

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR Y PATOLOGÍA



**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
ANATOMOPATOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES
GASTRECTOMIZADOS POR CÁNCER GÁSTRICO EN EL CENTRO DE
DETECCIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO DE CARTAGO, EN EL PERIODO DEL 2007
AL 2012**

TESIS DOCTORAL

Luis Guillermo Machado Ramírez

SALAMANCA, 2015

Directores

José Ignacio Paz Bouza

Elisa Muñoz Torres

Los Doctores D. José Ignacio Paz Bouza y D^a Elisa Muñoz Torres, de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Salamanca, como Directores de la Tesis Doctoral de D. Luis Guillermo Machado Ramírez, titulada: “ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANATOMOPATOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES GASTRECTOMIZADOS POR CÁNCER GÁSTRICO EN EL CENTRO DE DETECCIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO DE CARTAGO, EN EL PERIODO DEL 2007 AL 2012”

CERTIFICAN:

Que dicha Tesis ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Biología Celular y Patología, de la Universidad de Salamanca, por D. Luis Guillermo Machado Ramírez, y reúne los requisitos para que su autor pueda optar con ella al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, por lo que autorizamos la presentación y defensa de dicha Tesis Doctoral.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Salamanca a 24 de abril de 2015.

Los Directores de la Tesis

Dr. D. José Ignacio Paz Bouza

Dra. D^a Elisa Muñoz Torres

Agradecimientos

Al Dr. José Ignacio Paz Bouza

Gracias por su Dirección y apoyo en la realización de este proyecto, por su amistad y confianza.

Al Centro de Detección del Cáncer Gástrico Del Hospital Máx. Peralta y su Jefe el

El Dr. Horacio Solano Montero por la colaboración para realización de este trabajo.

Al Departamento de Patología del Hospital de Cartago y a su Jefe el Dr. Fernando Mena Umaña por su ayuda y los datos proporcionados.

A mi esposa Patricia y mis hijas Noelia y Jimena por el apoyo y la paciencia.

Índice general

Agradecimientos.....	iv
Índice general	v
Índice de gráficos	xiv
Índice de tablas	xvii
Índice de cuadros	xviii
Índice de imágenes	xx
Abreviaturas	xxi
Introducción.....	25
CAPÍTULO I.....	26
1. Marco situacional de Costa Rica	27
1.1 Geografía	27
1.1.2 Demografía	27
1.1.3 Economía.....	29
1.2 Epidemiología del cáncer gástrico.....	29
1.2.1 Situación mundial.....	29
1.2.2 Situación en Europa.....	30
1.2.3 Situación de España.....	31

1.2.4 Situación en Costa Rica.....	31
1.2.4.1 Cáncer gástrico en Costa Rica: historia y evolución	31
1.3 Etiopatogenia del cáncer gástrico	38
1.3.1 Factores de riesgo del cáncer gástrico	39
a. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	39
b. Linfomas.....	40
c. Sexo	40
d. Edad	40
e. Lugar de residencia.....	40
f. Dieta	41
g. Tabaco	41
h. Obesidad	41
i. Cirugía previa	41
j. Anemia perniciosa.....	41
k. Grupo sanguíneo A.....	42
l. Virus Epstein-Bar	42
m. Antecedentes familiares	42
1.4 Anatomía patológica del cáncer gástrico.....	42

1.4.1 Localización	43
1.4.2 Tipo histológico.....	43
1.4.3 Grado histológico	44
1.4.4 Tamaño tumoral.....	45
1.4.5 Ganglios linfáticos regionales	46
1.4.5 Metástasis	47
1.5 Estadificación	47
1.6 Tratamiento cáncer gástrico.....	51
1.6.1 Cirugía	51
1.6.2 Cirugía paliativa	55
1.6.3 Quimio radioterapia.....	56
1.7 Alteraciones genéticas en adenocarcinomas gástricos	58
1.7.1 Modelo de Tahara y Yasui	59
1.7.2 Predisposición genética	61
1.7.3 Inestabilidad genética	62
1.7.4 Inestabilidad cromosómica	63
1.7.5 Mecanismos de reparación e inestabilidad microsatélica.....	63
1.7.6 Fenotipos de regiones ricas en secuencias de CpG	64

