, para el sexo femenino y masculino respectivamente. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2005), más de 11 millones de personas son diagnosticadas de cáncer cada año y se estima que habrá 16 millones de nuevos casos cada año hacia el 2.020; se producen más de siete millones de muertes anuales por cáncer en el mundo, constituyendo la causa de una de cada diez muertes anuales producidas y la segunda causa de muerte mundial (1).

El cáncer constituye un problema especialmente relevante en los países económicamente desarrollados. En ellos se ha logrado controlar otras causas de muerte, y una gran proporción de la población tiene una edad superior a 65 años, grupo de edad en el que se presenta el máximo riesgo de cáncer (5).

En los países en vías de desarrollo, las cifras oficiales de mortalidad por cáncer son una fracción de las registradas en países desarrollados. El hecho deriva de la combinación de menores riesgos reales, poblaciones demográficamente jóvenes y defectos en los diagnósticos y registros de los casos y muertes por cáncer (6).

En el mundo las principales localizaciones que producen defunción en hombres son pulmón (22.3% de los tumores malignos), estómago (11.8%), hígado (11%), colorrectal (7.3%), esófago (6.9%) y próstata (5.8%), mientras en las mujeres destacan mama (14%), pulmón (11.3%), cuello uterino (9.3%), estómago (8.7%) y colorrectal (8.6%) (7).

En cambio en Chile, las principales causas de muerte por cáncer en el hombre, son de estómago ( $27 \text{ }^0/_{0000}$ ), pulmón ( $17.5 \text{ }^0/_{0000}$ ), próstata ( $17.4 \text{ }^0/_{0000}$ ), vesícula biliar ( $6.2 \text{ }^0/_{0000}$ ), esófago ( $6 \text{ }^0/_{0000}$ ) y colon ( $5.2 \text{ }^0/_{0000}$ ). (1), mientras en la mujer se destacan el de vesícula biliar ( $17.8 \text{ }^0/_{0000}$ ), estómago ( $13.4 \text{ }^0/_{0000}$ ), mama ( $13.3 \text{ }^0/_{0000}$ ), cuello uterino ( $8.0 \text{ }^0/_{0000}$ ) y pulmón ( $8.9 \text{ }^0/_{0000}$ ) (2).

Como se aprecia, el cáncer gástrico es una de las localizaciones más frecuentes y aunque ha disminuido en la mayoría de los países incluido Chile, al prolongarse la vida media de la población, este tumor sigue teniendo importancia como causa de muerte y se ha estimado que produce 700.000 muertes anuales en el mundo (7).

La distribución geográfica del cáncer gástrico es muy variable. Japón, Costa Rica y Chile se sitúan dentro de los países de alta incidencia, mientras Estados Unidos y Canadá muestran las cifras más bajas (3).

El cáncer gástrico representa la primera causa de muerte por tumores malignos en Chile, determinando 3.139 muertes y una tasa de 20.1 por cien mil habitantes en el año 2.002, ocupando la séptima causa de muerte específica con un 3.9%(2).

La evolución en el tiempo de este cáncer muestra, según tasas crudas y ajustadas por edad, una clara tendencia hacia la disminución. Desde la década de los 70 hasta mediados de los 80 ha presentado un continuo decrecimiento, pero desde entonces hasta la fecha, las curvas muestran patrones de estabilización en la tasa de mortalidad (3). Según estudio de Ferreccio y col., entre 1982 y 1991 las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de estómago presentan una disminución del 16% (de 21.5 a 18.1 por 100.000 habitantes respectivamente) (8). Sin embargo, según las estadísticas del Ministerio de Salud en el periodo 1992 y 2002, las tasas crudas de mortalidad se han mantenido relativamente estables, registrándose un leve aumento del 3% (2).

Durante el año 1993 la proporción de muertes por cáncer gástrico en el total de muertes oncológicas fue de 18.2% (3), en cambio durante el año 2002 corresponde al 16.4% (2).

El cáncer gástrico es una patología que afecta con mayor frecuencia al sexo masculino. Durante el 2002, en el sexo masculino, el cáncer gástrico mantiene el primer lugar con 2.086 muertes y un 22% del total de muertes oncológicas, seguido del cáncer pulmonar. En cambio en el sexo femenino el primer lugar lo mantiene el cáncer de la vesícula biliar, por encima del gástrico que causa el deceso de 1.053 mujeres y un 11% de muertes oncológicas, siendo la relación hombre : mujer de 2 : 1. El sexo masculino ha presentado durante décadas mayores tasas de mortalidad, alcanzando en 1999 la cifra más alta de la década del noventa ( $27.1 * 100.000$  habitantes). En cambio, el sexo femenino siempre ha presentado tasas inferiores, siendo la más alta de  $14.2 * 100.000$  habitantes en el año 1990 (2).

Estudios nacionales como el de Ferrecio y col., muestra que existe una marcada diferencia en los riesgos por sexo, que se mantiene a lo largo del periodo 1982-1991, siendo casi dos veces mayor en los hombres que en las mujeres, diferencia que aumenta a 2.4 veces al ajustarse por edad. Además se señala que los riesgos de ambos sexos son iguales hasta los 40 años, edad en la cual los riesgos de los hombres son mayores que los de las mujeres, acrecentándose esta diferencia a medida que aumenta la edad (8).

El cáncer gástrico se relaciona con el envejecimiento de la población, al aumentar la expectativa de vida aumenta la proporción de casos de cáncer. Para el año 2001, los grupos de edad más afectados fueron entre los 65-79 años (9). Serra y col., al analizar lo ocurrido con este cáncer en Chile, según sexo y grupo etario, reportan que entre 1975 y 1995 hubo un aumento del número de fallecimientos en los hombres, en el grupo de 75 y más años, en contraste con la disminución observada en los otros grupos. En cambio, en el sexo femenino durante el mismo periodo estudiado, se observó un leve aumento en pacientes menores de

40 años (3). Por su parte Csendes y col., también reporta un aumento significativo de la cantidad de mujeres bajo los 40 años y sobre los 70, y una menor proporción entre los 41 y 71 años durante el periodo 1988-1990 (10).

En Valdivia, en un estudio realizado por Venturelli y col., en el periodo 1994-2000, se compararon los resultados obtenidos con publicaciones previas sobre el tema, principalmente con dos estudios de Csendes del año 1975 y 1983 y se constató que la edad promedio de los pacientes con cáncer gástrico subió de 57 a 63 años (11).

En relación a la distribución geográfica, en Chile en el año 2002 las mayores tasas de mortalidad por cáncer gástrico se encuentran en la séptima, octava, novena y décima región y las más bajas en la primera y segunda región, con un rango que va entre 29.5 en la novena y 10.9 por cien mil habitantes en la primera región (2).

La distribución por Servicios de Salud tampoco es uniforme y se observa que para el año 2002, 15 servicios del país están sobre el promedio nacional, siendo Araucanía Norte el que posee una mayor tasa de mortalidad (  $29.5 * 100$  mil habitantes) (2).

En relación a la ubicación del tumor, el cáncer gástrico no surge en todas las localizaciones del estómago con la misma frecuencia, asentando fundamentalmente en el antro y cuerpo gástrico en las lesiones incipientes (12) y en el tercio superior en las lesiones avanzadas (13,14,15,16). También es más frecuente su localización en la curvatura menor que en la curvatura mayor (17). En Chile, en los últimos años ha ido aumentando progresivamente la localización en el tercio superior, en la década de los 60 correspondía alrededor de un 27%, pero ya a los inicios de la década de los 90 representa el 42-46% en las distintas series (10,17). Este cambio de la localización ocurrió principalmente en el cáncer avanzado, con un incremento significativo en el tercio superior y disminución de los dos tercios distales (10).

Existen distintas clasificaciones para el cáncer gástrico, ya sea de acuerdo a la profundidad de infiltración tumoral, presentación macroscópica, tipo histológico o según grado de diferenciación celular, los cuales persiguen predecir el pronóstico de este cáncer.

Según la profundidad de la infiltración tumoral, el cáncer *incipiente* corresponde a una infiltración tumoral de la mucosa o, la mucosa y submucosa, independiente del tamaño de la lesión o de la presencia de metástasis ganglionares; *intermedio* o muscular que corresponde a una infiltración tumoral hasta la capa muscular propia, sin compromiso de la subserosa o serosa, y *avanzado* cuando el carcinoma sobrepasa la serosa y pasa a ser extraseroso (4). En las series de Venturelli y col., 2.001 y Valenzuela y col., 2.004, alrededor del 10%-14% el diagnóstico de cáncer gástrico se realiza en etapa incipiente, al igual que en otros centros nacionales (11,18,19) ; a diferencia de las series japonesas en que el diagnóstico en etapas incipientes supera al 50% (20).

Los tumores gástricos incipientes han sido clasificados por la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva en *tipo I o protruído*, *tipo II o superficial* y *tipo III o excavado*. La lesión tipo II se ha subdividido en elevada (II a), plana (II b) y deprimida (II c), pudiendo también establecerse formas mixtas (coexistencia de dos formas básicas). La lesión predominante se encuentra en el tipo II c con un 38.99% y en las formas mixtas con 43.7%, siendo preferentemente II c + III (20).

Borrmann por otra parte, definió 5 formas macroscópicas para el cáncer gástrico avanzado: *polipoidea (tipo I)*; *ulcerada de bordes solevantados (tipo II)*; *ulcerada de bordes infiltrativos (tipo III)*; *infiltrativa difusa (tipo IV)* e *inclasificable (tipo V)* (5). En Chile las formas más frecuentes de presentación macroscópica del cáncer gástrico avanzado son las Borrmann III con un frecuencia de 41.2% y seguida por la tipo IV con un 26.7% (10).

También existen clasificaciones histológicas. De acuerdo a Lauren se puede distinguir dos tipos intestinal y difuso, o bien otras clasificaciones hacen referencia al grado de

diferenciación celular (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado e indiferenciado) (21).

Lauren clasifica los adenocarcinomas gástricos en dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anatómo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico *intestinal* que se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas y otro *difuso*, en el cual no existe cohesión celular, de forma que las células aisladas infiltran y aumentan el grosor de la pared del estómago sin formar una masa bien delimitada (21). El primero se caracteriza por tener un patrón de crecimiento expansivo, afectando preferentemente a personas de edad avanzada, con predominio del sexo masculino (relación hombre: mujer de 2:1) y a tumores localizados en el estómago distal (antro); se asocia a lesiones preneoplásicas como la gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio el tipo *difuso* se caracteriza por tener un patrón de crecimiento infiltrativo, es más frecuente en mujeres, en edades jóvenes, principalmente ubicado en el tercio superior del estómago, no hay lesiones preneoplásicas asociadas y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico) (22,23).

En Chile, se aprecia un cambio significativo en los últimos años, con aumento del carcinoma difuso y una disminución del carcinoma intestinal, en cualquiera de las tres etapas evolutivas, incipiente, intermedio o avanzado. Cabe destacar que en los años 90, la variedad difusa sobrepasa a la intestinal en frecuencia en más de un 50% en el cáncer transmural o avanzado (10). En un estudio nacional efectuado por Csendes y col., publicado en 1991, en el cáncer incipiente la variedad intestinal corresponde al 72-75% y difuso 24-28%; en el cáncer intermedio, 61.4% intestinal y 38.6% difuso (23). El aumento de la variedad difusa es paralelo al aumento de la proporción de mujeres con cáncer gástrico menores de 40 años (10).



Albert C. Broders clasifica los adenocarcinomas gástricos sobre la base de diferenciación celular, en *bien diferenciados* (Broders I), *moderadamente diferenciados* (Broders II), *poco diferenciado* (Broders III) e *indiferenciado* (Broders IV). El concepto de *diferenciación* se refiere al grado de *especialización* de las células neoplásicas. Una célula neoplásica indiferenciada, es una célula más primitiva que aquellas del tejido del cual proviene y por ende, con mayor capacidad mitótica. De ahí el concepto de que una célula neoplásica más diferenciada es aquella más parecida en sus funciones a una célula normal del tejido del cual proviene y una célula poco diferenciada es aquella célula menos diferenciada del tejido original y menos especializada. Esta clasificación ha sido bastante cuestionada por el hecho de que pueden coexistir varios grados de diferenciación en la misma lesión (24). El carcinoma tipo diferenciado afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres (7:1) y la gran mayoría de las mujeres afectadas presentan el tipo indiferenciado. Los pacientes de edad avanzada presentan generalmente carcinomas diferenciados, mientras que en pacientes más jóvenes el tipo preponderante es el indiferenciado (25). En los últimos años se ha observado en Chile un aumento del tipo histológico indiferenciado y un descenso significativo del tipo diferenciado (4).

Una de las clasificaciones más utilizadas para definir la extensión de la enfermedad tumoral, es la TNM propuesta por la American Joint Committee (AJC) y la Unión Internacional contra el Cáncer. La letra T identifica el tamaño de la lesión tumoral, la N representa el número y las características de los ganglios comprometidos y la M la situación de las metástasis a distancia. A cada una de las letras se le asigna un número que convencionalmente describe el estado de la lesión, e incluso, puede emplearse una letra minúscula que señala distintas condiciones para cada estado (4).

### Tumor Primario (T)

Tx No ha sido precisado

T0 No hay evidencia del primario

Tis Carcinoma in situ : tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

T1 Invade hasta la submucosa.

T2 Invade hasta la muscular propia o la subserosa

T3 Invade la serosa (peritoneo visceral) sin invadir estructuras adyacentes.

T4 Invade estructuras adyacentes.

### Compromiso linfático regional (N)

Nx Es imposible precisar compromiso linfático.

N0 Sin evidencia de compromiso linfático regional

N1 Metástasis en linfonodos regionales 1 al 6

N2 Metástasis en linfonodos regionales 7 al 15

N3 Metástasis en linfonodos regionales más allá del 15

### Metástasis a distancia (M)

Mx Es imposible precisar metástasis a distancia.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Con metástasis a distancia.

De acuerdo a las consideraciones anteriores se establece el estadio del tumor en la siguiente forma:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Estadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T3	N2	M0
Estadio IV	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N1,N2,N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

El transporte por los vasos linfáticos es la vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas. Las células tumorales penetran en un pequeño vaso linfático, que carece de membrana basal, y son transportadas por la linfa hasta el ganglio linfático regional; allí pueden proliferar e invadir el ganglio constituyendo una metástasis ganglionar linfática. Desde ese ganglio puede seguir el proceso a otros ganglios más distantes. Las metástasis ganglionares se producen habitualmente en el sentido de la corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los ganglios que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente, alejándose (24)

La frecuencia de compromiso ganglionar varía de acuerdo a la profundidad de invasión en la pared. Se aprecia que a medida que el tumor se profundiza en la pared gástrica, aumenta el porcentaje del compromiso ganglionar, lo que está claramente establecido por varios autores nacionales. Entre los cánceres intramucosos, el compromiso ganglionar llega al 6% y entre los submucosos el 12.5% de los pacientes presenta metástasis ganglionar. En cambio, entre los cánceres intermedios hay una proporción significativamente mayor de pacientes con metástasis ganglionares: 45% en N1, 10% en N2 y 1.7% en N3, con un total de 56.7% (23). En los enfermos con cáncer avanzado se observa compromiso metastásico ganglionar en el 75-94%, siendo el compromiso más frecuente de la primera o segunda barrera ganglionar (14,15,26,27).

Es interesante destacar que en la experiencia comunicada por Maruyama en población japonesa, de 3.176 pacientes analizados en el periodo 1971 – 1985, 1.227 eran

portadores de cáncer incipiente (39%) y 1.631 no tenían en la pieza operatoria compromiso linfático (28).

Otra vía de diseminación es la hematológica, que da metástasis a distancia, siendo el hígado el órgano más frecuentemente comprometido (28).

En relación al cuadro clínico, el cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica y en numerosas ocasiones, estos síntomas se presentan sólo en etapas avanzadas de la enfermedad. El cáncer incipiente es asintomático en el 80% de los casos, apareciendo en el 20% restante síntomas de úlcera péptica, náuseas, anorexia o saciedad temprana. Otros síntomas como hemorragia, dolor abdominal no relacionado a cuadro ulceroso o pérdida de peso están presentes en menos del 2% de los casos. En el cáncer avanzado, el dolor abdominal y la baja de peso se observan en el 60% de los pacientes, náuseas o vómitos y anorexia en el 30%, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad temprana en el 20%. Esta presentación ha determinado que la mayoría de los adenocarcinomas gástricos son detectados en etapas avanzadas, correspondiendo a lesiones incipientes aproximadamente el 10% de los casos en nuestro medio (29).

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente endoscópico, que permite además de visualizar la lesión, tomar muestras de biopsias para certificar y documentar el tipo de neoplasia (29). Se ha demostrado que la realización de endoscopía en población sospechosa, priorizando a adultos sintomáticos digestivos de 40 años y más, tiene un mayor rendimiento que realizar estudios masivos, ejemplo de ello es que en Japón desde la década de los 60, se han realizado estudios masivos para detección de cáncer gástrico en personas asintomáticas, con lo cual han logrado elevar la proporción de incipientes desde un 4% a cifras actuales que van entre 40 a 60%, impactando favorablemente en la mortalidad, pero su implementación ha sido de alto costo y bajo rendimiento. En Chile para aumentar el rendimiento de la endoscopía se ha priorizado el estudio en pacientes sintomáticos

digestivos, mayores de 40 años, preferentemente hombres. Esta medida ha sido más efectiva que la detección masiva, siendo el rendimiento en ellos de 1.2% de cánceres. Al realizar endoscopia en pacientes sintomáticos digestivos, la importancia relativa de cáncer gástrico incipiente es de un 20% (30).

En relación al tratamiento de la enfermedad, no hay duda que el único tratamiento efectivo en la actualidad, es la resección quirúrgica completa del tumor y de los ganglios linfáticos afectados (5). Actualmente los resultados inmediatos de la cirugía del cáncer gástrico son muy superiores a los publicados antes, debido principalmente a la mejoría de las condiciones técnicas en que se efectúa la cirugía radical, tanto por la experiencia adquirida por los diversos grupos quirúrgicos que operan a lo largo de Chile, como por el apoyo postoperatorio intensivo a que se han sometido estos pacientes (4). Así, se puede observar que la resecabilidad de los tumores gástricos en Chile, ha ido en aumento desde un 40% en el año 1975 a un 58% en 1983 hasta el actual que varía entre un 71% -78% (10,11).

El tratamiento quirúrgico en el cáncer gástrico puede ser curativo o paliativo dependiendo la etapa en que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico. La cirugía paliativa esta indicada en casos considerados irresecables y tiene como objetivo básico mejorar la calidad de vida del paciente al solucionar una complicación de la enfermedad. Las causas de irresecabilidad más frecuentes son carcinomatosis peritoneal, compromiso masivo del retroperitoneo y metástasis hepáticas (31).

Las bases conceptuales de una cirugía radical adecuada y completa en cáncer gástrico descansan en dos premisas. La primera es la resección completa del tumor con márgenes de sección libres de infiltración tumoral y la segunda es la disección ganglionar completa en las tres barreras ganglionares definidas por la Sociedad Japonesa del Cáncer Gástrico (32).

El tipo de resección practicada depende de la ubicación del tumor en el estómago y de la profundidad de infiltración del tumor en la pared gástrica. En nuestro país como regla general, en los casos de tumores *incipientes* ubicados en los dos tercios inferiores se practica gastrectomía subtotal, en cambio en aquellas lesiones localizadas en el tercio proximal del estómago se efectúa gastrectomía total (22,32). Los márgenes de resección quirúrgica, en especial el límite oral, debe ser mínimo de 3 cms. y la disección ganglionar es suficiente hasta la barrera N2. En cambio en aquellos pacientes con tumores *avanzados e intermedios* la cirugía debe comprender una resección más amplia, así es que en lesiones ubicadas en los tercios superior y medio se requiere de gastrectomía total, y solamente si el tumor se localiza en el tercio inferior se practica gastrectomía subtotal. Los márgenes de resección quirúrgica deben ser mínimo 5 a 6 cms. y la disección ganglionar debe ser hasta la barrera N3 (32).

En pacientes con gastrectomía subtotal la reconstrucción del tracto gastrointestinal en cáncer incipiente es habitualmente una gastroduodenoanastomosis, mientras que en cáncer intermedio o avanzado es una gastroyeyunostomía. En cambio en pacientes con gastrectomía total la reconstrucción del tracto gastrointestinal es generalmente una esófago-yeyunostomía en Y de Roux (32).

La técnica más utilizada hoy en día es la gastrectomía total (GT) que representa más del 70% de las cirugías resectivas para el cáncer gástrico en nuestro país (33). El incremento de esta técnica en los años recientes tiene varias explicaciones. En la década de los 60, la gastrectomía total se acompañaba de una elevada mortalidad operatoria, lo que significó que solamente se la empleaba en casos muy seleccionados. En los últimos años, con la introducción de la alimentación parenteral y enteral pre y postoperatoria, el uso de unidades de cuidados intensivos, la introducción de nuevos antibióticos y el aprendizaje de todos los detalles de la técnica quirúrgica, han significado un drástico descenso de la mortalidad operatoria, a cifras cercanas al 10% (4,10). Otra explicación a este hecho, esta dado

principalmente por la mayor frecuencia de cáncer de tipo indiferenciado y localizado en el tercio superior del estómago lo que obliga a que sea la única alternativa terapéutica (11).

En el último tiempo, apareció la alternativa de la resección endoscópica para el cáncer incipiente, pero se debe considerar que existe entre 30% y 80% de probabilidades de tumor residual, ya que al no resecar los ganglios hay 5% de ganglios en la barrera N1 que son positivos y que permanecerán ahí. Esta técnica está indicada para carcinomas bien diferenciados de tipo elevados (I y IIa) de hasta 2 cm. de diámetro, aquellos deprimidos diferenciados (II c y III), de hasta 1 cm. y cánceres incipientes indiferenciados deprimidos (IIc y III), de hasta 5 mm. (20).

El uso de terapia adyuvante, sea quimioterapia o radioterapia, se ha intentado dado la pobre sobrevida que se observa en lesiones avanzadas, a pesar de cirugías aparentemente curativas. Se han utilizado múltiples esquemas pero los resultados son muy variables, habiendo estudios que apoyan el uso de quimioterapia y otros que no le encuentran mayor beneficio (34,35).

Ahora bien, teniendo una visión global del cáncer gástrico, se debe abordar el tema de la sobrevida de los pacientes, tomando en cuenta que un factor pronóstico es una característica que, por si sola o en combinación con otras, es capaz de dar información sobre la evolución clínica de un paciente. La sobrevida se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años es a menudo expresada como indicador de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico.

#### ***Variables relacionadas con el paciente:***

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, no parece influir en la sobrevida a largo plazo (36,37,38,39). Coniglio y col., al evaluar el impacto de la edad

avanzada sobre la morbilidad, la mortalidad y el resultado a largo plazo después de la cirugía curativa, encuentra que la sobrevida es similar en los dos grupos comparados (jóvenes y ancianos), solo correlacionada a la etapa del cáncer (40). Asimismo Kim y col., al investigar la relación entre pronóstico y edad, encuentra que la sobrevida a 5 años en pacientes ancianos y jóvenes no presenta diferencias estadísticamente significativas (52.8% contra el 46.5%), mostrando en el análisis multivariado que el tipo histológico y la invasión ganglionar son factores pronósticos significativos y que la edad en si misma no es un factor de pronóstico en la sobrevida (41). Otros autores opinan, en cambio, que es la presencia de las patologías agregadas la que condiciona la mayor morbi-mortalidad en estos pacientes, y su manejo adecuado en el pre, intra y postoperatorio mejoraría de manera importante los resultados de la cirugía (13,36).

El sexo tampoco parece influir en el pronóstico de forma significativa. Así, Jarufe y col., en su estudio en pacientes con cáncer gástrico menores de 40 años, encuentra una sobrevida a 5 años para las mujeres de 54% y de 58% para los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa (42,43).

### ***Variables relacionadas con el tumor***

Localización del tumor: Anatómicamente se encuentra una mejor sobrevida, en aquellos pacientes con lesiones localizadas en el tercio inferior del estómago en comparación con el tercio superior y medio, tal vez debido a que los síntomas precoces causados por una obstrucción de salida gástrica, conduce a un diagnóstico más temprano. Algunos autores sugieren que mientras más proximal el tumor peor es la sobrevida, situación que ha permanecido invariable durante los últimos años (44,45). Alvarez y col., encuentra un 20% de sobrevida global a los 5 años en 120 pacientes con carcinomas localizados en el tercio proximal del estómago y cardias (46). El mismo autor, en una serie de 93 pacientes resecados por cáncer de cardias, encuentra una sobrevida global a los 5 años de 14.7%,



observando además que no hay pacientes vivos a los 5 años cuando el tumor compromete el margen esofágico (44). En cambio, Csendes y col., en pacientes con cáncer gástrico de localización distal, en dónde fue necesario efectuar gastrectomía subtotal, aprecia una supervivencia global a 5 años de 44.4%, con diferencias importantes según la profundidad de la infiltración tumoral y así en el grupo de pacientes con cáncer incipiente, intermedio y avanzado es de 95%, 87% y 26% respectivamente (47). Otro estudio nacional realizado en pacientes menores de 40 años, encuentra una supervivencia mejor para la localización del tercio medio en comparación con la del tercio distal y proximal, siendo de 61%, 49% y 41% respectivamente (43).

Diversos estudios internacionales señalan una supervivencia a 5 años de 60% si el tumor se localiza en el tercio distal, 42-57% si se ubica en el tercio medio y 33-49% si se localiza en el tercio proximal (48,49,50,51). Pacelli y col., señala que los determinantes principales del peor pronóstico del cáncer de localización proximal con respecto al de localización distal, son la edad como la etapa más avanzada del tumor al momento del diagnóstico y la morbilidad más alta postoperatoria por cirugía ampliada (52). Kim y col., por su parte, refiere que la invasión linfática es más común en pacientes con cáncer gástrico proximal lo que explicaría en parte el peor pronóstico de estos pacientes (51).

Invasión de la pared gástrica: La profundidad de invasión tumoral en la pared del estómago, es uno de los factores pronósticos de mayor importancia. Diversos estudios muestran que el pronóstico del carcinoma gástrico está relacionado con su detección precoz y empeora a medida que la lesión se extiende más allá de la muscular propia (42,43,47). La supervivencia a 5 años del cáncer incipiente en la gran mayoría de las publicaciones nacionales, es superior a 85%; en cáncer intermedio 65% y si es avanzado sólo el 12 al 26% de los pacientes sobrevive a los cinco años. (4,22,42,43,47).

Si analizamos la literatura internacional la sobrevida a 5 años es para el cáncer incipiente mucoso de 92-99%; incipiente submucoso: 85-93%; intermedio: 50-70%; y avanzado:15-20% (20).

Maruyama y cols., en su revisión de los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en los pacientes japoneses, realizan un exhaustivo análisis de los diferentes factores; en los pacientes con sospecha de invasión serosa la sobrevida a 5 años fue de 50% y descendió a un 34% cuando ésta fue confirmada, y en aquellos con infiltración de un órgano vecino la sobrevida disminuyó a un 14.3% (28).

Presentación macroscópica del tumor: Ya en 1969, Nishi comunicaba que el pronóstico de los Borrmann I y II era mejor que el de los Borrmann III y IV, cuando la lesión era de pequeño tamaño (menos de 4 cm), pero que en diámetros mayores ocurre lo contrario. El mismo autor estudió la relación de la profundidad de la invasión cancerosa con el pronóstico a 5 años de observación, señalando que el de los Borrmann I y II es peor que el de los Borrmann III y IV con invasión sólo hasta la muscular propia (cáncer gástrico intermedio), pero éste se revierte cuando el cáncer traspasa la muscular propia (12). Yokota y col., al evaluar el efecto de varias variables clinicopatológicas sobre la sobrevida a 5 años, en una serie de 87 pacientes con Borrmann IV resecados, encuentra que el 14.8% se encontraba vivo a los 5 años, apreciando que la microinvación capilar, ubicación del tumor y carcinomatosis peritoneal son los factores predictores más importantes en la sobrevida de estos pacientes (53). Asimismo Kim y col., encuentra una sobrevida a 5 años de 90.9% para Borrmann tipo I, 39.5% para Borrmann II, 18.6% para Borrmann III y 8.7% para Borrmann IV (54).

Tipo histológico del tumor: El tiempo de sobrevida de los pacientes con tumores de tipo intestinal es mayor que en los pacientes con tumores de tipo difuso. Valenzuela, encuentra una sobrevida a 5 años de 91.6% para el tipo intestinal y de 67.8% para el tipo

difuso, observando que el riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores de tipo difuso, es casi 4 veces mayor que los pacientes con tumores de tipo intestinal (55).

En el cáncer gástrico avanzado se aprecia una mayor sobrevida para los tumores intestinales, pero en el cáncer incipiente este pronóstico se iguala entre los dos tipos histológicos, observándose en ocasiones una mayor sobrevida para los tumores difusos (22,56).

Grado de diferenciación celular: Las formas menos diferenciadas son las más frecuentes y parecen asociarse con un peor pronóstico. Pozo y col., en una serie de 78 pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total, encuentra una mejor sobrevida a 5 años para los tumores bien diferenciados en comparación con las formas poco diferenciados e indiferenciados (42). En cambio, Alvarez y col., en una serie de 93 pacientes con carcinoma localizado en el cardias y resecaos, refiere que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida entre tumores bien y poco diferenciados (44).

Etapas clínicas de la enfermedad.- El estadio clínico es otra de las variables que mayor influencia tiene en el pronóstico. Los pacientes con tumores en estadio I y II tienen mejor pronóstico que los pacientes con tumores III y IV.

Así lo demuestra Doglietto y col., en su estudio con una serie de 639 pacientes con cáncer gástrico primario, en donde refiere una sobrevida a 5 años de 91.9% para el estadio IA, 71.5% para IB, 62.4% para II, 37.5% para IIIA, y 31.5% para IIIB (57). Yan-Quiroz y col. por su parte, en una serie de 137 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecaable con serosa expuesta, encuentra mayor sobrevida en el estadio clínico II (46.3%) en comparación con los estadios III y IV (14.5% vs. 11.8% ; $p=0.0327$ ) (45). Por otra parte Alvarez y col., en un estudio realizado a un grupo de 51 pacientes gastrectomizados con intención paliativa en estadio IV, encuentra que ninguno de ellos se encontraba vivo a los 5 años, ya que todos habían fallecido antes de los 36 meses de su postoperatorio (15).

Según la AJCC-TNM la sobrevida a 5 años de pacientes en estadio IV es de un 7% y según la JRSGC es de un 8.9% (15).

Compromiso ganglionar: Otro factor importante para el pronóstico es la presencia o ausencia de metástasis ganglionares linfáticas. Los pacientes sin metástasis de los ganglios linfáticos regionales tienen de dos a tres veces mejor sobrevida que aquellos con invasión tumoral (42,58). Así Pozo y col., en una serie de 78 pacientes, encuentra una sobrevida notoriamente superior en aquellos enfermos que no tenían metástasis en ganglios linfáticos regionales en comparación con aquellos que sí tenían metástasis, 25% vs. 8.3% respectivamente (42).

Maruyama y cols., en su revisión de los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en los pacientes japoneses, realizan un exhaustivo análisis de los diferentes factores; respecto a la relación entre la sobrevida y el compromiso linfático, esta fue de 85.4% en los N0, 60.6% en los N1, 30.9% en los N2, 10.4% en los N3 y 2.0% en los N4 (28).

Kim y col., al examinar los factores relacionados con metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico incipiente, encuentra una diferencia estadísticamente significativa de sobrevida a 5 años, de 94.5% para aquellos sin metástasis ganglionar y 87.3% para aquellos con metástasis (59).

### **Variables relacionadas con el tratamiento.**

Los pacientes que no son susceptibles de resección quirúrgica, tienen un pésimo pronóstico. Se observa que, independiente del tratamiento efectuado, la vida media es muy corta, de 2 a 3 meses, y a los 12 meses, el 94% de los pacientes ha fallecido (32).

Si la enfermedad se detecta en etapas más avanzadas, la cirugía no es curativa, y sólo podrá ser paliativa. Diversos estudios señalan que según el criterio de curabilidad de la resección, la sobrevida a 5 años es mayor en aquellos pacientes con resección curativa que

en aquellos con resección paliativa. Un estudio realizado en nuestro país en un grupo de pacientes con cáncer avanzado, encuentra una sobrevida global de 26% a los 5 años, pero, al dividir según el tipo de operación se aprecia una diferencia muy significativa: mientras pacientes con operación curativa tuvieron una sobrevida a 5 años de 65%, en pacientes sometidos a operación paliativa esta sobrevida fue solamente del 2% (47).

De acuerdo al tipo de cirugía, varios autores señalan que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a 5 años, entre enfermos con una resección curativa sometidos a gastrectomía total o subtotal, lo que indicaría que el pronóstico de los pacientes es independiente del tipo de resección empleada (31,60). Además, los resultados de estudios muestran, que la adición de la disección ganglionar completa, a la gastrectomía subtotal o total en pacientes con cáncer gástrico avanzado, prolonga en forma significativa la sobrevida a 5 años, cuando se compara a la evolución de pacientes sometidos a gastrectomía sola. Esta adición de la disección ganglionar, aumenta en promedio tres veces la sobrevida de los pacientes. Csendes y col., en una serie de 253 pacientes con cáncer gástrico avanzado, encuentra una sobrevida promedio de 25.8% en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal con disección ganglionar contra 9.9% en pacientes con gastrectomía sola. Igualmente la sobrevida de pacientes con gastrectomía total y disección ganglionar es significativamente mayor que en pacientes con gastrectomía sola, 18.9% v/s 0% (60).

En relación a la quimioterapia, Venturelli y col., observa la excelente sobrevida (79.7%) obtenida en pacientes con compromiso de la serosa, N0 o N1, tratados con cirugía más quimioterapia. Esta cifra apoya el concepto que sería más importante el compromiso ganglionar que la invasión de la pared y que la quimioterapia coadyuvante podría tener un rol importante en estos casos, ya que los que no la recibieron presentaron una sobrevida de 44.2%. Por el contrario cuando hay compromiso más allá de N1 o la resección ha sido insuficiente, la quimioterapia utilizada no tendría beneficio alguno, ya que la sobrevida es mejor en aquellos pacientes que no la recibieron (34).

Respecto de la radioquimioterapia, Stambuck y cols., obtuvieron una sobrevida de 40% a los dos años de seguimiento en pacientes con cáncer avanzado (etapa III y IV) tratados con cirugía y radioquimioterapia (35).

Las variables comentadas tienden a ser las que mayor significancia han demostrado en los resultados obtenidos en la sobrevida de estos cánceres. Los estudios siguen siendo en muchos casos controvertidos, sin embargo, resulta por lo menos indiscutible que la precocidad del diagnóstico, en estos casos como en otras neoplasias, no solamente se relaciona con la sobrevida sino con la terapia aplicada.

## **CAPITULO III**

### **OBJETIVOS**

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar las características de presentación y el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico en el periodo 1995 – 1999 que fueron atendidos en el Hospital Regional “Lautaro Navarro” de la Ciudad de Punta Arenas.

### **Objetivos Específicos**

- Describir las características demográficas de los pacientes que fueron atendidos por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Punta Arenas.
- Describir las variables clínicas de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico según: patología previa, localización del tumor, invasión de la pared gástrica, tipo histológico del tumor, presentación macroscópica, grado de diferenciación celular, etapa clínica, tratamiento, tipo de cirugía y tipo de gastrectomía.
- Estimar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico.
- Identificar los factores pronósticos que influyen en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes con cáncer gástrico, como: edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico, presentación macroscópica, etapa clínica, afectación ganglionar y tipo de cirugía.



## **CAPITULO IV HIPOTESIS**

## ***Hipótesis***

- Existen diferencias en el tiempo de sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad.
- La sobrevida de los pacientes con atención médica precoz, en el cáncer gástrico, es significativamente mejor que la de aquellos atendidos en forma tardía.

## **CAPITULO V METODOLOGÍA**

## ***Metodología***

### **1.- Tipo de Estudio**

La investigación corresponde a un estudio longitudinal retrospectivo de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico desde 1995 a 1999, atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional de Punta Arenas.

### **2.- Universo del estudio**

Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico con confirmación de biopsia que se hayan atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional “Lautaro Navarro” de Punta Arenas, en el periodo comprendido entre el año 1995 y 1999., con un periodo de observación de 5 años. El universo correspondió a 96 pacientes.

Criterios de exclusión:

- Paciente diagnosticado de cáncer gástrico por endoscopia sin biopsia o cuyo diagnóstico haya sido efectuado con anterioridad al inicio de este estudio.
- Paciente con diagnóstico de linfoma y leiomioma gástrico.
- Paciente diagnosticado de cáncer gástrico en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional de Punta Arenas, pero tratado en otra Institución de Salud de la Región o del país.

### **3.- Unidad de análisis**

Cada paciente adulto de sexo femenino o masculino con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

#### 4.- Recolección de la información

➤ Fuentes de información:

Se revisaron las *historias clínicas* de todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de diciembre de 1999. La fecha y causa del fallecimiento del paciente se constató en base a la revisión de los *certificados de defunción*.

*Opinión de expertos:* Para asegurar la exactitud de los datos se contó con la supervisión del médico Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional de Punta Arenas, con una vasta experiencia en endoscopías digestivas. Asimismo, en lo relacionado con el estudio histológico, se contó con la supervisión del médico anatomopatólogo del mismo hospital. Para clasificar a los pacientes según etapa de la enfermedad, se contó con la asesoría de un médico cirujano, quien fue el patrocinante de esta investigación

➤ Instrumento de recolección de la información: Se utilizó un instrumento codificado construido para el desarrollo de esta investigación (Anexo 1). Sólo la investigadora realizó la recolección de los datos desde la historia clínica de los pacientes.

En el periodo en estudio hubo un total de 99 casos de cáncer gástrico confirmados y se logró información suficiente en 96 casos (97%), sólo 3 casos quedaron fuera del estudio por no encontrarse la historia clínica.

## 5.- Operacionalización de las variables del estudio:

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional
Edad	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos al momento del diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, confirmado por una biopsia endoscópica.
Sexo	Cualitativa	Nominal	0:Femenino 1:Masculino
Patología previa	Cualitativa	Nominal	0: Sin patología previa 1: Con patología previa
Tiempo de evolución de los síntomas	Cuantitativa	Continua	Tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica.
Localización primaria del tumor	Cualitativa	Nominal	1:Tercio inferior 2:Tercio medio 3:Tercio superior 4:Tercio medio y tercio inferior. 5:Tercio superior y tercio medio. 6:Tres tercios del estómago.
Profundidad de infiltración tumoral	Cualitativa	Ordinal	1: <u>Incipiente</u> : lesión localizada en mucosa o mucosa y submucosa. 2: <u>Intermedio</u> : lesión localizada hasta la muscular propia 3: <u>Avanzado</u> : lesión que infiltra hasta la serosa pudiendo además comprometer estructuras adyacentes
Presentación macroscópica	Cualitativa	Ordinal	1: <u>Tipo I o protruído</u> : lesión elevada de superficie irregular y de aspecto nodular. 2: <u>Tipo II a</u> : lesión elevada que no sobrepasa el doble de grosor de la mucosa, aparece como lesión única o bien varias elevadas y contiguas. 3: <u>Tipo II b</u> : lesión plana que no muestra elevación ni depresión. A veces la mucosa presenta cambio de coloración 4: <u>Tipo II c</u> : depresión de la mucosa de bordes netos, forma irregular. Puede presentar convergencia de pliegues. 5: <u>Tipo III o excavado</u> : corresponde a una ulceración profunda en estado activo o cicatrizado. 6: <u>Formas Mixtas</u> : Coexistencia de dos formas básicas. 7: <u>Borrmann I</u> : lesión solevantada o polipoidea que destaca nitidamente del resto de la mucosa, con una amplia base de implantación. 8: <u>Borrmann II</u> : lesión ulcerada bien circunscrita con bordes solevantados.

			<p>9: <u>Borrmann III</u>: lesión ulcerada que infiltra hacia la periferia en forma difusa.</p> <p>10: <u>Borrmann IV</u>: extensa infiltración de la pared gástrica, de consistencia dura, no existe delimitación precisa entre el tumor y el tejido sano.</p> <p>11: <u>Borrmann V</u>: es el llamado no clasificable.</p>
Tipo histológico	Cualitativa	Nominal	<p>1: <u>Intestinal</u>: las células epiteliales tienen tendencia a formar glándulas.</p> <p>2: <u>Difuso</u>: las células tumorales están dispersas dentro del estroma, sin constituir estructuras glandulares.</p>
Grado de diferenciación celular	Cualitativo	Ordinal	<p>1: bien diferenciado</p> <p>2: moderadamente diferenciado.</p> <p>3: poco diferenciado</p> <p>4: indiferenciado</p>
Etapa clínica	Cualitativa	Ordinal	<p>1 : Etapa IA: T1,No,Mo</p> <p>2 : Etapa IB: T1,N1,Mo T2,No,Mo</p> <p>3 : Etapa II : T1,N2,Mo T2,N1,Mo T3,N0,Mo</p> <p>4 : Etapa IIIA : T2,N2,Mo T3,N1,Mo T4,N1,Mo</p> <p>5 : Etapa IIIB : T3,N2,Mo T4,N1,Mo</p> <p>6 : Etapa IV : T1-T2-T3,N3,Mo T4,N1-N2-N3,Mo Cualquier T o N y M1</p>
Compromiso Ganglionar	Cualitativa	Nominal	<p>0: <u>Negativo</u> (sin evidencia de compromiso linfático regional)</p> <p>1: <u>Positivo</u> (metástasis en linfonodos regionales)</p>
Metástasis a distancia	Cualitativa	Nominal	<p>0: No hay metástasis a distancia.</p> <p>1: Con metástasis a distancia.</p>
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	<p>0: <u>No operado</u> (paciente que no fue sometido a ningún tipo de intervención quirúrgica)</p> <p>1: <u>Operado</u> (paciente sometido a una intervención quirúrgica ya sea con intención curativa, paliativa o diagnóstica)</p>
Tipo de cirugía	Cualitativa	Nominal	<p>1: <u>Curativa</u> (resección completa, sin tumor residual y márgenes macro y microscópicos negativos).</p> <p>2: <u>Paliativa</u> (resección incompleta del tumor, con márgenes microscópicos positivos, dirigida a eliminar o aliviar las complicaciones propias de la tumoración)</p> <p>3: <u>Laparotomía exploradora</u> (incisión sobre la pared abdominal que permite el acceso a la cavidad y su</p>

			contenido, frecuentemente con fines exploratorios, que no incluye resección del tumor, por lo que es incapaz de modificar de alguna forma el curso de la enfermedad.
Tipo de gastrectomía	Cualitativa	Nominal	1: <u>Subtotal</u> (extirpación parcial del estómago) 2: <u>Total</u> (extirpación total del estómago)
Evento	Cualitativa	Nominal	0: Censura 1: Muerte
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa	Continua	Meses

## 6.- Procesamiento y análisis de datos

Se construyó una planilla electrónica en Microsoft Excel la que fue exportada a una base de datos del programa STATA 9.0, el mismo que se utilizó posteriormente para el análisis estadístico.

El análisis descriptivo se realizó, conforme al tipo de variable, sobre la base de porcentajes y frecuencias absolutas, promedios, desviación estándar, mediana.

Para el análisis de sobrevida se consideró lo siguiente:

- *Tiempo de sobrevida*: tiempo de vida transcurrido desde que el sujeto ingresa al estudio y la ocurrencia del evento de interés (muerte) o el tiempo en que se detiene el estudio.
- *Censura*: aquella observación en que el evento de interés **no** ha ocurrido al momento de terminar el periodo de observación. La censura puede ocurrir por término del estudio, pérdida de seguimiento, salida del estudio por muerte por causa ajena al estudio, o por otra razón.
- El seguimiento o periodo de observación es definido por fecha de inicio y por fecha de cierre; las fechas son diferentes para cada individuo, pues los pacientes se incorporan en momentos diferentes.



- Se consideró como punto de inicio del estudio la fecha del diagnóstico, la cual corresponde al día en que se estableció el diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico. El cierre del estudio correspondió al término del seguimiento de cada individuo (60 meses).

Para estimar las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan – Meier y el Test Log – Rank para comparar las curvas de supervivencia. El Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox se empleó para evaluar el impacto de cada variable como factor de riesgo en la supervivencia observada. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo. Posteriormente se utilizó el modelo de regresión múltiple en el cual se incluyeron todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado, utilizando la metodología stepwise, considerando un poder de retención de 0.10.

## **7.- Aspectos éticos**

Se prestó especial atención en aquellos aspectos que se relacionan con la privacidad y confidencialidad de los pacientes en estudio. El instrumento que se utilizó para recolectar los datos no consideró nombres ni apellidos, sólo se registró iniciales de nombre y apellido y el número de historia clínica. Además se contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital Regional de Punta Arenas.

## **8.- Actividades Principales del Trabajo en terreno**

1. Se contactó con autoridades del Hospital Regional y del Registro Civil para obtener autorización en relación a la información requerida.
2. Se solicitó autorización al Comité de Ética del Hospital Regional
3. Se seleccionó los casos a estudiar según el Registro de Endoscopias Digestivas del Servicio de Gastroenterología.
4. Búsqueda y revisión de historias clínicas de cada año de estudio.

5. Se recolectó la información necesaria desde las historias clínicas del paciente.
6. Se constató la fecha y causa de fallecimiento del paciente a través del Certificado de defunción del Registro Civil.
7. Se sostuvo reuniones con Médico Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional, con el objetivo de revisar la información registrada en el informe de endoscopia y clasificar correctamente a los pacientes.
8. Se sostuvo reuniones con Médico cirujano digestivo con el objetivo de etapificar a los pacientes.

## **CAPITULO VI RESULTADOS**

## **Resultados**

### **Caracterización de la unidad de análisis**

El grupo de estudio correspondió a 96 pacientes de ambos sexos que presentaron adenocarcinoma gástrico diagnosticados entre enero de 1995 y diciembre de 1999 que fueron atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional de Punta Arenas. Estos pacientes llegaron referidos desde los consultorios urbanos periféricos de la ciudad de Punta Arenas, del Hospital de la ciudad de Puerto Natales y Puerto Porvenir.

### **Descripción de los casos de cáncer gástrico**

De los 96 pacientes afectados por CG, 74 (77.08%) fueron hombres y 22 (22.92%) mujeres, lo que da una relación hombre : mujer de 3 : 1.

El promedio de edad del grupo total fue de 65.98 años y desviación estandar de 12.25, siendo de 65.72 años para los hombres y de 66.86 años para las mujeres, diferencia no significativa ( $p>0.05$ ). El rango de edad fluctuó entre los 28 y 89 años, siendo de 37 - 84 años para las mujeres y de 28 – 89 años para los hombres. Al momento del diagnóstico de la enfermedad más del 60% de los pacientes tenían entre 60 y 79 años. La estratificación por edades según sexo se muestra en la siguiente tabla,

Tabla 1  
**Distribución de 96 pacientes con cáncer gástrico, según edad y sexo**

Edad (años)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	N	%
20 – 29	1	1.35	0	0	1	1.04
30 – 39	1	1.35	1	4.55	2	2.08
40 – 49	6	8.11	1	4.55	7	7.29
50 – 59	12	16.22	3	13.64	15	15.63
60 – 69	20	27.03	5	22.73	25	26.04
70 – 79	26	35.14	10	45.45	36	37.50
80 – 89	8	10.81	2	9.09	10	10.42
Total	74	100.00	22	100.00	96	100.00

**Presencia de patología previa:** el 43.75% de los pacientes presentaron al momento del diagnóstico alguna patología crónica asociada, siendo la más frecuente la hipertensión arterial con un 27.1% (tabla 2 – 3).

Tabla 2  
**Distribución según presencia de patología previa**

Patología previa	n	%
Sin	54	56.25
Con	42	43.75
Total	96	100.00

Tabla 3  
**Distribución según tipo de patología previa**

Patología asociada	Con	Sin	Total
Hipertensión arterial	27.08%	72.92%	100%
Cardiopatía coronaria	13.54%	86.46%	100%
Patología pulmonar	10.42%	89.58%	100%
Diabetes Mellitus	9.38%	90.63%	100%

**Sintomatología previa al diagnóstico:** en el 6.3% de los 96 pacientes estudiados no se obtuvo información sobre sintomatología previa al diagnóstico, por no encontrarse registrado en la historia clínica. De los pacientes restantes, sólo un 5.2% no presentaron síntomas, por tanto un 88.5% presentaron uno o más síntomas.

Dentro de la sintomatología lo más frecuente fue la baja de peso corporal. La epigastralgia es la segunda causa de consulta y la anemia constituye la tercera causa más importante, seguido de vómitos y hemorragia digestiva alta

La sintomatología que se presentó en los pacientes porcentualmente se distribuye de acuerdo a la tabla adjunta, hubo pacientes que presentaron más de uno de estos síntomas.

Tabla 4  
**Distribución según sintomatología previa al diagnóstico**

<b>Síntomas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Baja de peso	48	50.00
Epigastralgia	45	46.88
Anemia	28	29.17
Vómitos	21	21.88
Hemorragia digestiva alta	16	16.67
Compromiso estado general	15	15.63
Disfagia	13	13.54
Retención gástrica	10	10.42
Náuseas	8	8.33
Masa palpable	3	3.13

**Tiempo de evolución de los síntomas:** de los 60 pacientes en donde se obtuvo el dato, el 78 % consultó antes de los 90 días de inicio de los síntomas (tabla 5). El tiempo promedio que demoran los pacientes en efectuar la consulta médica fue de 109 días, con un rango de 4 y 1.440 días.

Tabla 5  
**Distribución según tiempo de evolución de los síntomas**

Tiempo de evolución	n	%	% acumulativo
Menor o igual a 30 días	24	40.00	40.00
31 a 90 días	23	38.33	78.33
91 a 180 días	6	10.00	88.33
Mayor a 180 días	7	11.67	100.00
Total	60	100.00	

**Localización del tumor en la pared gástrica:** en la ubicación anatómica del tumor se destaca que el 35.4% de los pacientes presentaron lesiones que ocupan dos tercios o más del estómago (tabla 6).

Tabla 6  
**Distribución según localización del tumor**

Localización del tumor	n	%	% acum.
Tercio inferior	21	21.88	21.88
Tercio medio	21	21.88	43.75
Tercio superior	20	20.83	64.58
Tercio medio y tercio inferior	12	12.50	77.08
Tercio superior y tercio medio	16	16.67	93.75
Tres tercios	6	6.25	100.00
Total	96	100.00	

**Profundidad de infiltración tumoral:** en los 96 carcinomas gástricos, 85 casos fueron avanzados lo que constituye el 88.54%, mientras solo 6 casos (6.25%) fueron intermedios y 5 (5.21%) incipiente.

Tabla 7  
**Distribución según profundidad de la invasión tumoral**

Profundidad	n	%	% acum.
Incipiente	5	5.21	5.21
Intermedio	6	6.25	11.46
Avanzado	85	88.54	100.00
Total	96	100.00	

Tabla 8  
**Distribución según profundidad de la invasión tumoral de acuerdo al sexo**

Profundidad	Mujer		Hombre		Total	
	n	%	n	%	n	%
Incipiente	2	2.08	3	3.13	5	5.21
Intermedio	3	3.13	3	3.13	6	6.25
Avanzado	17	17.27	68	70.83	85	88.54
Total	22	22.92	74	77.08	96	100.00

En la tabla 9 se puede observar que la localización de las lesiones incipientes resultó más frecuente en el tercio inferior (60%), seguida por el tercio medio (40%), mientras en el tercio superior no se pesquisaron lesiones. Igual situación se observa para los casos intermedios. En cambio, en los casos avanzados, el tumor se ubicaba proximal en el 23.5% de los pacientes, seguido por el tercio medio (20%) y con menos frecuencia en el tercio inferior. Si se considera la localización del tercio superior, más aquellas que comprometen el tercio medio junto con el tercio superior, vemos que presentan el 42.35% de las lesiones avanzadas.

Tabla 9  
**Distribución según localización tumoral de acuerdo a profundidad de la invasión tumoral**

Localización tumor	Incipiente		Intermedio		Avanzado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tercio inferior	3	60.00	4	66.67	14	16.47	21	21.88
Tercio medio	2	40.00	2	33.33	17	20.00	21	21.88
Tercio superior	0	0	0	0	20	23.53	20	20.83
Tercio medio e inferior	0	0	0	0	12	14.12	12	12.50
Tercio superior y medio	0	0	0	0	16	18.82	16	16.67
Tres tercios	0	0	0	0	6	7.06	6	6.25
Total	5	100.00	6	100.00	85	100.00	96	100.00



**Tamaño del tumor:** si bien, en el 65% de los casos no esta registrada la información referente al tamaño del tumor, en 33 datos consignados se pudo apreciar que el promedio del tumor alcanza 5.05 cm. de diámetro mayor, con un rango de 0.7 a 20 cm. El 75% de los pacientes presentaron tumores de 6 o menos cm de diámetro.

**Presentación macroscópica del tumor:** la presentación macroscópica de los cánceres avanzados mostró un menor porcentaje del tipo Borrmann I y una frecuencia relativamente similar para el Borrmann II y III. En cambio, se destaca el tipo Borrmann IV que constituyó la mayor frecuencia de los casos (56.25%). El tipo morfológico de los cánceres incipientes mostró mayor porcentaje del tipo mixto (tabla 10).

Tabla 10  
Presentación macroscópica del tumor

Presentación macroscópica	n	%	% acum.
Tipo II a	1	1.04	1.04
Tipo II c	1	1.04	2.08
Tipo Mixto	3	3.13	5.21
Borrmann I	2	2.08	7.29
Borrmann II	18	18.75	26.04
Borrmann III	15	15.63	41.67
<u>Borrmann IV</u>	54	56.25	97.92
Borrmann V	2	2.08	100.00
Total	96	100.00	

**Tipo histológico:** de acuerdo a la Clasificación de Lauren, cabe destacar la mayor proporción de tumores de tipo intestinal en el grupo de pacientes que cuentan con el dato registrado, cercana al 60% de los casos. En el 13% de ellos ésta información no aparece registrada en el informe de biopsia (tabla 11).

Tabla 11  
Distribución según tipo histológico

Tipo histológico	n	%	% acum.
Intestinal	57	59.38	59.38
Difuso	26	27.08	86.46
No consignado	13	13.54	100.00
Total	96	100.00	

**Grado de diferenciación celular:** la mayor frecuencia se presentó en poco diferenciado e indiferenciado, con 37.5% y 32.29% respectivamente (tabla 12).

Tabla 12  
Distribución según grado de diferenciación celular

Grado de diferenciación	n	%	% Acumulativo
Bien diferenciado	12	12.50	12.50
Moderadamente diferenciado	17	17.71	30.21
Poco diferenciado	36	37.50	67.71
Indiferenciado	31	32.29	100.00
Total	96	100.00	

**Compromiso ganglionar:** la presencia de ganglios positivos se pesquisó en el 57.3% de los pacientes en estudio, encontrándose un porcentaje no despreciable (28.1%) de pacientes en donde no fue posible investigar el compromiso ganglionar (tabla 13).

Tabla 13  
Distribución según invasión ganglionar

Invasión ganglionar	n	%	% acum.
Sin	14	14.58	14.58
Con	55	57.29	71.88
No consignado	27	28.13	100.00
Total	96	100.00	

**Metástasis a distancia:** el 55.21% de los pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico, con un 4,2% de pacientes en donde las metástasis no son posibles de investigar. Hígado y/o peritoneo fueron las localizaciones más frecuentes (tabla 14).

Tabla 14  
Distribución según metástasis a distancia

Metástasis a distancia	n	%
<b>Con</b>	<b>53</b>	<b>55.21</b>
<i>Hígado</i>	25	47.17
<i>Peritoneo</i>	21	39.62
<i>Hígado y peritoneo</i>	3	5.66
<i>Pulmones</i>	2	3.77
<i>Intestino delgado</i>	1	1.89
<i>Glándula suprarrenal</i>	1	1.89
<b>Sin</b>	<b>39</b>	<b>40.63</b>
<b>No consignado</b>	<b>4</b>	<b>4.17</b>
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100.00</b>

**Etapas de la enfermedad:** en los pacientes que fueron etapificados, el 75% se encontraba al momento del diagnóstico en etapa IV de la enfermedad. Cabe destacar que se presentó una mayor frecuencia de las etapas I A y III A.

Tabla 15  
Distribución según etapas de la enfermedad

Etapas	n	%	% acum.
I (I A + I B)	8	8.33	8.33
II	4	4.17	12.50
III (III A + III B)	8	8.33	20.83
IV	72	75.00	95.83
Sin etapificar	4	4.17	100.00
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100.00</b>	

**Tratamiento:** de los 96 pacientes diagnosticados, 48 de ellos no se operaron, ya sea porque la enfermedad estaba muy avanzada o por tener patología concomitante que contraindica la cirugía o bien porque rechazaron la operación. De los 48 pacientes que van a cirugía, en 13 pacientes se realizó laparotomía exploradora ya que la extensión del tumor no justificaba de forma alguna el tratamiento quirúrgico. En estos casos las causas más frecuentes de irresecabilidad del tumor fueron la invasión a órganos vecinos y metástasis a distancia. En 10 pacientes se efectuó cirugía con intención paliativa y en 25 con intención curativa, que equivale a un 52% del grupo operatorio, pero sólo a un 26% del grupo total. El tipo de gastrectomía realizada con mayor frecuencia correspondió al tipo total (60%), lo que podría atribuirse al diagnóstico tardío de la enfermedad (tabla 16).

Tabla 16.  
**Distribución según tratamiento**

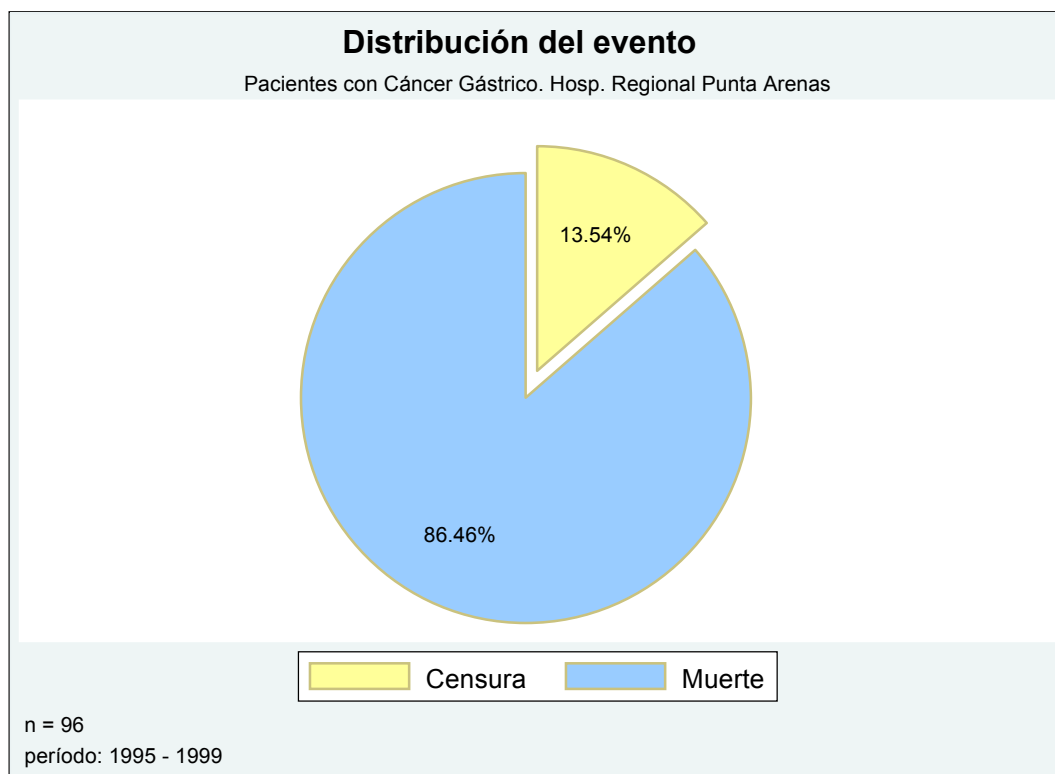
<b>Tratamiento</b>	<b>n</b>	<b>% del total</b>
<b>A.- No operados</b>	<b>48</b>	<b>50%</b>
Avanzado	29	60.42
Rechazo operación	10	20.83
Causa médica	7	14.58
Fallece	1	2.08
No justificado	1	2.08
<b>B.- Operados</b>	<b>48</b>	<b>50%</b>
Intención curativa	25	52.08
Laparotomía exploradora	13	27.08
Intención paliativa	10	20.83
Tipo de Gastrectomía		
Total	21	60.00
Subtotal	14	40.00

La relación de las distintas variables independientes con profundidad de la invasión tumoral , sexo y de estas con la variable Evento se muestran en Anexo 2.

## Análisis de Sobrevida

### Caracterización del evento muerte:

El estudio partió con un total de 96 pacientes que se siguieron a lo más por 60 meses. Durante este seguimiento 83 pacientes fallecieron y a 13 de ellos no le ocurrió el evento (gráfico 1). Esto se traduce en una tasa de incidencia de mortalidad de 6 por 100 pacientes mes.



Del análisis realizado, se encuentra diferencia significativa en la edad promedio de los pacientes de acuerdo a la ocurrencia del evento ( $p=0.007$ ). Por tanto, el promedio de edad del grupo de pacientes que falleció fue significativamente mayor, lo cual se traduce en que la sobrevida de los pacientes podría verse afectada por la edad.

Función de sobrevida observada. A continuación se muestra la función de sobrevida, calculada por el método de Kaplan-Meier, además de los respectivos intervalos de confianza para las distintas probabilidades de sobrevida:

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
.03	96	1	0	0.9896	0.0104	0.9284	0.9985
.07	95	2	0	0.9688	0.0178	0.9062	0.9898
.1	93	1	0	0.9583	0.0204	0.8928	0.9842
.13	92	1	0	0.9479	0.0227	0.8794	0.9780
.27	91	3	0	0.9167	0.0282	0.8403	0.9574
.37	88	2	0	0.8958	0.0312	0.8151	0.9425
.43	86	2	0	0.8750	0.0338	0.7904	0.9270
.5	84	1	0	0.8646	0.0349	0.7782	0.9190
.57	83	1	0	0.8542	0.0360	0.7662	0.9109
.6	82	1	0	0.8438	0.0371	0.7543	0.9027
.7	81	2	0	0.8229	0.0390	0.7307	0.8860
.97	79	1	0	0.8125	0.0398	0.7190	0.8775
1	78	1	0	0.8021	0.0407	0.7075	0.8689
1.03	77	4	0	0.7604	0.0436	0.6619	0.8338
1.47	73	2	0	0.7396	0.0448	0.6395	0.8158
1.57	71	1	0	0.7292	0.0454	0.6284	0.8068
1.87	70	1	0	0.7188	0.0459	0.6173	0.7976
1.93	69	1	0	0.7083	0.0464	0.6063	0.7885
2.13	68	2	0	0.6875	0.0473	0.5845	0.7699
2.23	66	1	0	0.6771	0.0477	0.5736	0.7606
2.27	65	1	0	0.6667	0.0481	0.5629	0.7512
2.43	64	1	0	0.6563	0.0485	0.5521	0.7418
2.8	63	1	0	0.6458	0.0488	0.5414	0.7323
3.37	62	1	0	0.6354	0.0491	0.5308	0.7228
3.57	61	1	0	0.6250	0.0494	0.5202	0.7132
3.7	60	1	0	0.6146	0.0497	0.5096	0.7036
3.8	59	1	0	0.6042	0.0499	0.4991	0.6939
3.93	58	2	0	0.5833	0.0503	0.4783	0.6744
4.23	56	1	0	0.5729	0.0505	0.4679	0.6646
4.27	55	1	0	0.5625	0.0506	0.4576	0.6548
4.53	54	1	0	0.5521	0.0508	0.4473	0.6449
4.57	53	1	0	0.5417	0.0509	0.4370	0.6350
4.6	52	1	0	0.5313	0.0509	0.4269	0.6250
4.93	51	1	0	0.5208	0.0510	0.4167	0.6150
5.1	50	1	0	0.5104	0.0510	0.4066	0.6050
<b>5.17</b>	<b>49</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0.5000</b>	<b>0.0510</b>	<b>0.3965</b>	<b>0.5949</b>
5.47	48	1	0	0.4896	0.0510	0.3865	0.5848
5.53	47	1	0	0.4792	0.0510	0.3765	0.5746
5.63	46	1	0	0.4688	0.0509	0.3666	0.5644
5.67	45	1	0	0.4583	0.0509	0.3567	0.5541
5.7	44	1	0	0.4479	0.0508	0.3468	0.5438
5.73	43	1	0	0.4375	0.0506	0.3370	0.5335
6.27	42	1	0	0.4271	0.0505	0.3272	0.5231
6.37	41	1	0	0.4167	0.0503	0.3175	0.5127
6.6	40	1	0	0.4063	0.0501	0.3078	0.5022
6.63	39	1	0	0.3958	0.0499	0.2982	0.4917
6.67	38	1	0	0.3854	0.0497	0.2886	0.4812
7.17	37	1	0	0.3750	0.0494	0.2791	0.4706
7.23	36	1	0	0.3646	0.0491	0.2696	0.4599
7.3	35	1	0	0.3542	0.0488	0.2601	0.4493
7.4	34	1	0	0.3438	0.0485	0.2507	0.4385
7.97	33	1	0	0.3333	0.0481	0.2414	0.4278
9.2	32	1	0	0.3229	0.0477	0.2321	0.4169
9.27	31	1	0	0.3125	0.0473	0.2229	0.4061
9.33	30	1	0	0.3021	0.0469	0.2137	0.3951
9.83	29	1	0	0.2917	0.0464	0.2046	0.3842
10.23	28	1	0	0.2813	0.0459	0.1955	0.3731
10.47	27	1	0	0.2708	0.0454	0.1865	0.3620
10.63	26	1	0	0.2604	0.0448	0.1775	0.3509
<b>10.77</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0.2500</b>	<b>0.0442</b>	<b>0.1687</b>	<b>0.3397</b>

12.5	24	1	0	0.2396	0.0436	0.1598	0.3284
14.33	23	1	0	0.2292	0.0429	0.1511	0.3171
14.8	22	1	0	0.2188	0.0422	0.1424	0.3057
15.73	21	1	0	0.2083	0.0414	0.1338	0.2942
17.57	20	1	0	0.1979	0.0407	0.1253	0.2827
17.77	19	1	0	0.1875	0.0398	0.1169	0.2711
18	18	1	0	0.1771	0.0390	0.1085	0.2594
26.37	17	1	0	0.1667	0.0380	0.1003	0.2476
29.6	16	1	0	0.1563	0.0371	0.0921	0.2357
53.03	15	1	0	0.1458	0.0360	0.0841	0.2237
55.67	14	1	0	0.1354	0.0349	0.0762	0.2117
60.87	13	0	8	0.1354	0.0349	0.0762	0.2117
<b>60.9</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0.1354</b>	<b>0.0349</b>	<b>0.0762</b>	<b>0.2117</b>

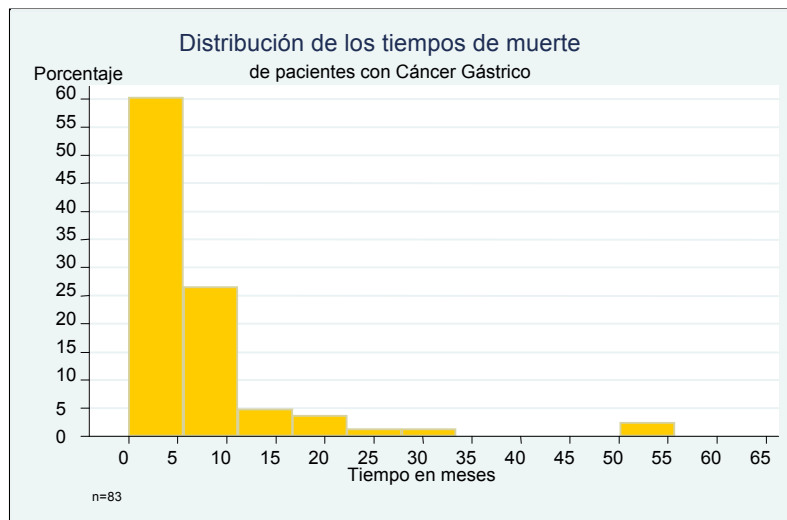
La estadística descriptiva para el tiempo de sobrevida se presenta a continuación:

Tabla 17

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Total	1343.869998	.0617619	96	1.47	5.17	10.77

El 75% de los pacientes falleció antes de los 11 meses tras el diagnóstico de cáncer gástrico. La distribución de los tiempos de muerte se muestra en el siguiente histograma.

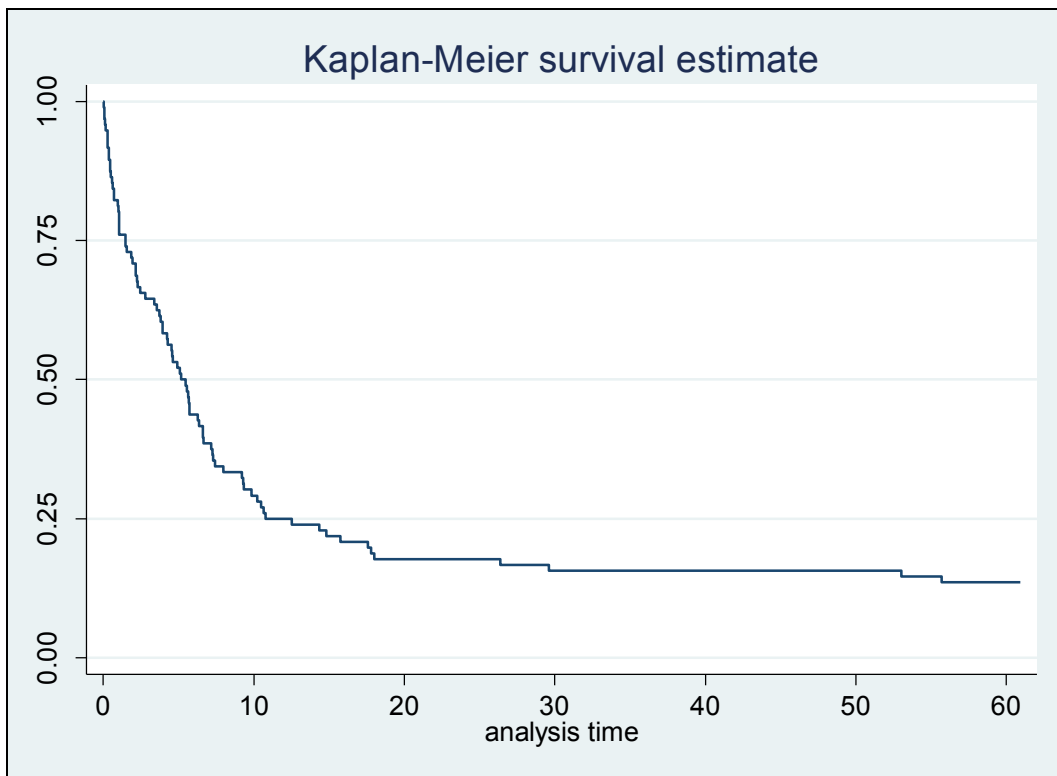
Gráfico 2



El gráfico 3 muestra la sobrevida global de los pacientes con cáncer gástrico, cuya curva de sobrevida evidencia un decrecimiento rápido el primer mes en que la probabilidad

de sobrevivir es de 0.80. Esta probabilidad sigue decreciendo en forma acelerada hasta alrededor de los 11 meses que alcanza un valor de 0.25. La curva continúa decreciendo más lentamente hasta llegar a una probabilidad de sobrevida estimada de 0.13 a los 60 meses.

Gráfico 3. **Sobrevida Global de los pacientes con cáncer gástrico**



**Sexo:** al analizar el tiempo de sobrevida según la variable sexo, el cuadro 2 muestra que el 75% de las mujeres sobrevivieron hasta los 26 meses, en cambio los hombres no sobrevivieron más allá de los 10.5 meses.

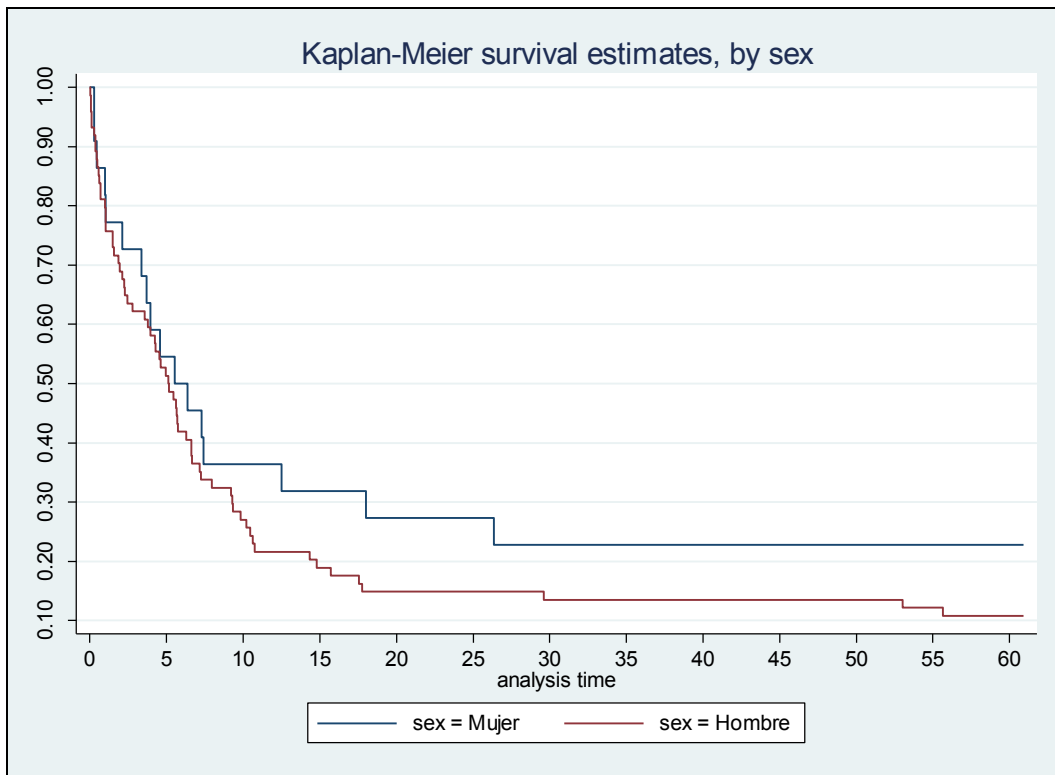
Tabla 18

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Mujer	408.52	.0416136	22	2.13	5.53	26.37
Hombre	935.35	.0705618	74	1.47	5.17	10.47
total	1343.87	.0617619	96	1.47	5.17	10.77



Las curvas de sobrevida estimada en ambos sexos son similares hasta aproximadamente 7 meses de diagnosticada la enfermedad, posterior a ese tiempo las curvas se separan, siendo algo mayor la sobrevida para las mujeres.

Gráfico 4 **Sobrevida según sexo.**



Para determinar si el tiempo de sobrevida se ve afectado por el sexo, se comparan las curvas mediante la d6cima de log-rank:

Tabla 19

Log-rank test for equality of survivor functions		
sex	Events observed	Events expected
Mujer	17	21.59
Hombre	66	61.41
Total	83	83.00

chi2(1) = 1.33  
Pr>chi2 = **0.2480**

No existe diferencia significativa en las curvas de sobrevida según sexo, lo cual indicaría que el tiempo de sobrevida no se ve afectada por esta variable ( $p=0.2480$ ).

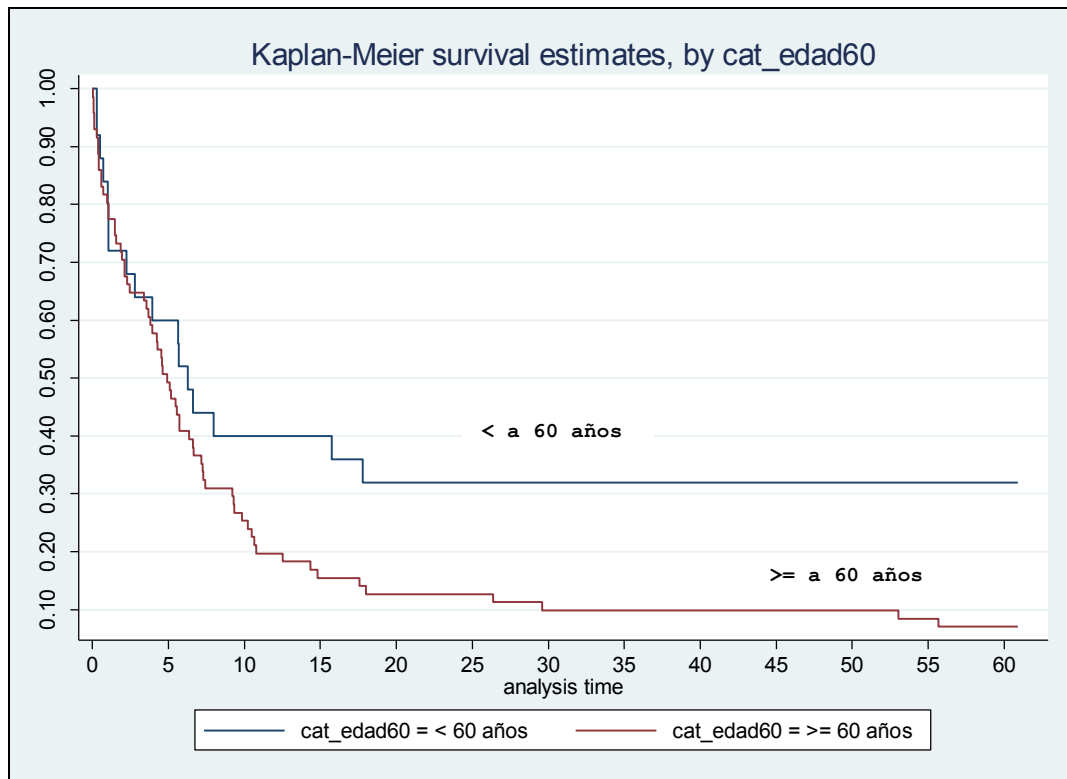
**Edad:** la variable edad es cuantitativa y se procedió a categorizar en: pacientes con menos de 60 años, y pacientes con 60 años y más ; obteniéndose la tabla 20 que describe los tiempos de sobrevida de los pacientes para ambos grupos, donde se observa que los pacientes menores de 60 años tuvieron mejor sobrevida, es así como a los 14 meses duplica la de los pacientes de 60 años y más.

Tabla 20

Cat. Edad	Survivor Function	
	< 60 años	>= 60 años
tiempo	0	1.000
	7	0.440
	<b>14</b>	<b>0.400</b>
	21	0.320
	28	0.320
	35	0.320
	42	0.320
	49	0.320
	56	0.320
	63	.

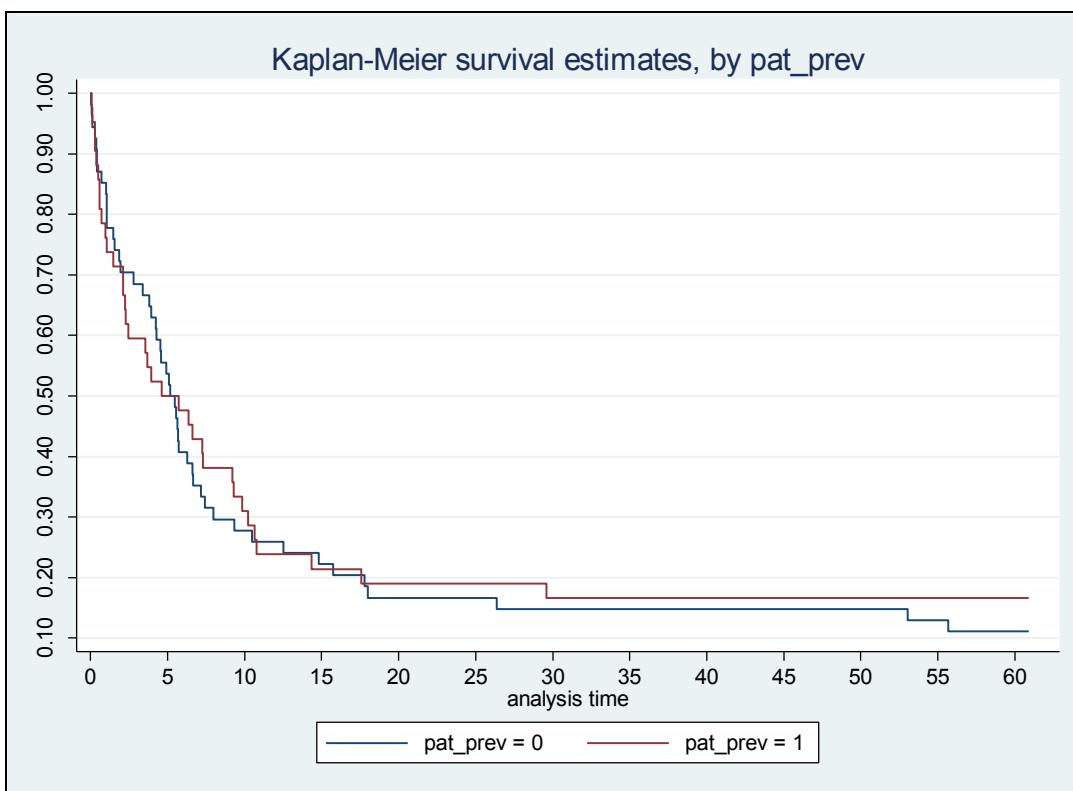
El gráfico 5 muestra que la probabilidad de sobrevida es similar en ambos grupos hasta los 8 meses de diagnosticada la enfermedad, posterior a ese tiempo se produce una estabilización de la curva de sobrevida en el grupo de los menores de 60 años. Situación contraria se produce en los mayores de 60 años, donde la probabilidad sigue decreciendo conforme transcurre el tiempo. Al comparar las curvas de sobrevida a través de la dócima de Log-Rank, ésta arroja un valor  $p=0.0331$ , por lo que las curvas difieren significativamente, evidenciando que la sobrevida de los pacientes se ve afectada por la edad. Según el modelo de Cox el riesgo de morir por cáncer gástrico que tiene un paciente en edades mayores a 60 años es 1.78 veces mayor que en edades de menos de 60 años, diferencia que es significativa ( $p=0.036$ ). (Anexo 3)

Gráfico 5 **Sobrevida según edad**



**Patología previa:** aquellos pacientes que al momento del diagnóstico de la enfermedad presentaban patología crónica asociada, tuvieron un tiempo de sobrevida similar de los que no la presentaron. La mediana del tiempo de sobrevida según la presencia o no de patología previa, fue 5.7 y 5.47 meses, siendo el primer y tercer cuartil de 1.03 – 1.57 y 10.77 – 12.5 meses respectivamente. La comparación de las curvas de sobrevida, mediante la dística de Log-Rank, verifica que la sobrevida de los pacientes no se ve afectada por la presencia de patologías previas. (p=0.7391)

Gráfico 6. **Sobrevida según patología previa**



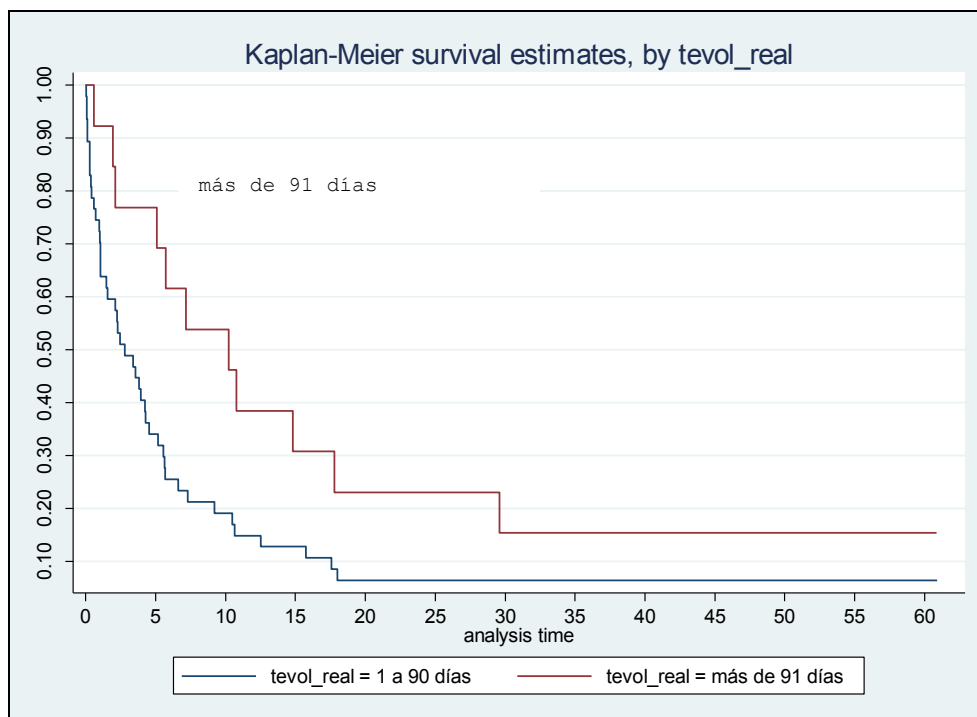
El **tiempo de evolución de los síntomas** mostró curiosamente que los pacientes con menos de tres meses de enfermedad tuvieron un peor pronóstico de sobrevida en comparación con los que presentaron mayor tiempo de molestias, encontrándose que el 75% de los pacientes, no logró sobrevivir más allá de los 6.6 meses, como se muestra en el siguiente cuadro:

Tabla 21

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
1 a 90 d.	363.64	.1209	47	.7	2.8	6.6
91 días y más	227.51	.0484	13	5.1	10.23	17.77
Total	591.15	.093	60	1	3.93	10.47

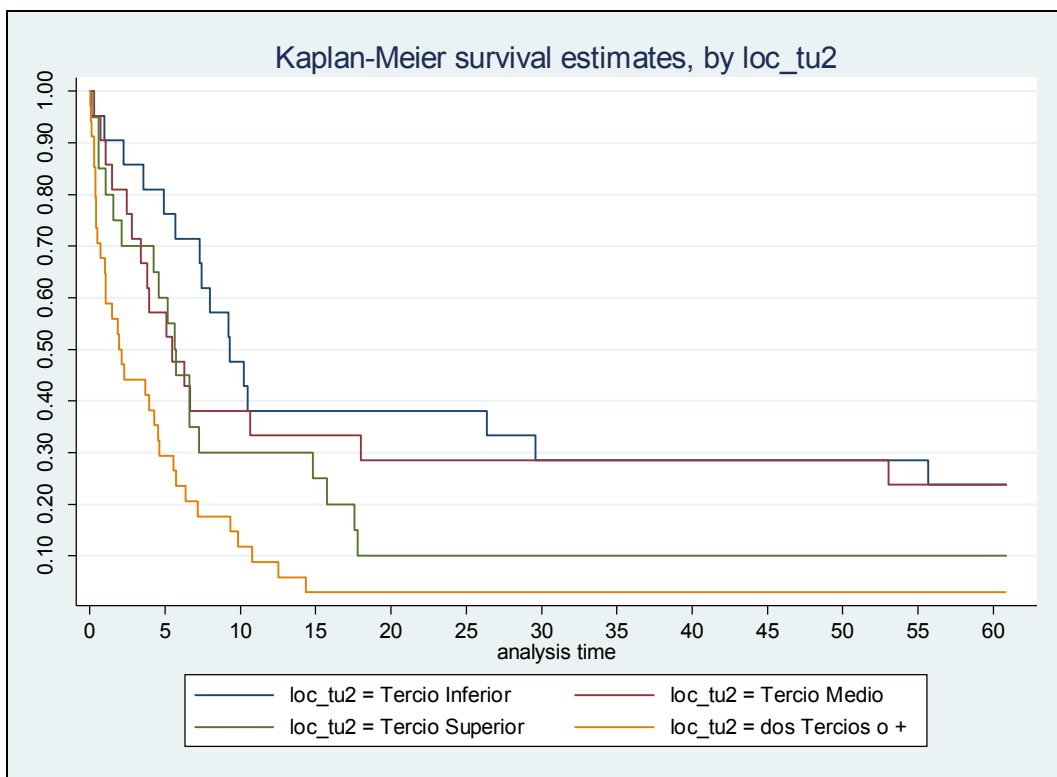
El siguiente gráfico muestra las curvas de sobrevida según tiempo de evolución de los síntomas, en donde la curva de los pacientes que consultaron antes de los 90 días presenta un decrecimiento brusco en los primeros 5 meses en que la probabilidad de sobrevida fue de 0.32, posteriormente esta curva continúa decreciendo en forma paulatina hasta llegar a una probabilidad de 0.064 a los 5 años. En cambio la curva de aquellos pacientes que consultaron después de los 90 días experimenta un decrecimiento gradual y que a los 30 meses se estabiliza hasta el final del período de observación. Al comparar las curvas, se evidencia que la sobrevida se ve afectada por el tiempo de evolución de la enfermedad ( $p= 0.0367$ ). De acuerdo al Modelo de Cox los pacientes que consultaron más tardíamente tuvieron menor riesgo de morir ( $p=0.041$ ). (Anexo 3)

**Gráfico 7. Sobrevida según tiempo de evolución de los síntomas**



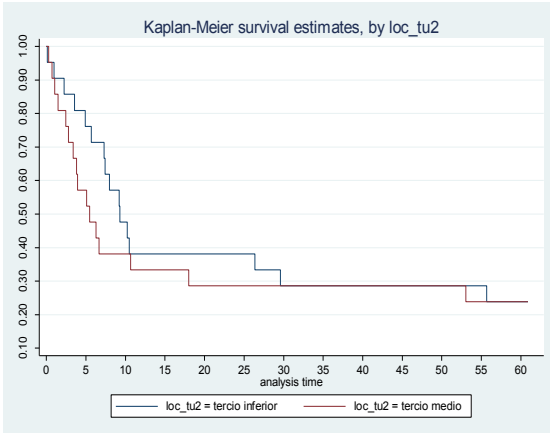
**Localización del tumor en la pared gástrica:** se puede apreciar que los pacientes con tumores ubicados en el tercio inferior y en el tercio medio presentaron la misma probabilidad de supervivencia después de 5 años, siendo ésta de 0.24. La probabilidad de supervivencia después de los 5 años cae a 0.10 cuando los pacientes presentaron lesiones en el tercio superior del estómago. La probabilidad decae aún más en aquellos pacientes con tumores localizados en dos tercios o más del estómago, siendo ésta de 0.03 (gráfico 8).

Grafico 8. **Sobrevida según localización del tumor**

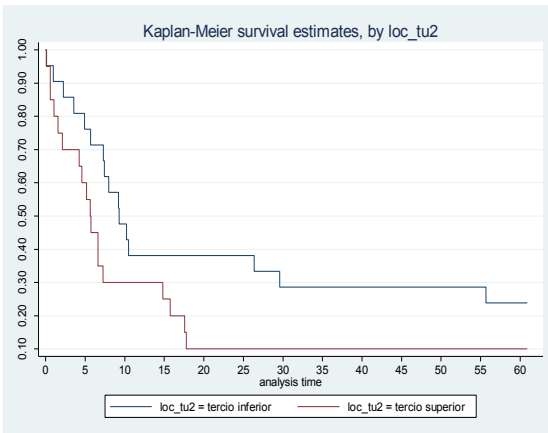


La d cima de log-Rank detecta que existe diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de acuerdo a la localización del tumor en el estómago ( $p=0.000$ ). Con la intención de identificar entre que pares de curvas de supervivencia se aprecia alguna diferencia, se muestran los siguientes gráficos y tabla:

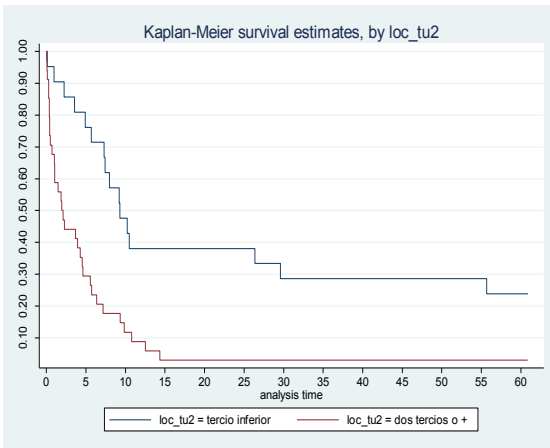
**Gráfico 9:** Tercio inf. v/s Tercio medio



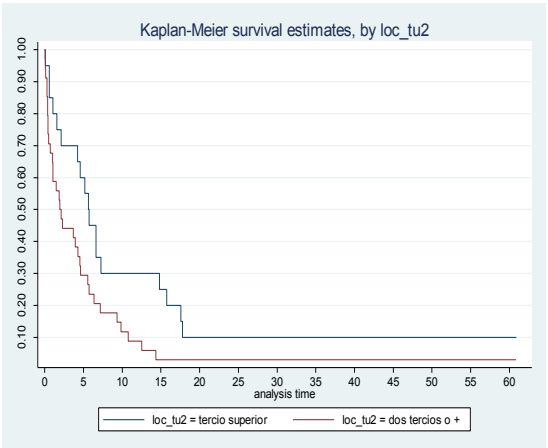
**Gráfico 10:** Tercio inf. v/s Tercio sup.



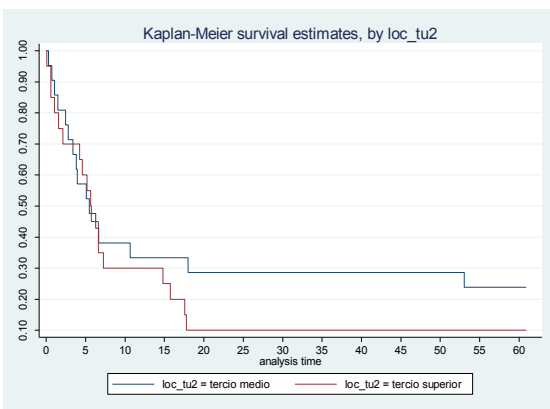
**Gráfico 11:** Tercio inf. v/s Dos tercios. o +



**Gráfico 12:** Tercio sup. v/s Dos tercios o +



**Gráfico 13:** Tercio medio. v/s Tercio sup.



**Gráfico 14:** Tercio medio v/s dos tercios o +

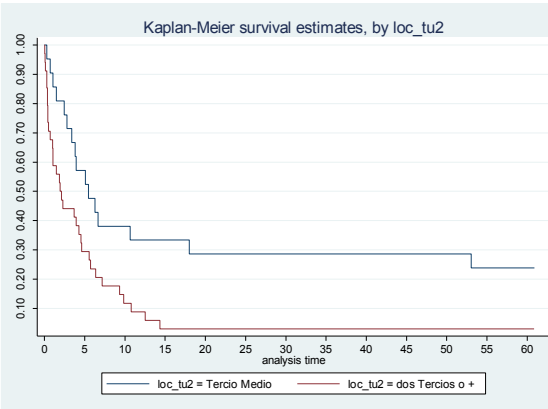


Tabla 22

Test Log – Rank según localizaciones del tumor

Localización	X2	Probabilidad
Inferior – Medio	0.39	0.5297
Inferior – Superior	3.15	0.0758
Inferior – Dos tercios o más	13.07	0.0003 *
Medio – Superior	0.72	0.3969
Medio – Dos Tercios o más	7.23	0.0072 *
Superior – Dos tercios o más	5.06	0.0246 *

(\*)= Diferencia significativa entre las curvas

Un vez realizadas las respectivas dójimas de log-rank, se determinó que existen diferencia significativa entre las curvas de sobrevida de aquellos pacientes con tumores localizados en el tercio inferior respecto de aquellos que tenían la lesión localizada en dos tercios o más del estómago. También se presentó esta diferencia entre los pacientes con tumor localizado en el tercio medio o tercio superior de aquellos en donde la lesión afectaba los dos tercios o más del órgano. De acuerdo al Modelo de Cox el riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores localizados en dos tercios o más del órgano es 2.43 veces mayor que en los pacientes con tumores en otras localizaciones. (Anexo 3)

**Profundidad de la infiltración tumoral:** al analizar el tiempo de sobrevida de los pacientes de acuerdo a la invasión tumoral de la pared gástrica, se encontró que la mediana para los pacientes con tumores intermedios fue de 26 meses, en cambio la mediana para los pacientes con tumores avanzados fue de 4.5 meses. Cabe destacar que todos los pacientes con cáncer gástrico incipiente sobrevivieron más de cinco años.

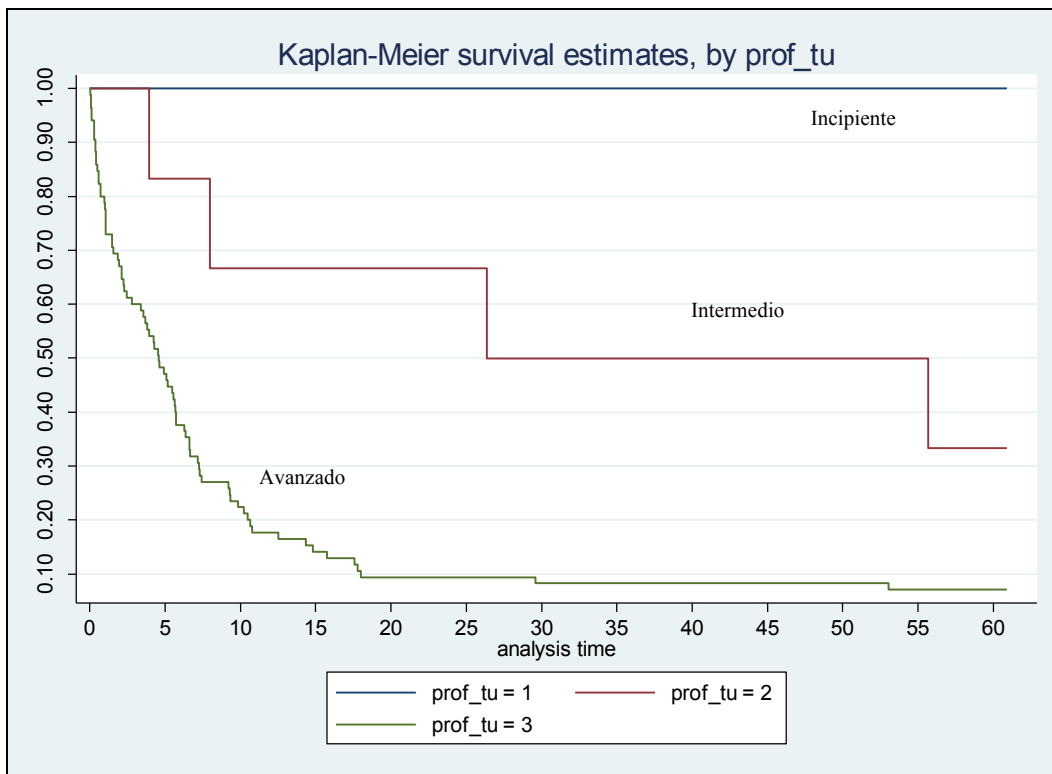


Tabla 23

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Incipiente	304.37999	0	5	.	.	.
Intermedio	215.74000	.0185	6	7.97	26.37	.
Avanzado	823.74999	.0959	85	1.03	4.57	9.27
Total	1343.8699	.0618	96	1.47	5.17	10.77

Los pacientes con tumores avanzados tuvieron una menor sobrevida cercana al 7% después de cinco años, respecto de aquellos casos con tumores intermedios e incipientes cuya sobrevida alcanzó al 33% y 100% respectivamente en el mismo tiempo de observación.

Gráfico 15. Sobrevida según profundidad de la infiltración tumoral



Se puede observar en los 12 primeros meses un importante decrecimiento en la curva de los pacientes con tumores avanzados, donde alrededor del 80% de ellos no sobrevivió a

los 11 meses; posteriormente la curva continúa decreciendo más lentamente. Se destaca que no se registraron muertes en el grupo de pacientes con cáncer Incipiente. Al comparar las curvas de sobrevida de los pacientes con cáncer avanzado e intermedio, resultó significativa ( $p= 0.0212$ ). Se establece de esta forma que la sobrevida de los pacientes se ve influenciada por la profundidad de la invasión tumoral en la pared gástrica. El riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores avanzado es de 6.5 veces mayor que en los paciente con tumores intermedios e incipientes. (Anexo 3)

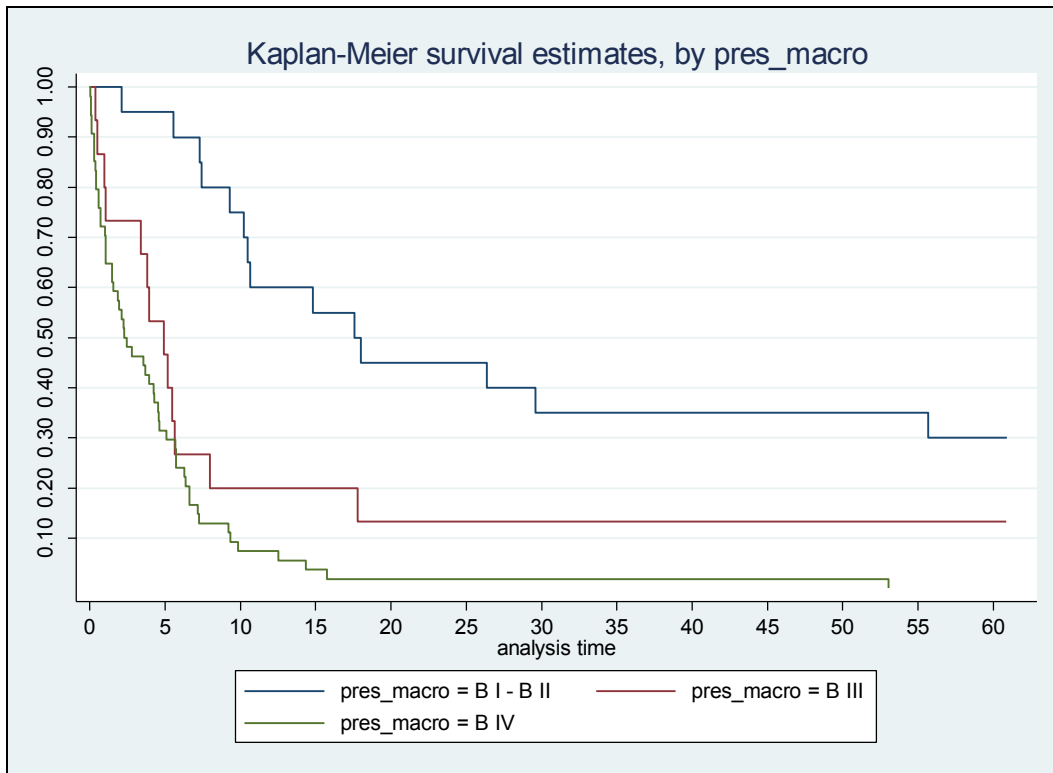
**Presentación macroscópica del tumor:** Para analizar la sobrevida de acuerdo a la presentación macroscópica del tumor según el criterio de clasificación de Borrmann, se procedió a agrupar a los pacientes en la siguiente forma: Borrmann I y II, Borrmann III y Borrmann IV; (conforme a la baja frecuencia de BI ). El siguiente cuadro describe los tiempos de sobrevida para esta clasificación.

Tabla 24

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
B I - B II	590.3100042	.0237164	20	9.27	17.57	.
B III	182.6499978	.0711744	15	1.03	4.93	7.97
B IV	249.0899982	.2167891	54	.7	2.43	5.73
total	1022.05	.0792525	89	1.03	4.6	9.83

Al analizar el tiempo de sobrevida se encontró que la mitad de los pacientes con tipo macroscópico B III y IV no sobrevivieron más allá de los 4.9 y 2.4 meses respectivamente.

Gráfico 16 **Sobrevida según presentación macroscópica del tumor**



La d cima de Log-Rank detecta que existen diferencias significativas entre las curvas de sobrevida de acuerdo al tipo macroscópico. El siguiente cuadro muestra el p-value de dichas comparaciones:

Tabla 25

Test Log – Rank según Clasificación macroscópica

Tipo macroscópico	X2	Probabilidad
Borrmann I y II – Borrmann III	7.51	0.0061 *
Borrmann I y II – Borrmann IV	34.10	0.000 *
Borrmann III – Borrmann IV	3.07	0.0795 *

(\*)= Diferencia significativa entre las curvas

Al evaluar el riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con Borrmann III o IV, este es de 2.7 y 5.3 veces mayor respectivamente que el de los pacientes con Borrmann I o II. (Anexo 3)

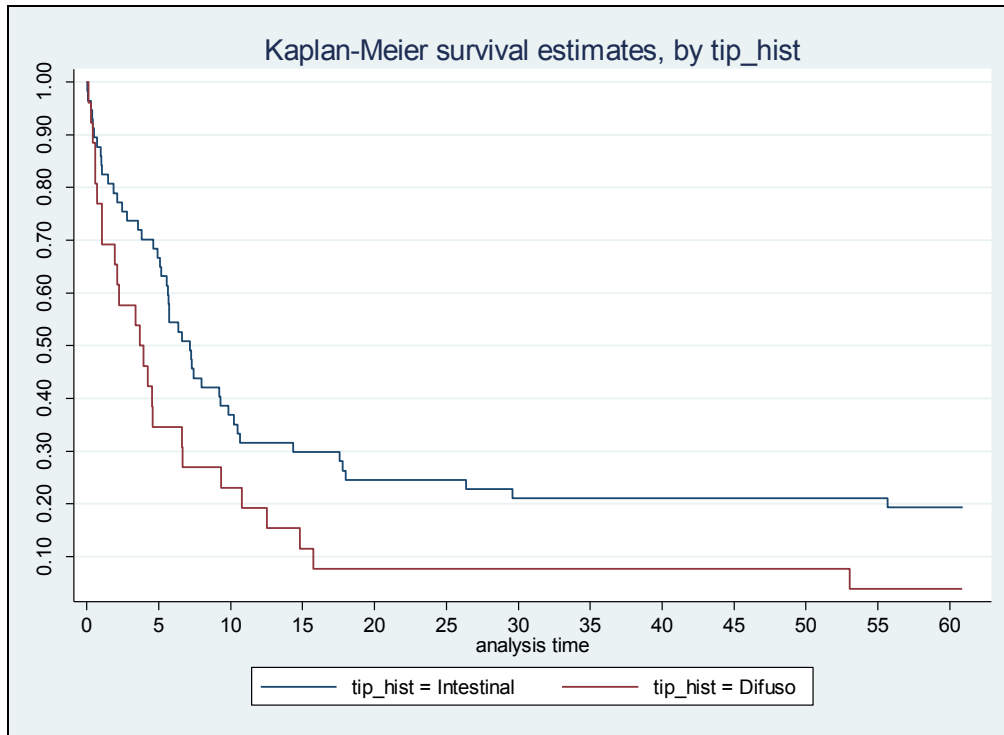
**Tipo histológico:** De acuerdo a la Clasificación histológica de Lauren se apreció que el tiempo de sobrevida en pacientes con lesiones de tipo difuso fue menor que en los pacientes con tumores del tipo intestinal. El siguiente cuadro muestra que el 75% de los pacientes con lesiones de tipo difuso no sobrevivieron más allá de los 9 meses, en cambio aquellos con lesiones de tipo intestinal sobrevivieron hasta 18 meses.

Tabla 26

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Intestin	1030.23	.0446502	57	2.8	7.17	18
Difuso	225.649	.110791	26	1.03	3.93	9.33
total	1255.879	.0565341	83	1.93	5.7	14.8

Los pacientes con lesiones de tipo intestinal tuvieron una sobrevida a cinco años del 19%, y los del tipo difuso de 4%. Se puede observar en ambas curvas un decrecimiento brusco hasta el año aproximadamente, estabilizándose a partir de los 16 meses en el caso de los de tipo difuso y 30 meses los de tipo intestinal. Al comparar las curvas de sobrevida se detecta que existe diferencia significativa ( $p= 0.0184$ ).

Gráfico 17 **Sobrevida según tipo histológico**



El riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores de tipo difuso es 1.8 veces mayor respecto de los pacientes con tumores de tipo Intestinal. (Anexo 3)

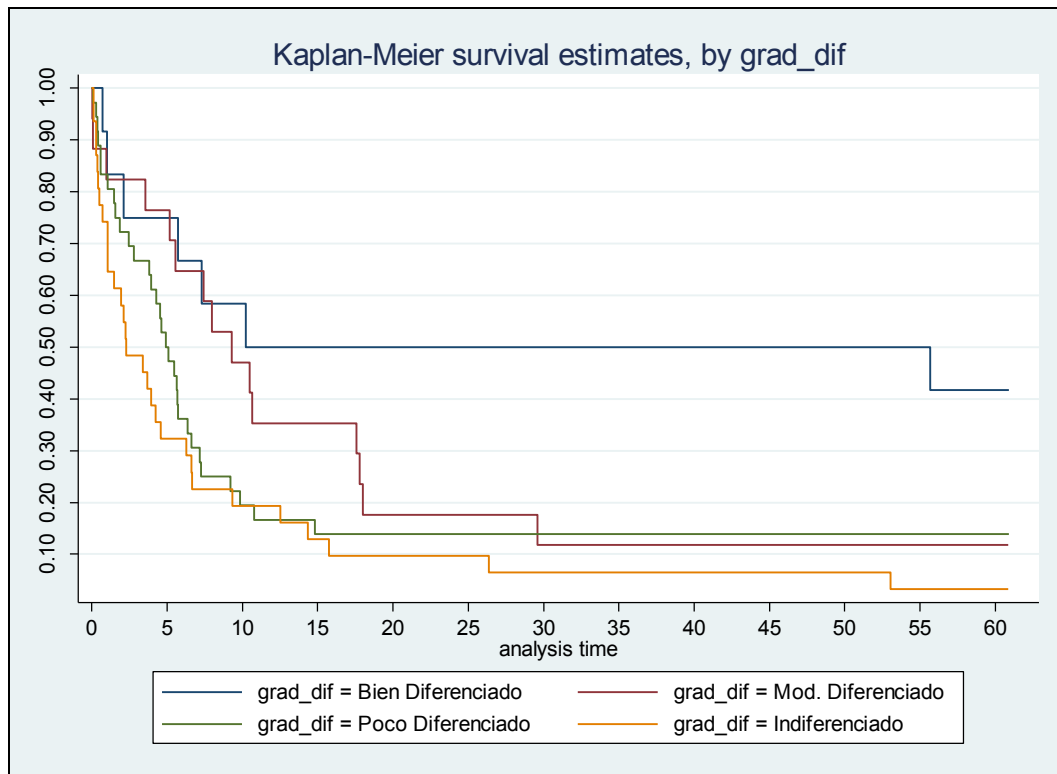
**Grado de diferenciación celular:** se encontró un tiempo de sobrevida mayor para aquellos pacientes con lesiones *bien diferenciadas*, siendo la mediana de 10.2 meses lo que quintuplica el 2.3 alcanzado por los casos con lesiones *indiferenciadas*.

Tabla 27

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Bien dif	387.1399	.0180813	12	2.13	10.23	.
Mod dif	265.7599	.0564419	17	5.17	9.27	17.77
Poco dif	443.5800	.0698859	36	1.57	4.93	7.23
Indiferenciado	247.38999	.121266	31	.7	2.27	6.67
Total	1343.8699	.0617619	96	1.47	5.17	10.77

La sobrevida a cinco años de los pacientes con lesiones *bien diferenciadas* fue de 42%, en cambio para aquellos con lesiones *moderadamente diferenciadas* ésta disminuyó a 11%, cifra cercana al 13% que alcanzó el grupo de los *poco diferenciados*. La sobrevida disminuyó en forma notoria para aquellos con lesiones *indiferenciadas* con tan sólo 3% en el mismo periodo de seguimiento. El siguiente gráfico muestra las curvas de sobrevida:

Gráfico 18 **Sobrevida según grado de diferenciación celular**



Al aplicar la d cima de Log-Rank se puede observar que existen diferencias entre las curvas de sobrevida de los pacientes según el grado de diferenciación celular ( $p=0.0106$ ). El siguiente cuadro muestra el p-value de las comparaciones entre curvas:

Tabla 28

Test Log – Rank según Grado de Diferenciación celular

Grado de Diferenciación celular	Chi 2	Probabilidad
Bien diferenciado - Mod. diferenciado	2.08	0.1488
Bien diferenciado - Poco diferenciado	4.29	0.0384 *
Bien diferenciado - Indiferenciado	8.80	0.0030 *
Mod.diferenciado - Poco diferenciado	1.39	0.2378
Mod diferenciado - Indiferenciado	3.97	0.0463*
Poco diferenciado - Indiferenciado	1.75	0.1853

(\*)= Diferencia significativa entre las curvas

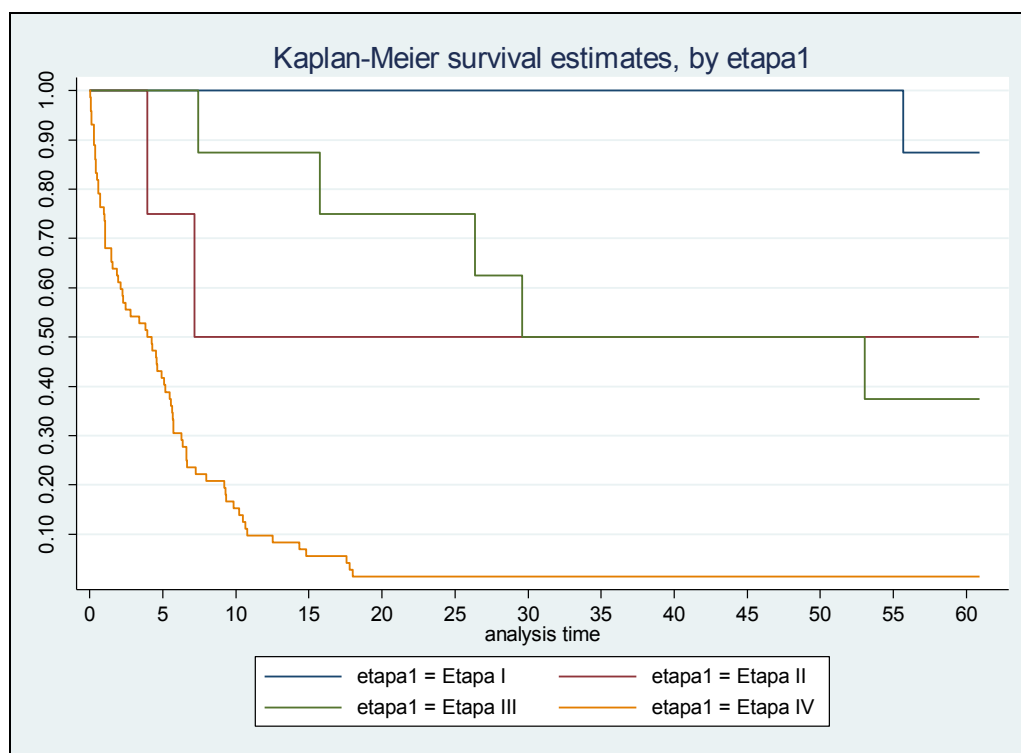
El riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con células indiferenciada es 1.8 veces mayor, respecto de aquellos pacientes que no están en ésta clasificación celular. (Anexo 3)

**Etapa clínica de la enfermedad:** de acuerdo a esta variable los pacientes en etapa I sobrevivieron casi en su totalidad; en etapa II sobrevivieron la mitad de los casos; en etapa III la mitad de los casos consiguió sobrevivir hasta los 30 meses. Cabe destacar, que en etapa IV, donde se concentra la mayor frecuencia de pacientes, el 75% de ellos no logró sobrevivir más allá de 6.6 meses, sólo un caso sobrevivió a los 5 años, siendo la sobrevida del 1% al final del estudio,

Tabla 29

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Etapa I	481.84999	.0020753	8	.	.	.
Etapa II	132.83999	.0150557	4	3.93	7.17	.
Etapa II	314.76999	.0158846	8	15.73	29.6	.
Etapa IV	397.71000	.178522	72	1	3.93	6.63
total	1327.169998	.0595252				

Gráfico 19 **Sobrevida según etapa clínica**



Al aplicar la d cima de Log Rank se puede establecer que existen diferencias en las curvas de sobrevida de los pacientes en etapa IV cuya sobrevida es francamente menor que el resto de los pacientes en etapa III, II y I. Las diferencias entre las distintas etapas se presentan en el siguiente cuadro:

Tabla 30  
Test Log – Rank según Etapa Clínica

Etapa Clínica	Chi 2	Probabilidad
Etapa I - Etapa II	2.46	0.1171
Etapa I – Etapa III	4.88	0.0272*
Etapa I - Etapa IV	25.69	0.0000*
Etapa II – Etapa III	0.01	0.9300
Etapa II – Etapa IV	5.62	0.0178*
Etapa III – Etapa IV	18.69	0.0000*

(\*)= Diferencia significativa entre las curvas



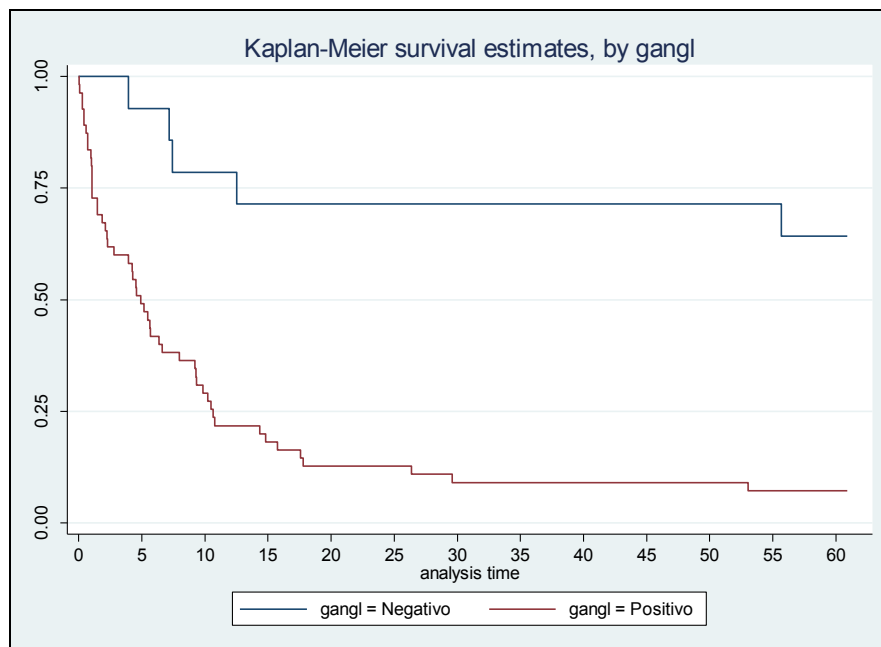
El riesgo de morir por cáncer gástrico en etapa IV, es 10.9 veces mayor respecto de otras etapas clínicas. (Anexo 3)

**Compromiso ganglionar:** el tiempo de sobrevida en los pacientes sin compromiso fue mayor que en aquellos con compromiso. Así se observa que las tres cuartas partes de los pacientes con invasión ganglionar no lograron sobrevivir más allá de 11 meses. Un pronóstico mejor tuvieron aquellos pacientes sin invasión ganglionar ya que la cuarta parte sobrevivieron al menos 12 meses. A los 5 años se encontró que 65% de los pacientes sin compromiso ganglionar sobrevivieron, y en el otro grupo un 7%.

Tabla 31

	tiempo al riesgo	tasa incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Negativo	634.58999	.0078791	14	12.5	.	.
Positivo	605.64000	.0842084	55	1.03	4.93	10.63
total	1240.2299	.0451529	69	1.87	6.63	17.77

Gráfico 20 Sobrevida según compromiso ganglionar



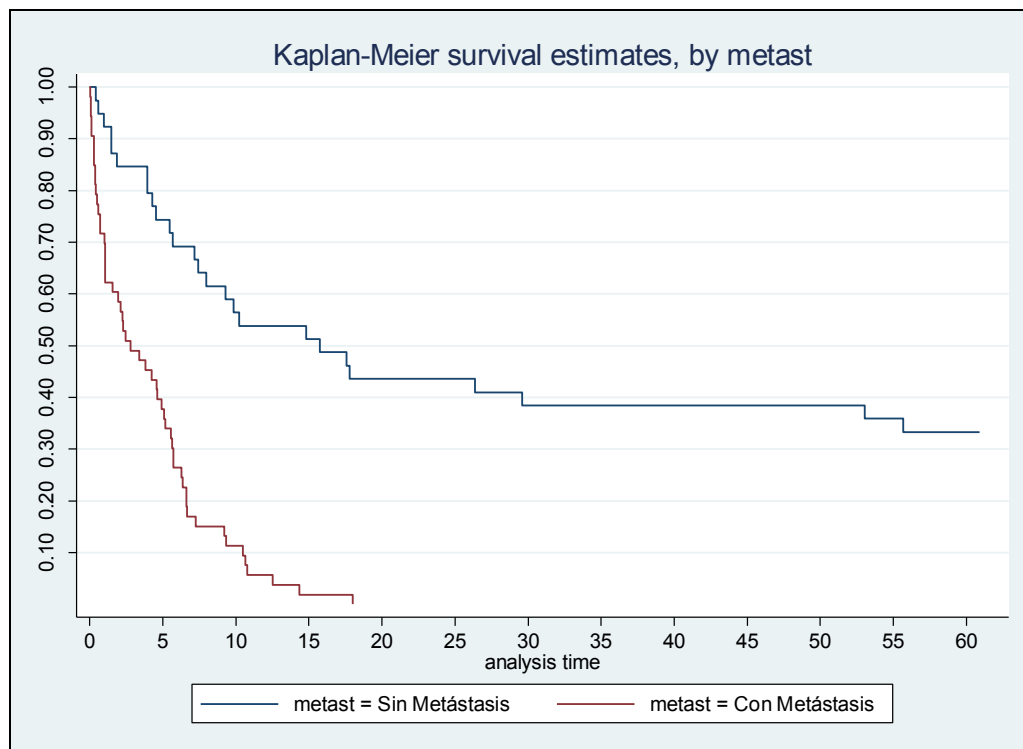
Las curvas de sobrevida son significativamente distintas ( $p$ -value 0.000). El riesgo de morir de cáncer gástrico en aquellos pacientes con compromiso ganglionar es 5.9 veces mayor. (Anexo 3)

**Metástasis a distancia:** El tiempo de sobrevida en los pacientes sin metástasis fue notablemente mayor que en aquellos con metástasis, lo cual se refleja en que el 25% de los casos con metástasis no logra sobrevivir 1 mes.

Tabla 32

	tiempo al riesgo	tasa incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Sin	1108.4499	.0234562	39	4.53	15.73	.
Con	218.7200	.2423189	53	.7	2.8	6.27
total	1327.1699	.0595252	92	1.47	5.53	14.33

Gráfico 21 **Sobrevida según metástasis a distancia**



En los pacientes donde existió metástasis a distancia no hubo sobrevida a 5 años, a los 19 meses falleció el último paciente. En los casos en que no existió metástasis a

distancia, la sobrevida alcanzó al 33%. Al comparar las curvas estas difieren significativamente y el riesgo de morir para los pacientes con metástasis es de 4.63 veces mayor. (Anexo 3)

No existe diferencia significativa entre las curvas de sobrevida de los pacientes con metástasis hepática y peritoneal (p-value 0.2814)

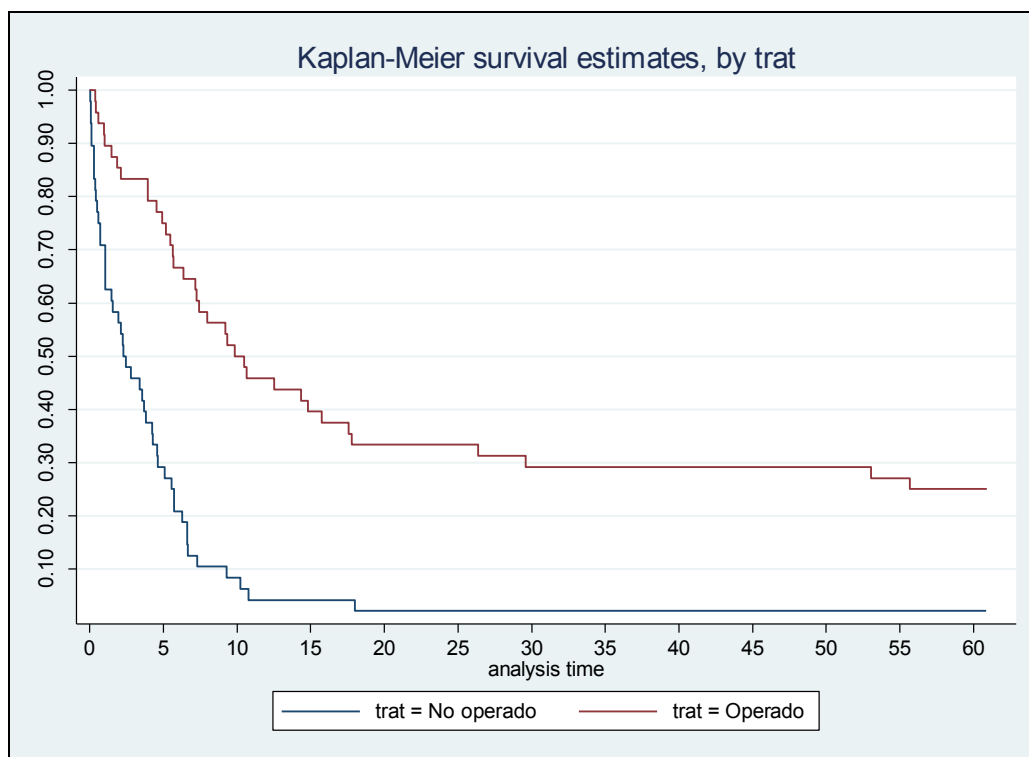
**Tratamiento:** la sobrevida fue significativamente menor en el grupo de pacientes que no fue operado, con una mediana de 2.4 meses frente al grupo operado cuya mediana de sobrevida fue de 10.5 meses.

Tabla 33

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
No opera	222.239	.2115	48	.6	2.43	5.7
Operado	1121.629	.0321	48	5.17	10.47	.
total	1343.8699	.0618	96	1.47	5.17	10.77

La sobrevida a 5 años de los pacientes *operados* fue de 25% en comparación al 2% para los pacientes que no se operaron. En la curva de sobrevida de los pacientes *no operados* (gráfico 22), se puede apreciar que sólo dos pacientes de 48, llegaron vivos a los 18 meses de seguimiento y sólo un caso sobrevivió a los 5 años. Existe diferencia significativa entre ambas curvas de sobrevida, siendo mejor la sobrevida en los pacientes operados (p=0.000). De acuerdo al Modelo de Cox, los pacientes operados tiene 0.28 veces menor riesgo de morir que aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente. Esto evidencia el carácter protector de esta variable. Es decir, aquellos pacientes que no fueron operados tienen 3.6 veces más riesgo de morir por cáncer gástrico respecto de aquellos operados. (Anexo 3)

Gráfico 22 **Sobrevida según tratamiento**



**Tipo de cirugía:** se observó una menor sobrevida en el grupo de pacientes sometidos a laparotomía exploradora y a cirugía paliativa, siendo la mediana de sobrevida de 5.67 y 5.17 meses respectivamente, aumentando notablemente el tiempo de sobrevida en el grupo de pacientes sometidos a cirugía curativa.

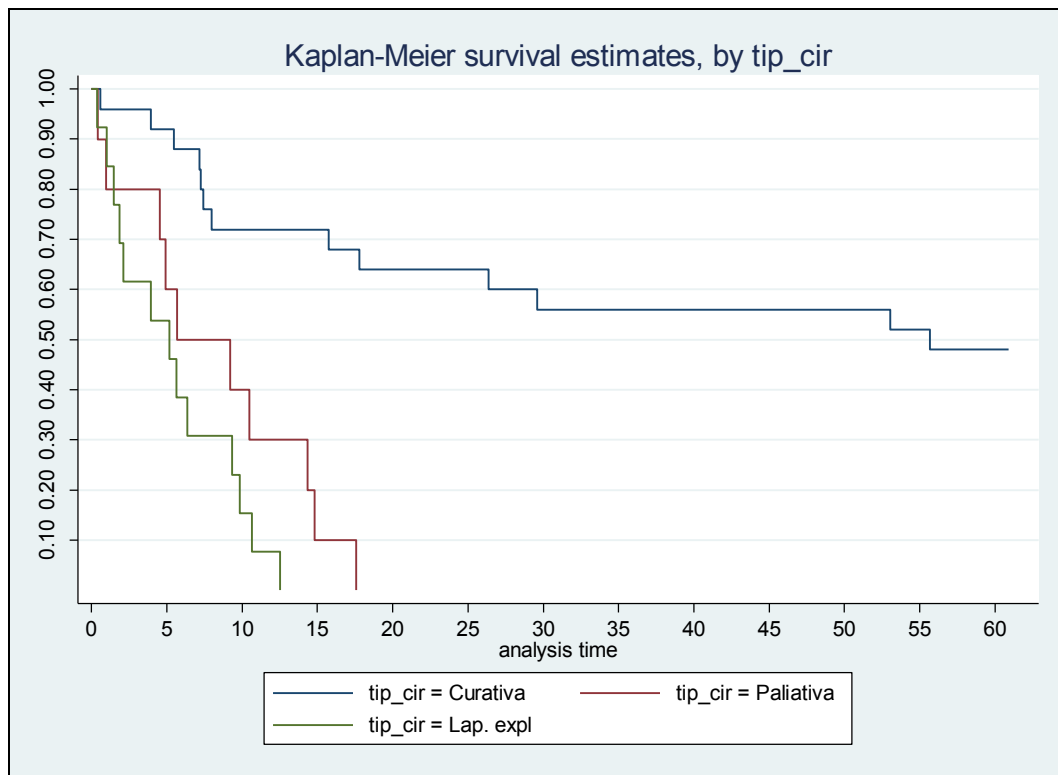
Tabla 34

	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Curativa	968.499	.0134	25	7.97	55.67	.
Paliativ	82.900	.1206	10	4.53	5.67	14.33
Lap. exp	70.2300	.1851	13	1.87	5.17	9.33
total	1121.629	.0321	48	5.17	10.47	.

Al analizar la curva de sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía efectuada, se observa que en la serie de pacientes en donde no se realizó la resección del tumor, vale decir, en aquellos que se les efectuó laparotomía exploradora, 12 meses es el tiempo más prolongado

de sobrevida. Aquellos en quienes se realizó cirugía paliativa lograron sobrevivir como máximo 18 meses. Mejor pronóstico tuvieron aquellos en quienes se resecó el tumor con márgenes negativos, en donde la sobrevida a 5 años fue 48%.

Gráfico 23 **Sobrevida según tipo de cirugía**



Al aplicar la d cima de Log Rank se puede establecer que existen diferencias entre las curvas de sobrevida de los pacientes según el tipo de cirugía ( $p=0.000$ ). El siguiente cuadro muestra el p-value de las comparaciones entre curvas:

Tabla 35

Test Log – Rank según tipo de cirugía

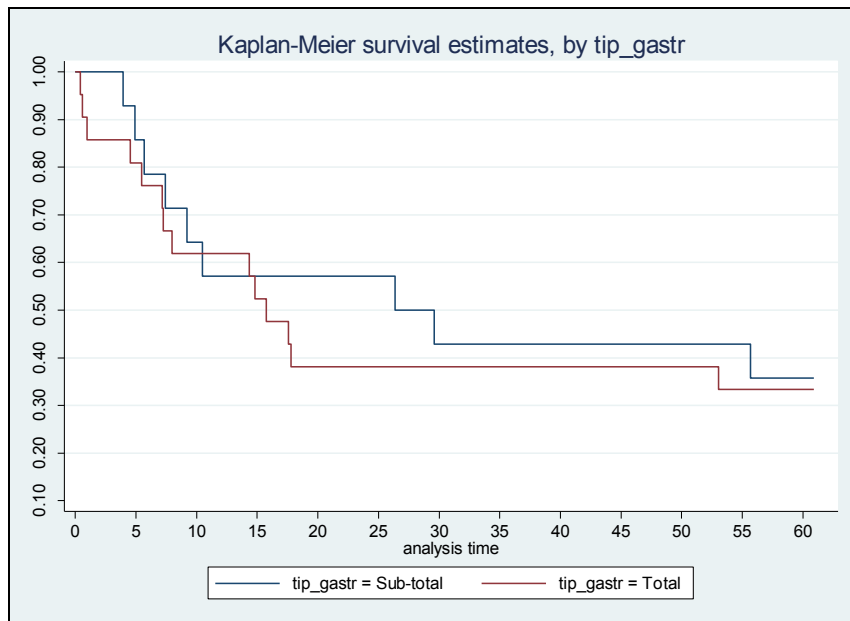
Tipo de Cirugía	X2	Probabilidad
Curativa - Paliativa	15.25	0.0001*
Curativa – Laparotomía exploradora	22.86	0.0000 *
Paliativa – Laparotomía Exploradora	2.16	0.14

(\*)= Diferencia significativa entre las curvas

Los pacientes sometidos a cirugía paliativa y aquellos a los cuales se les efectuó laparotomía exploradora tienen 6 y 9 veces más riesgo de morir respectivamente que aquellos operados con intención curativa. (Anexo 3)

Finalmente, de acuerdo al **tipo de gastrectomía** efectuada en el grupo reseado, se puede observar que el tiempo de sobrevida en los pacientes con gastrectomía subtotal fue similar a los pacientes a los que se les realizó gastrectomía total. Es así, que la sobrevida a 5 años fue de 35% y 33% respectivamente. No existe evidencia estadística para afirmar que ambas curvas difieran ( $p=0.71$ ). A través del modelo de Cox el riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con gastrectomía total es de 1.2 veces mayor que de aquellos con subtotal a pesar de no ser significativa esta estimación.

Gráfico 24 **Sobrevida según tipo de gastrectomía**



De lo anterior se puede decir que las variables que tienen un fuerte impacto o están asociadas significativamente con la sobrevida de estos pacientes son: edad, tiempo de evolución de los síntomas, localización del tumor, profundidad de la invasión tumoral, presentación macroscópica del tumor (Clasificación Borrmann), tipo histológico, grado de diferenciación celular, etapa de la enfermedad, compromiso ganglionar, metástasis a distancia, tratamiento y tipo de cirugía.

### **Análisis Multivariado: Modelo Predictivo**

Para establecer el papel conjunto de estas variables en la sobrevida, se procedió a buscar aquel Modelo de Cox más representativo. En el Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox con procedimiento Stepwise, considerando un poder de retención de 0.1, establece las siguientes variables: Tratamiento no curativo ( $p=0.000$ ) y localización del tumor (dos tercios o más) ( $p=0.038$ ) ambos altamente significativos ( $p<0.05$ ). (Anexo 3)

```
Cox regression -- Breslow method for ties
```

No. of subjects =	96	Number of obs =	96
No. of failures =	83		
Time at risk =	1343.869998		
Log likelihood =	-297.81563	LR chi2(2) =	50.43
		Prob > chi2 =	0.0000

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Trat no curativo	6.321562	2.17987	5.35	0.000	3.215909 12.42639
Loc 2/3 o +	1.633283	.3853391	2.08	0.038	1.028581 2.593491

Es decir, un paciente con cáncer gástrico que tenga un tumor localizado en 2/3 o más del estómago tiene 1.63 veces más riesgo de muerte que un paciente con tumor localizado a nivel inferior, medio o superior del estómago, controlando por la variable tratamiento no curativo. Los pacientes que no son tratados con intención curativa (cirugía paliativa, laparotomía exploradora o no son operados) tienen 6.3 veces mas riesgo de muerte en relación a aquellos enfermos que son sometidos a cirugía curativa, ajustando por la variable localización del tumor, se concluye así que estas variables son determinantes en la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico.



## **CAPITULO VII DISCUSIÓN**

## ***Discusión***

Los datos descriptivos en esta investigación, son semejantes a los referidos en otros trabajos. En cuanto a la edad del diagnóstico, se observa que actualmente es superior a la referida en los últimos veinte años, siendo en nuestros pacientes de 66 años. La distribución por sexo muestra una preponderancia del sexo masculino con una relación de 3:1 con respecto al sexo femenino, como ya ha sido publicado (11,18,30,62)

En este trabajo el 74% de los pacientes tenía al momento del diagnóstico 60 años y más, presentando patologías asociadas un 49% de ellos, siendo la hipertensión arterial la enfermedad crónica más frecuente, lo que coincide con lo encontrado por Alvarez y Heise (13,62).

En cuanto a los síntomas previos al diagnóstico son los mismos señalados por otros autores, como dolor abdominal y baja de peso (11,32,34). El tiempo de evolución de los síntomas corresponde a lo publicado previamente en Chile, con menos de dos años de evolución sintomática (34). Llama si la atención que casi el 80% de los pacientes consultaron precozmente, es decir, antes de 3 meses del inicio de la sintomatología y a pesar de ello se encontraban en etapas evolutivas avanzadas de la enfermedad (el 75% de los casos diagnosticados en etapa IV).

En relación a la localización tumoral, los resultados no son concordantes con otras publicaciones en la que se pone de manifiesto un aumento de frecuencia para los tumores situados en la porción proximal del estómago, destacándose en este estudio que el 35% de los pacientes presentaron lesiones que ocupan dos tercios o más del estómago (10,13,16,17,61).

El porcentaje de tumores incipientes puede considerarse un índice de la precocidad del diagnóstico. Nuestra cifra de 5%, es inferior a la comunicada por otros centros

nacionales, y muy distante de hospitales japoneses, que llegan a presentar cifras cercanas al 40%-60% de tumores incipientes (11,16,20,42,44,46,62)

El análisis de los tipos morfológicos del cáncer gástrico incipiente mostró una franca predominancia de las lesiones de tipo mixto al igual que otras series nacionales (4,10,20,23)

El tipo tumoral según la Clasificación de Borrmann, mostró un predominio de los tumores ulcerados Borrmann IV (56%) a diferencia de otras publicaciones nacionales en donde la mayor frecuencia se encuentra en el tipo Borrmann III (18,30,44) .

Respecto al tipo histológico los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con los de Alvarez y Valenzuela, que muestran una mayor frecuencia de pacientes con tipo intestinal lo que podría ser explicado por el alto porcentaje de pacientes de sexo masculino y de edad avanzada, contrastando la afirmación del aumento del carcinoma difuso en la década de los 90 que menciona en su trabajo Csendes (10,13,15,18).

En relación al grado de diferenciación celular este estudio encontró que el 70% de los enfermos tenían tumores poco diferenciados e indiferenciados, superior al 67% y 64.3% encontrado por Alvarez, estos datos concuerdan con el cambio significativo del patrón histológico del carcinoma gástrico en nuestro país con aumento del de tipo indiferenciado (4,15,44).

De acuerdo a la etapa clínica según la clasificación T.N.M., el 75% de los pacientes estaba en etapa IV principalmente por la presencia de metástasis a distancia, cifra similar a la encontrada recientemente por Heise. (62). Este dato contrasta con los de otros autores nacionales como Alvarez y Hernández, que muestran una menor frecuencia en esta etapa avanzada de la enfermedad. (13,33). En los tumores avanzados el compromiso ganglionar alcanzó al 91% de los casos, como se señala en otras series (14,15,26,27). Es interesante destacar que no hubo compromiso ganglionar en las lesiones incipientes, lo que no es coincidente con otras publicaciones nacionales en donde las metástasis a ganglios N1 han incurrido en el 11% (23).

Al igual que otros estudios, las dos localizaciones metastásicas más frecuentes fueron hepáticas y peritoneales, resultando ser la principal causa de no operabilidad (11).

Al analizar en este estudio la sobrevida global según Kaplan Meier a 5 años, esta fue de 13.5% para ambos sexos. Resultados no comparables a los registros europeos con sobrevida de alrededor del 20% y más aún del registro del Japón que informa 40-60% a 5 años (62,63). A nivel nacional, treinta años atrás, en 1974, Csendes y Medina publicaron un estudio cooperativo efectuado en el periodo 1969-1972 en 752 pacientes con cáncer gástrico atendidos en cinco hospitales de Chile, entre ellos el Hospital Regional de Punta Arenas registrándose un 6.6% de sobrevida a 5 años, cifra inferior a la encontrada en esta investigación (64).

En relación al sexo no se encontró diferencias de comportamiento pronóstico tal como lo describen otros autores (42,43).

En nuestra serie el grupo menor de 60 años tuvo una mejor sobrevida que el resto, quizás atribuible a que la mitad de los pacientes mayores de 60 años presentaron al momento del diagnóstico una o más patologías crónicas.

En cuanto al tiempo de evolución de la sintomatología, su influencia en el pronóstico resultó ser controvertida. Los casos de buen pronóstico tuvieron una historia de mayor duración y los casos de mal pronóstico tuvieron un periodo sintomático muy corto. Por lo tanto, se evidenció que no es real la tendencia a creer que un menor tiempo de historia se asocia con mejor pronóstico al diagnosticarse las lesiones en etapas más tempranas.

Respecto a la localización del tumor en la pared gástrica los resultados fueron mejores en las lesiones del tercio distal y medio. En las lesiones muy extensas o localizadas en la parte alta del estómago la sobrevida a largo plazo fue menor, coincidiendo con otros autores (4,43,46). La totalidad de las lesiones incipientes e intermedias se presentaron en la parte distal y media del órgano, factor que puede explicar en parte esta diferencia estadística en la sobrevida de los pacientes.

La invasión en profundidad de la pared gástrica es un factor pronóstico de primer orden. En esta serie, se obtuvo una significativa relación entre la sobrevida y el grado de crecimiento parietal, al igual que han señalado otros autores (22,31). El cáncer incipiente fue de excelente pronóstico (100%), en tanto para el que invade la muscular o llega hasta la serosa el pronóstico fue progresivamente peor, 33% y 7% respectivamente en esta serie. Las experiencias nacionales publicadas comunican cifras francamente superiores para el cáncer gástrico con invasión de la serosa desde un 12.5% a un 38% de sobrevida a los 5 años (31,34,42,43,47,64). Stambuck publicó recientemente un trabajo obteniendo una sobrevida del 47% para los casos avanzados (65). En el cáncer intermedio las cifras van de 48.9% a 75%, igualmente superiores a las encontradas en este estudio.(31,34,64).

La clasificación de Borrmann tiene relación con el pronóstico ya que los tumores Borrmann III y IV son lesiones más infiltrantes, con mayor frecuencia de metástasis por lo que la sobrevida de los pacientes es menor que la que presentan los tumores Borrmann I y II. Igualmente si los pacientes se agrupan en estadios clínicos, la sobrevida va disminuyendo del estadio I al IV. En relación a estos dos puntos, este estudio confirma estas aseveraciones ; la sobrevida a cinco años de los pacientes con lesiones Borrmann I ó II fue de 30%, disminuyendo a un 13% en lesiones Borrmann III y a 0% en lesiones Borrmann IV (sólo 2 pacientes llegaron vivos a los 16 meses de seguimiento). En cuanto a la etapa clínica, un sólo paciente en etapa IV se encontraba vivo a los cinco años, ya que todos fallecieron antes de los 18 meses.

La sobrevida para los pacientes con tumores de tipo intestinal en la Clasificación de Lauren, fue significativamente mayor que para los de tipo difuso ( $p=0.0184$ ), como muestran las series de Valenzuela y Heise (55,62). Asimismo, se encontró una sobrevida significativamente mayor en los tumores bien diferenciados con respecto a los poco diferenciados e indiferenciados.

En relación al efecto del compromiso de las barreras linfonodales en la sobrevida a cinco años, en este estudio los pacientes sin compromiso linfonodal presentaron una sobrevida del 65% y los que tuvieron linfonodos invadidos del 7%, lo que concuerda con lo publicado en la literatura nacional (31,42). Además se encontró una sobrevida seis veces superior cuando no existía invasión tumoral ganglionar, cifra superior a la encontrada por Pozo y col. quienes mostraron que los pacientes sin metástasis de los ganglios linfáticos regionales tuvieron de dos a tres veces mejor sobrevida que aquellos con invasión tumoral (42).

Sin duda que la presencia de metástasis a distancia empeora el pronóstico contraindicando en la gran mayoría de los casos el tratamiento quirúrgico, lo que fue demostrado en este estudio en donde la mediana de sobrevida de aquellos que presentaron metástasis alcanzó sólo a 2.8 meses.

En relación a la sobrevida de los pacientes *operados* que no fueron resecaados, que incluye a los pacientes en quienes se les efectuó cirugía resectiva paliativa y laparotomizados es interesante notar que, la vida media (momento de fallecimientos del 50% de los casos) fue de 5.67 y 5.17 meses, cifra superior a la reportada previamente por Csendes y Medina de 2.5 y 1.8 meses respectivamente, en su estudio de 752 pacientes atendidos en cinco hospitales de Chile, en donde se incluye al Hospital Regional de Punta Arenas. Además, la sobrevida fue claramente mejor en pacientes con acceso a gastrectomía y más aún cuando la intención del cirujano fue curativa, quienes tuvieron una sobrevida de 48% a los 5 años en contraste al 19% encontrado por Csendes (64). El pronóstico de los casos que *no son operados* aparentemente no se ha modificado en los últimos 30 años, ya que en 1974 este autor encontró que en su casuística, los pacientes tuvieron una vida media de 1 mes siendo en este estudio de 2.43 meses, y recalca el pésimo pronóstico que tiene este tumor en Chile cuando se encuentra en etapa avanzada. Esta cifra depende

primordialmente de que sólo un 26% de los pacientes que ingresan al hospital pueden ser sometidos a resección gástrica de tipo curativa.

Respecto del tipo de gastrectomía, prácticamente todas las publicaciones nacionales han detectado que los pacientes sometidos a una gastrectomía subtotal presentan una mayor sobrevida a cinco años que los gastrectomizados totales y que podría ser explicado porque la mayoría de los cánceres gástricos incipientes son sometidos a gastrectomía subtotal y que todos los cánceres extensos requieren de una gastrectomía total (31). En esta revisión de 35 pacientes con cáncer gástrico resecado, incluyendo la cirugía curativa y paliativa, se confirma que el tipo de resección practicado, por si sólo, no influye en la sobrevida de los pacientes.

Los resultados del análisis multivariado confirmaron la localización del tumor (2/3 o más) y el no acceso a cirugía curativa como predictores de mayor riesgo de muerte por cáncer gástrico.

**CAPITULO VIII  
CONCLUSIONES**



## **Conclusión**

La serie de pacientes con carcinoma gástrico estudiada se caracterizó por ser preferentemente del sexo masculino con una relación de 3:1 respecto del sexo femenino y con una edad promedio de 66 años.

Respecto de las características clínicas de los pacientes, la baja de peso y la epigastralgia fueron la sintomatología más frecuente consultando casi el 80% de los pacientes antes de los 90 días de inicio de los síntomas. Menos de la mitad de los pacientes (44%) presentaron al momento del diagnóstico una patología crónica asociada siendo la hipertensión arterial la más frecuente. En las características del tumor predominó la localización en dos tercios o más de la pared gástrica, infiltración avanzada en la pared y macroscópicamente el tipo Borrmann IV. De acuerdo a la Clasificación de Lauren el tipo intestinal se destacó y las formas poco diferenciadas e indiferenciadas según la Clasificación de Broders. Tres cuartas parte de los pacientes se presentó en etapa IV de la enfermedad al momento del diagnóstico limitando la posibilidad de realizar un tratamiento de carácter curativo., encontrándose ganglios linfáticos comprometidos en un 57% de los pacientes siendo la metástasis a distancia una variable que tuvo porcentualmente una frecuencia similar. Hígado y peritoneo destacaron como localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia. El diagnóstico tardío llevó a que sólo la cuarta parte de los pacientes tuvieran acceso a una cirugía con intención curativa, siendo la gastrectomía total el tipo de cirugía más predominante.

La sobrevida global a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico en el quinquenio 1995-1999 atendidos en el Hospital Regional de Punta Arenas fue de 13.5%.

En el análisis univariado, los factores pronósticos que influyeron en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes con cáncer gástrico fueron: edad, tiempo de evolución de los síntomas, localización del tumor, profundidad de la invasión tumoral, presentación

macroscópica del tumor (Clasificación Borrmann), tipo histológico, grado de diferenciación celular, etapa de la enfermedad, compromiso ganglionar, metástasis a distancia, tratamiento y tipo de cirugía. Sobrevida significativamente mayor para los menores de 60 años, con tiempo de evolución de los síntomas mayor de 91 días, con tumores localizados en el tercio inferior y en el tercio medio, con tumores incipientes, de tipo macroscópico Borrmann I y II, con lesiones de tipo intestinal, lesiones bien diferenciadas, en etapa I de la enfermedad, sin compromiso ganglionar, sin metástasis a distancia, operados y con cirugía de tipo curativa.

En el análisis multivariado de la sobrevida, las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron: la localización del tumor en la pared (dos tercios o más) y tratamiento no curativo.

Los resultados en cuanto a sobrevida están claramente relacionados a la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes en etapa IV de la enfermedad tuvieron una sobrevida significativamente menor, con un riesgo de 10.9 veces mayor respecto de otras etapas.

Por tratarse de una enfermedad en que los síntomas se presentan en la mayoría de los casos en etapas avanzadas, la consulta precoz no incide en la sobrevida del paciente. Esto demuestra que nuestros esfuerzos deben ir dirigidos hacia la búsqueda de grupos de riesgo, priorizando estudio endoscópico en pacientes sintomáticos digestivos leves, mayores de 40 años y de sexo masculino, en el contexto de un control médico periódico.

## **CAPITULO IX BIBLIOGRAFÍA**

## **Bibliografía**

1. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/cancer/en> (15-06-2005).
2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud D.E.I.S., *Mortalidad por Causa*. 2002, Ministerio de Salud de Chile
3. Serra I., Baez S., Serra J., Calvo A., Decinti E. *Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo*. Rev.Chil.Cir. 1997. 49 (1) : p. 54-63
4. Csendes, A. *Cáncer gástrico*. En: Arratzoa. Cáncer Diagnóstico y Tratamiento. Chile. Editorial Mediterráneo. 1997. p.141-158.
5. Farreras, Rozman. Medicina Interna. 14 ed. España. Editorial Harcourt 2.000 Vol I.
6. Medina, E *Epidemiología del cáncer*. En: Arratzoa. Cáncer Diagnóstico y Tratamiento. Chile. Editorial Mediterráneo. 1997. p.47-57.
7. IARC, Internacional Agency for research on cancer. [http:// www. iarc.fr/](http://www.iarc.fr/) (06-11-2004)
8. Ferreccio C.,Chianale J.,González C., Nervi F. *Epidemiología descriptiva del cáncer digestivo en Chile* (1982-1991): Una aproximación desde la mortalidad. Monografía. Santiago. Universidad Católica 1995; 63-76
9. Departamento de Estadísticas e Información de Salud D.E.I.S., *Mortalidad por Causa*. 2001, Ministerio de Salud de Chile
10. Csendes A., Smok G., Medina E., Salgado I., Rivera R., Quitral M. *Características evolutivas del cáncer gástrico 1958-1990*. Rev. Med. Chil. 1992. 120:p.36-42
11. Venturelli A., Butte J.M., Venturelli F., Werner A. *Cáncer gástrico. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas*. Cuad. Cir. 2001; 15 :p.14-18
12. Llorens P. *Cáncer gástrico*. Editorial Iku.Santiago. Chile. Octubre 2001.
13. Alvarez R., Funke R., Molina H., Cancino A., Torres O., Durán R. *Gastrectomía total en pacientes mayores de 65 años*. Rev Chil. Cir, 2004. 56 (5): p.143-147
14. Waugh E., Balestrini C., Zajer C., et al. *Gastrectomía paliativa en cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (1): p. 48-52.
15. Alvarez R., Zúñiga C., Seguel E. et al. *Gastrectomía total paliativa*. Rev. Chil. Cir. 2002. 54 (2): p.143-147.
16. Flores P.,Yañez E.,Cartes D.,Grájeda J.M.,Villaseca M. *Quimiorradioterapia postoperatoria en el tratamiento del cáncer gástrico*. Rev.Chil.Cir. 2000. 52 (6): p. 621-628.
17. Barrientos F. *Manejo del cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1995. (47): p. 202-208.

18. Valenzuela E.,Martinez R.,Sharp A., Naquira C., Roblero J.P. *Interposición de asa tipo Henley-Longmire en gastrectomía total. Experiencia en hospital San Camilo de San Felipe.* Rev.Chil.Cir. 2004. 56 (5): p.449-452.
19. Aretxabala X., Araya J.C., Flores P., Roa I., Fernández E. *Características del cáncer gástrico en IX Región en Chile.* Rev. Med. Chil. 1992. 120: p. 407-414.
20. Clemente J., Barrientos C. *Hablemos de cáncer gástrico incipiente.* Gastr. Latinoam. 2002. 13 (1): p. 57-61.
21. Harrison Principios de Medicina Interna. 15 ed. Mexico Ed. Mc Graw Hill Interamericana 2002 Vol I.
22. Alvarez R.,Davanzo A.,Funke R., et al. *Cáncer gástrico precoz.* Rev.Chil.Cir. 1996. 48 : (3) p.257-261.
23. Csendes A.,Smok G.,Braghetto I.,Medina E.,Pizurno D.,Guzmán S. *Cáncer gástrico incipiente e intermedio. II. Aspectos anatomopatológicos y quirúrgicos. Estudio cooperativo entre 13 hospitales.* Rev. Med. Chil. 1991. 119: p. 1128-1135.
24. Robbins. Patología estructural y funcional Sexta Edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Colombia. 2000.
25. Pepper I., Acuña M. *Cáncer gástrico: ¿Una entidad etiológica única?.* Rev. Med. Chil. 1997. 125 : p.107-112.
26. Astete G., Lynch, O., Madariaga J., et al. *Parámetros en el pronóstico del carcinoma gástrico avanzado. Evaluación de clasificación tradicional y técnica fluocitométrica en el seguimiento de 32 casos.* Rev. Chil. Cir. 1998. 50. (5) p. 521-528.
27. Venturelli A., Murua A., Diaz J., Kuschel C., Hermosilla P.,Avendano R. *Esofagoyeyunoanastomosis con sutura continua en gastrectomía total por cáncer gástrico.* Rev. Chil. Cir. 1996. 48: (4) p. 348-351.
28. Mayurama K., Okabayashi K., KinoshitaT. *Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radically.* World. J. Surg. 1987 ; 11: 418-25.
29. Fluxá F. *Cáncer gástrico. Diagnóstico y etapificación.* Gast. Latinoam. 2003; Vol.14, Nº 3: p. 206-208.
30. Calvo A., Pruyas M., Nilsen Eva., Verdugo P. *Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000.* Rev. Med. Chil. 2001. 129 (7) : p. 749-55.
31. Pimentel F., Guzmán S., Llanos O., Rahmer A., Zúñiga A., Meissner S. *Cáncer gástrico: Resultados quirúrgicos y sobrevida.* Rev. Med. Chil. 1988. 116: p.525-531.

32. Csendes A. *Cáncer gástrico. Estado actual de su tratamiento y resultados a largo plazo.* Rev. Chil. Cir. 1992. 44 (3): p.260-271.
33. Hernández F., Matus C., Cerda R., et al. *Gastrectomía total en cáncer gástrico. Resultados inmediatos.* Rev. Chil. Cir. 1999. 51(3): p.259-264.
34. Venturelli A., Cardemil B., Díaz J., et al. *Cirugía más quimioterapia en cáncer gástrico. Sobrevida a 5 años.* Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (2): p.170-175.
35. Stambuck J., Valderrama R., Carmona L., et al. *Resultados preliminares de la asociación cirugía resectiva R2 y radioquimioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.* Rev. Chil. Cancerología y Hematología 1997. Vol. 7 p. 131-135.
36. Makela JT., Kiviniemi H., Wiik H., Laitinen S. *Survival after surgery for gastric cancer in patients over 70 years of age.* Ann. Chir. Gynaecol. 2000 ; 89 (4): 268-72.
37. Medina-Franco H., Heslin MJ., Cortes-Gonzalez R. *Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study.* Ann.Surg.Oncol. 2000 Aug ; 7 (7): 515-9.
38. Zucchetti F., Negro F., Matera D., Cagossi M. *Gastric cancer in the elderly.* Ann. Ital. Chir. 2001 Mar-Apr ; 72 (2): 181-6.
39. Saidi RF., Bell JL., Dudrick PS. *Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome?.* J. Surg. Res. 2004 May 1 ; 118 (1): 15-20.
40. Coniglio A., Tiberio GA., Busto M., et al. *Surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly.* J. Surg. Oncol. 2004 Dec 15; 88 (4):201-5.
41. Kim DY., Joo JK., Ryu SY., Park YK., Kim IJ., Kim SK. *Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients.* World J Gastroenterol. 2005 Jan 7;11 (1): 22-6.
42. Pozo R., Alvarez R., Castillo M., Klaassen R., Mucientes F., Guerrero A. *Histopatología y sobrevida en cáncer gástrico.* Rev. Chil. Cir. 1995. 47 (2): 137-140.
43. Jarufe N., Covacevich S., Burmeister R., Rubilar P., Garcia C. *Cáncer gástrico en menores de 40 años.* Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (4): p.395-400.
44. Alvarez R., Betancurt C., Seguel E., et al. *Factores pronósticos del carcinoma del cardias.* Rev. Chil. Cir. 2000. 52.(1):p. 31-35.
45. Yan-Quiroz E., Díaz-Plasencia J., Burgos-Chavez O., et al. *Factores pronósticos de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta.* Rev. Gastroenterol. 2003. 23: 184-191

46. Alvarez R., Seguel E., Molina H., Betancur C., Gallardo A., Gallardo R. *Tratamiento quirúrgico del cáncer del tercio proximal del estómago y cardias*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51. (4): p. 405-412.
47. Csendes A., Medina E., Smok G., Korn O. *Sobrevida a largo plazo de pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía subtotal*. Rev. Med. Chil. 1993 ; 121. p.1388-1394.
48. Piso P., Werner U., Lang H., Mirena P., Klempnauer J. *Proximal versus distal gastric carcinoma – what are the differences?*. Ann. Surg. Oncol. 2000. Aug ; 7 (7): 520-5.
49. Harrison LE., Karpeh MS., Brennan MF. *Proximal gastric cancers resected via a transabdominal – only approach. Results and comparison to distal adenocarcinoma of the stomach*. Ann. Surg. 1997.; Jun ;225 (6): 678-83; discussion 683-5.
50. Sheen-Chen SM., Chou CW., Chen MC., Chen FC., Chen YS., Chen JJ. *Adenocarcinoma in the middle third of the stomach—an evaluation for the prognostic significance of clinicopathological features*. Hepatogastroenterology 1997. Sep-Oct; 44 (17): 1488-94.
51. Kim DY., Joo JK., Ryu SY.,Park YK., Kim YJ., Kim SK. *Clinicopathological characteristics of patients with proximal third gastric carcinoma*. Acta Chir. Belg. 2004. Nov – Dec; 104 (6) 677-82.
52. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A, Bossola M, Doglietto GB. *Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors*. Am. Surg. 2001. 67 (7) : 697-703.
53. Yokota T.,Kunii Y.,Saito T.,et al. *Clinicopathologic prognostic factors in patients with Borrmann type 4 gastric cancer:univariate and multivariate analices*. Ups.J.Med.Sci 2000: 105 (3):227-34.
54. Kim DY., Kim HR., Kim YJ., Kim S. *Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma*. ANZ J Surg. 2002 Oct; 72 (10):739-42.
55. Valenzuela H. *Sobrevida en pacientes operados por cáncer gástrico*. Santiago. Universidad de Chile. 2002.
56. Venturelli A. *Cirugía en el cáncer gástrico*. Cuad. Cir. 1996:10: 32-38.
57. Doglietto GB., Pacelli F., Caprino P.,Sgadari A., Crucitti F. *Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer* World. J. Surg. 2000. Apr; 24 (4):459-63; discussion 464.

58. Okusa T., Nekane Y., Boku T., et al. *Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma*. Surg. Gynecol. Obstet. 1990 Jun ; 170 (6): 488-94.
59. Kim DY., Joo JK., Ryu SY., Kim YJ., Kim SK. *Factor related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma*. World. J. Gastroenterol. 2004. Mar 1; 10 (5): 737-40.
60. Csendes A., Amat J., Alam E., Medina E. *Sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer gástrico avanzado sometidos a resección gástrica subtotal o total con o sin disección ganglionar*. Rev. Med. Chil. 1983. 111: p. 889-892.
61. Alvarez R., Molina H., Funke R., et al. *Gastrectomía total extendida en cáncer gástrico avanzado*. Rev. Chil. Cir. 2003. 55 (1): p.14-19.
62. Heise, K. *Supervivencia de pacientes con cáncer gástrico diagnosticados entre 1998-2002 en residentes de la Provincia de Valdivia*. Santiago. Universidad de Chile. 2006.
63. Sant M., Aareleid T., Berrino F., et al, and the EUROCORE 3 Working Group. *EUROCORE-3 Survival of cancer Patients Diagnosed 1990-94 result and commentary*. Annals of Oncology 2003; 14 (5): 61-118.
64. Csendes A., Medina E. *Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico. Sobrevida global en casos operables y no operables*. Rev. Med. Chil. 1974. 102: p.837-839.
65. Stambuk J. *Resultados inmediatos y supervida alejada en cáncer gástrico. Estudio de 108 pacientes sometidos a gastrectomía total radical D2 con criterio R0*. Rev. Chil. Cir. 2006. 58 (6): p.420-430.



**CAPITULO X**  
**ANEXOS**

**ANEXO 1:**

**FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION**

I.- Antecedentes Generales: (S/D = sin dato)

Nombre: (sólo iniciales).....

Nº Ficha Clínica:..... Rut: .....

Domicilio: .....

Edad:  años Fecha de Nacimiento:.....

Sexo: F (0)  M (1)

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Por endoscopia

\_\_\_\_\_ Por biopsia

Detalle y diagnóstico endoscópico:.....  
.....

Detalle y diagnóstico por biopsia:.....  
.....

II.- Antecedentes clínico-anatomopatológicos

Patología previa asociada  (0) Sin

(1)  Con Hipertensión arterial ( )  
Cardiopatía coronaria ( )  
Patología pulmonar ( )  
Diabetes Mellitus ( )

Síntomas previos al diagnóstico: Baja de peso ( )  
Epigastralgia ( )  
Anemia ( )  
Vómitos ( )  
H.D.A. ( )  
Compromiso estado general ( )  
Disfagia ( )  
Retención gástrica ( )  
Náuseas ( )  
Masa palpable ( )

Tiempo de evolución de los síntomas:.....días.

Localización del tumor: (1)Tercio inferior  
(2)Tercio medio  
(3)Tercio superior  
(4)Tercio medio mas tercio inferior  
(5)Tercio superior mas tercio medio  
(6)Tres tercios

Tamaño del tumor .....cms

Profundidad de la infiltración tumoral: (1) Incipiente  
(2) Intermedio  
(3) Avanzado

Presentación macroscópica: (1) Tipo I (7) Borrmann I  
(2) Tipo II a (8) Borrmann II  
(3) Tipo II b (9) Borrmann III  
(4) Tipo II c (10) Borrmann IV  
(5) Tipo III (11) Borrmann V  
(6) Formas Mixtas

Tipo histológico: (1) Intestinal  
(2) Difuso

Grado de diferenciación celular: (1) Bien diferenciado  
(2) Moderadamente diferenciado  
(3) Poco diferenciado  
(4) Indiferenciado

Compromiso ganglionar: (0) Negativo  
(1) Positivo  
(2) Los ganglios regionales no se pueden investigar (Nx)

Metástasis a distancia (0) No hay metástasis a distancia  
(1) Con metástasis a distancia  
(2) Las metástasis no son posibles de investigar

Localización de la metástasis: .....

Etapa clínica: (1) Etapa I A  
(2) Etapa I B  
(3) Etapa II  
(4) Etapa III A  
(5) Etapa III B  
(6) Etapa IV  
(7) No es posible etapificar

Tratamiento: (0) No operado  
(1) Operado

Causa de la inoperabilidad:.....

Tipo de cirugía: (1) Cirugía curativa  
(2) Cirugía paliativa  
(3) Laparotomía exploradora

Causa de la irresecabilidad: .....

Tipo de gastrectomía: (1) Subtotal  
(2) Total

III.- Término del estudio:

Vivo/a :

Fallecido/a  Fecha de fallecimiento:

Causa de fallecimiento según Certificado de Defunción : .....

.....

Observaciones:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**ANEXO 2:**

Tabla 36: Relación de variables independientes con sexo

Variable	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
<b>Localización tumor</b>				
Tercio inferior	14	(18.92)	7	(31.82)
Tercio medio	15	(20.27)	6	(27.27)
Tercio superior	17	(22.97)	3	(13.64)
Tercio medio mas tercio inf.	10	(13.54)	2	(9.09)
Tercio sup. mas tercio medio	14	(18.92)	2	(9.09)
Tres tercios	4	(5.41)	2	(9.09)
<b>Profundidad de la invasión tumoral</b>				
Incipiente	3	(4.05)	2	(9.09)
Intermedio	3	(4.05)	3	(13.64)
Avanzado	68	(91.89)	17	(77.27)
<b>Presentación macroscópica</b>				
Tipo IIa-IIc-Mixto	3	(4.05)	2	(9.09)
Tipo Borrmann I-II-III-IV-V	71	(95.95)	20	(90.91)
<b>Tipo histológico</b>				
Intestinal	42	(68.85)	15	(68.18)
Difuso	19	(31.15)	7	(31.82)
<b>Grado de diferenciación celular</b>				
Bien diferenciado	9	(12.16)	3	(13.64)
Moderadamente diferenciado	11	(14.86)	6	(27.27)
Poco diferenciado	31	(41.89)	5	(22.73)
Indiferenciado	23	(31.08)	8	(36.36)
<b>Etapas de la enfermedad</b>				
Etapa I	5	(6.85)	3	(15.79)
Etapa II	1	(1.37)	3	(15.79)
Etapa III	6	(8.22)	2	(10.53)
Etapa IV	61	(83.56)	11	(57.89)
<b>Compromiso ganglionar</b>				
Negativo	6	(11.11)	8	(53.33)
Positivo	48	(88.89)	7	(46.67)
<b>Tratamiento</b>				
Operado	37	(50.00)	11	(50.00)
No operado	37	(50.00)	11	(50.00)

<b>Tipo de cirugía</b>				
Curativa	17	(45.95)	8	(72.73)
Paliativa	9	(24.32)	1	(9.09)
Laparotomía exploradora	11	(29.73)	2	(18.18)
<b>Tipo de gastrectomía</b>				
Subtotal	8	(30.77)	6	(66.67)
Total	18	(69.23)	3	(33.33)
<b>Metástasis a distancia</b>				
Sin	30	(41.10)	9	(47.37)
Con	43	(58.90)	10	(52.63)
<b>Evento</b>				
Censura	8	(10.81)	5	(22.73)
Muerte	66	(89.19)	17	(77.27)

Tabla 37: Relación de variables independientes con profundidad de la invasión tumoral

Variable	Incipiente		Intermedio		Avanzado	
	n	%	n	%	n	%
<b>Localización del tumor</b>						
Tercio inferior	3	(60.00)	4	(66.67)	14	(16.47)
Tercio medio	2	(40.00)	2	(33.33)	17	(20.00)
Tercio superior	0	(00.00)	0	(00.00)	20	(23.53)
Dos tercios o más	0	(00.00)	0	(00.00)-	34	(40.00)
<b>Tipo histológico</b>						
Intestinal	5	(100.00)	5	(83.33)	47	(65.28)
Difuso	0	(00.00)	1	(16.67)	25	(34.72)
<b>Grado diferenciación celular</b>						
Bien diferenciado	4	(80.00)	2	(33.33)	6	( 7.06)
Mod. Diferenciado	1	(20.00)	1	(16.67)	15	(17.65)
Poco diferenciado	0	(00.00)	1	(16.67)	35	(41.18)
Indiferenciado	0	(00.00)	2	(33.33)	29	(34.12)
<b>Etapa</b>						
Etapa I	5	(100.00)	3	(50.00)	0	(00.00)
Etapa II	0	(00.00)	1	(16.67)	3	( 3.70)
Etapa III	0	(00.00)	1	(16.67)	7	( 8.64)
Etapa IV	0	(00.00)	1	(16.67)	71	(87.65)
<b>Compromiso ganglionar</b>						
Sin	5	(100.00)	4	(66.67)	5	( 8.62)
Con	0	(00.00)	2	(33.33)	53	(91.38)
<b>Metástasis</b>						
Sin	5	(100.00)	6	(100.00)	28	(34.57)
Con	0	(00.00)	0	(00.00)	53	(65.43)
<b>Tratamiento</b>						
No operado	1	(20.00)	0	(00.00)	47	(55.29)
Operado	4	(80.00)	6	(100.00)	38	(44.71)
<b>Tipo de cirugía</b>						
Curativa	4	(100.00)	6	(100.00)	15	(39.47)
Paliativa	0	(00.00)	0	(00.00)	10	(26.32)
Lap. Exploradora	0	(00.00)	0	(00.00)	13	(34.21)
<b>Tipo gastrectomía</b>						
Subtotal	3	(75.00)	5	(83.33)	6	(24.00)
Total	1	(25.00)	1	(16.67)	19	(76.00)

Tabla 38: Relación de variables independientes con la variable evento

Variable	Censura		Muerte	
	n	%	n	%
<b>Tiempo de evolución de los síntomas</b>				
1 a 90 días	3	( 6.38)	44	(93.62)
91 y más días	2	(15.38)	11	(84.62)
<b>Profundidad de la invasión tumoral</b>				
Incipiente	5	(100.00)	0	(00.00)
Intermedio	2	(33.33)	4	(66.67)
Avanzado	6	( 7.03)	79	(92.94)
<b>Localización del tumor</b>				
Tercio inferior	5	(23.81)	16	(76.19)
Tercio medio	5	(23.81)	16	(76.19)
Tercio superior	2	(10.00)	18	(90.00)
Dos tercios o más	1	( 2.94)	33	(97.06)
<b>Tipo histológico</b>				
Intestinal	11	(19.30)	46	(80.70)
Difuso	1	( 3.85)	25	(96.15)
<b>Grado dif. Celular</b>				
Bien diferenciado	5	(41.67)	7	(58.33)
Mod. Diferenciado	2	(11.76)	15	(88.24)
Poco diferenciado	5	(13.89)	31	(86.11)
Indiferenciado	1	( 3.23)	30	(96.77)
<b>Etapa de la enfermedad</b>				
Etapa I	7	(87.50)	1	(12.50)
Etapa II	2	(50.00)	2	(50.00)
Etapa III	3	(37.50)	5	(62.50)
Etapa IV	1	( 1.39)	71	(98.61)
<b>Compromiso ganglionar</b>				
Sin	9	(64.29)	5	(35.71)
Con	4	( 7.27)	51	(92.73)
<b>Metástasis</b>				
Sin	13	(33.33)	26	(66.67)
Con	0	(00.00)	53	(100.00)
<b>Tratamiento</b>				
No operado	1	(2.08)	47	(97.92)
Operado	12	(25.00)	36	(75.00)



<b>Tipo de cirugía</b>				
Curativa	12	(48.00)	13	(52.00)
Paliativa	0	(00.00)	10	(100.00)
Lap. Exploradora	0	(00.00)	13	(100.00)
<b>Tipo gastrectomía</b>				
Subtotal	5	(35.71)	9	(64.29)
Total	7	(33.33)	14	(66.67)

### ANEXO 3

#### Evaluación del riesgo de muerte según las distintas variables independientes del estudio

**. stcox cat\_edad60**

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	96	Number of obs =	96
No. of failures =	83		
Time at risk =	1343.869998		
Log likelihood =	-320.59049	LR chi2(1) =	4.88
		Prob > chi2 =	0.0271

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
cat_edad60	<b>1.780648</b>	.4894647	2.10	<b>0.036</b>	1.038962	3.051803

**. stcox tiempevol**

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	60	Number of obs =	60
No. of failures =	55		
Time at risk =	591.150001		
Log likelihood =	-181.64319	LR chi2(1) =	4.73
		Prob > chi2 =	0.0297

_t   _d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
tiempevol	<b>.4981271</b>	.1697859	-2.04	<b>0.041</b>	.2553933	.9715629

Dado que la variable localización del tumor presenta 4 categorías se procedió a generar las variables dummy loc\_du1, loc\_tu2, loc\_tu3, loc\_tu4. Su evaluación en el modelo de riesgos proporcionales se presenta a continuación:

**stcox loc\_du4 loc\_du3 loc\_du2, nolog**

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	96	Number of obs =	96
No. of failures =	83		
Time at risk =	1343.869998		
Log likelihood =	-315.00454	LR chi2(3) =	16.05
		Prob > chi2 =	0.0011

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
loc_du4	<b>3.100899</b>	.9687951	3.62	<b>0.000</b>	1.680939	5.72036
loc_du3	1.687874	.5834216	1.51	0.130	.8572711	3.323241
loc_du2	1.235075	.4374112	0.60	0.551	.6169273	2.472594

Como se observa en el modelo no existe diferencia significativa en la sobrevivencia de los pacientes cuyo tumor esta ubicado en el tercio medio (loc\_du2) o en el tercio







```
. stcox  etapa_dum4, nolog
      failure _d:  evento
      analysis time _t:  t_sv
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          92                Number of obs   =          92
No. of failures =          79
Time at risk    = 1327.169998
Log likelihood   = -278.5641                LR chi2(1)       =          52.54
                                                Prob > chi2      =          0.0000
```

```
-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      etapa_dum4 |   10.91762   4.513484    5.78   0.000   4.855459   24.54854
-----+-----
```

Este último modelo es mejor predictor de la variabilidad que se produce en los tiempos de sobrevida de estos pacientes.

```
. stcox  gangl, nolog
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          69                Number of obs   =          69
No. of failures =          56
Time at risk    = 1240.229998
Log likelihood   = -193.07445                LR chi2(1)       =          21.51
                                                Prob > chi2      =          0.0000
```

```
-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      gangl |   5.932101   2.829297    3.73   0.000   2.329327   15.10729
-----+-----
```

```
stcox metast
```

```
      failure _d:  evento
      analysis time _t:  t_sv
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          92                Number of obs   =          92
No. of failures =          79
Time at risk    = 1327.169998
Log likelihood   = -287.11508                LR chi2(1)       =          35.43
                                                Prob > chi2      =          0.0000
```

```
-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      metast |   4.631094   1.276811    5.56   0.000   2.697764   7.949928
-----+-----
```

### stcox trat

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          96          Number of obs =          96
No. of failures =          83
Time at risk    = 1343.869998
Log likelihood   =   -308.583          LR chi2(1)    =          28.90
                                          Prob > chi2   =          0.0000
```

	_t					
	_d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
trat		<b>.2801511</b>	.0666154	-5.35	<b>0.000</b>	.1757884 .4464722

### . stcox tip\_cirdum2 tip\_cirdum3

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          48          Number of obs =          48
No. of failures =          36
Time at risk    = 1121.629998
Log likelihood   =  -107.70777        LR chi2(2)    =          26.01
                                          Prob > chi2   =          0.0000
```

	_t					
	_d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
tip_cirdum2		<b>5.949422</b>	2.917344	3.64	<b>0.000</b>	2.275525 15.55492
tip_cirdum3		<b>9.403708</b>	4.678377	4.50	<b>0.000</b>	3.546691 24.93302

### SECUENCIA de stepwise para encontrar el mejor modelo predictivo

Dado el análisis bivariado se considera para la generación de un modelo completo las siguientes variables:

- edad categorizada en menor de 60 años y mayor o igual a 60 años;
- localización del tumor
- profundidad de la invasión tumoral;
- tipo histológico
- compromiso ganglionar
- metástasis,
- tratamiento reclasificado (curativo=tratam\_dum1, paliativo= tratam\_dum2 laparotomizados-no operados= tratam\_dum3)
- tiempo de evolución de los síntomas.

Con el proceso stepwise se obtiene la siguiente secuencia de retención de variables:

```
. sw cox t_sv edadd loc_dum1 loc_dum2 loc_dum3 loc_dum4 pro_tumoral1
pro_tumoral2 tipohist ganglio1 ganglio2 ganglio3 metast tratam_dum1 tratam_dum2
tratam_dum3 tevolreal, pr(.1) hr
between-term collinearity, variable ganglio3
r(498);
```

```
. sw cox t_sv edadd loc_dum1 loc_dum2 loc_dum3 loc_dum4 pro_tumoral1
pro_tumoral2 tipohist gangliol ganglio2 metast tratam_dum1 tratam_dum2
tratam_dum3 tevolreal, pr(.1) hr
between-term collinearity, variable tratam_dum3
r(498);
```

```
. sw cox t_sv edadd loc_dum1 loc_dum2 loc_dum3 loc_dum4 pro_tumoral1
pro_tumoral2 tipohist gangliol ganglio2 metast tratam_dum1 tratam_dum2
tevolreal, pr(.1) hr
(loc_dum1 dropped due to estimability)
begin with full model
p = 0.9875 >= 0.1000 removing metast
p = 0.9640 >= 0.1000 removing pro_tumoral1
p = 0.6971 >= 0.1000 removing ganglio2
p = 0.5315 >= 0.1000 removing loc_dum2
p = 0.5797 >= 0.1000 removing tevolreal
p = 0.5281 >= 0.1000 removing loc_dum3
p = 0.5642 >= 0.1000 removing pro_tumoral2
p = 0.5202 >= 0.1000 removing tipohist
p = 0.4344 >= 0.1000 removing tratam_dum2
p = 0.1275 >= 0.1000 removing edadd
p = 0.1141 >= 0.1000 removing gangliol
```

```
Cox regression -- Breslow method for ties
Entry time 0                                Number of obs =          47
                                             LR chi2(2) =          26.24
                                             Prob > chi2 =          0.0000
Log likelihood = -125.16181                 Pseudo R2 =          0.0949
```

t_sv	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
loc_dum4	1.913999	.6562901	1.89	<b>0.058</b>	.9774028 3.748087
tratam_dum1	.1287782	.0732176	-3.61	0.000	.0422558 .3924624

Con la finalidad de valorar el riesgo que representa el **no tratamiento curativo** se ajusta el modelo en base a la siguiente recodificación de la variable tratam\_dum1 (0=tratamiento curativo y 1= tratamiento paliativo+laparotomizados+ no operados)

```
. sw cox t_sv edadd loc_dum1 loc_dum2 loc_dum3 loc_dum4 pro_tumoral1
pro_tumoral2 tipohist gangliol ganglio2 metast tratam tevolreal, pr(.1) hr
(loc_dum1 dropped due to estimability)
begin with full model
p = 0.9526 >= 0.1000 removing pro_tumoral1
p = 0.6547 >= 0.1000 removing metast
p = 0.6520 >= 0.1000 removing loc_dum2
p = 0.6156 >= 0.1000 removing tevolreal
p = 0.5897 >= 0.1000 removing ganglio2
p = 0.4721 >= 0.1000 removing pro_tumoral2
p = 0.5282 >= 0.1000 removing loc_dum3
p = 0.5482 >= 0.1000 removing tipohist
p = 0.1275 >= 0.1000 removing edadd
p = 0.1141 >= 0.1000 removing gangliol
```



Cox regression -- Breslow method for ties

Entry time 0

Number of obs = 47  
LR chi2(2) = 26.24  
Prob > chi2 = 0.0000  
Pseudo R2 = 0.0949

Log likelihood = -125.16181

t_sv	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
loc_dum4	1.913999	.6562901	1.89	0.058	.9774028	3.748087
tratam	7.765291	4.415003	3.61	0.000	2.548015	23.66538

Ajustando nuevamente el modelo sólo con las dos variables seleccionados por el proceso stepwise, se obtiene:

```
.. stcox loc_dum4 tratam
```

```
failure _d: evento  
analysis time _t: t_sv
```

```
Iteration 0: log likelihood = -323.03178  
Iteration 1: log likelihood = -298.92696  
Iteration 2: log likelihood = -297.82349  
Iteration 3: log likelihood = -297.81563  
Iteration 4: log likelihood = -297.81563  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -297.81563
```

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 96  
No. of failures = 83  
Time at risk = 1343.869998

Number of obs = 96  
LR chi2(2) = 50.43  
Prob > chi2 = 0.0000

Log likelihood = -297.81563

_t _d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
loc_dum4	1.633283	.3853391	2.08	<b>0.038</b>	1.028581	2.593491
tratam	6.321562	2.17987	5.35	0.000	3.215909	12.42639

Esta última estimación resulta ser más significativa para la variable loc\_dum4. El riesgo para ambas variables es significativo y alto.