1.7.6.1. Alteraciones genéticas puntuales.....	65
1.7.7 Oncogenes	65
1.7.8 Genes supresores de tumores.....	67
1.7.9 Infección por Helicobacter Pylori	68
1.7.10 Determinantes de H Pylori que influyen en el desarrollo de oncogénesis	69
1.7.10.1 CaG-	69
1.7.10.2 VacA-	70
1.7.10.3 Ureasa B	70
1.7.10.4 Adhesina de unión a grupos sanguíneos (BabA2).....	70
1.7.10.5 Hemolisinas	71
1.7.10.6 B-catenina.....	71
1.7.10.7 Flagelos.....	71
1.7.10.8 Gastrina.....	71
1.7.10.9 Proteínas de <i>shock</i> térmico	72
1.7.10.10 Catalasa.....	72
1.7.10.11 Mucinas.....	72
1.7.10.12 Lipasa y Fosfolipasa A2y C	72
1.7.10.12 Superoxido dismutasa.....	73

1.7.10.13 Factor activador de plaquetas	73
1.7.10.14 Lipopolisacaridos	73
1.7.11 Genética.....	74
1.7.12 Respuesta inmune.....	74
1.8 Técnicas citogenéticas y moleculares convencionales	76
1.8.1 Her2.....	76
CAPÍTULO II.....	81
2. Objetivos.....	82
2.1 Objetivo general	82
2.2. Objetivos específicos.....	82
CAPÍTULO III	83
3. Material y métodos	84
3.1 Definición de la población.....	84
3.1.1 Variables demográficas y anatomopatológicas	84
a. Variables demográficas	84
b. Variables anatomopatológicas.....	84
3.2 Selección de la población	87
3.2.1 Criterios de inclusión.....	87

3.2.2. Criterios de exclusión.....	88
3.3 Consideraciones estadísticas.....	88
3.3.1 Variables del estudio	88
a. Variables demográficas	88
b. Variables anatomopatológicas.....	89
3.4 Método para el análisis de datos.....	91
3.4.1 Limitaciones y posibles sesgos del estudio	92
3.5 Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación.....	93
3.6 Consideraciones bioéticas.....	94
CAPÍTULO IV	95
4. Resultados.....	96
4.1 Características demográficas de la población.....	96
4.1.1 Análisis de los pacientes.....	96
4.1.2 Sexo	98
4.1.3 Lugar de residencia.....	100
4.2.1 Tamaño tumoral.....	102
4.2.2. Afectación ganglionar	104
4.2.3 Metástasis	106

4.2.4 Grado avance cáncer gástrico (Diagnóstico).....	107
4.2.5 Estadiaje	110
4.2.5.1 Estadio por sexo	111
4.2.5.2 Estadio por grupos de edad.....	113
4.2.5.3 Estadio según grupos de edad.....	115
4.2.6 Tipo histológico según Laurent.....	116
4.2.7 Grado histológico	117
4.2.7.1 Grado histológico y grupo de edad menor 55 años y mayor de 56	119
4.2.8 Localización del tumor según tercio del estómago	120
4. 2.9 Tipo de gastrectomía realizada.....	122
4.2.10 Nivel de Linfadectomía realizada.....	124
4.3 Supervivencia global de los pacientes gastrectomizados	125
4.3.1. Estimador de la función de riesgo de la supervivencia global	129
4.4 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según sexo	130
4.4.1 Estimador de la función de riesgo según sexo.....	133
4.5 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad de 20 a 39, de 40 a 59 y de 60 a 90 años	134
4.6. Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad menor de 55 años y 56 años y más.	141

4.6.1. Estimador de la función de riesgo por grupos de Edad menor 55 años y mayor de 56 (Tasa de mortalidad condicional)	142
4.7. Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según estadio y grupo de edad menores 55 años	144
4.7.1. Estimador de Kaplan-Meier para la función de Hazard según estadio y edad menores 55 años	147
4.8 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad 56 años y más	148
4.8.1 Estimador de Kaplan-Meier para la función de Hazard según grupos de edad de 56 años y más	150
4.9 Análisis de regresión logística	151
4.9.1 Análisis de regresión logística	152
a. Modelo 1	152
b. Modelo 2	153
CAPÍTULO V	156
5. Discusión	157
5.1 Datos epidemiológicos	158
5.2 Datos anatomopatológicos	161
5.3 Regresión logística	166
CAPÍTULO VI	170

6. Conclusiones.....	171
7.	Anexos
.....	197
Anexo 1.....	197
Table 5 Anatomical definitions of lymph node stations.....	197
Anexo 2.....	199
Puntuación inmunohistoquímico para la expresión de HER2 en el cáncer gástrico y unión gastroesofágica utilizado en el ensayo ToGA [11].....	199
Anexo 3.....	200
Características clínico patológicas	200
Anexo 4.....	202
Tabla. Características quirúrgicas de los pacientes por cáncer gástrico y su p-valor.....	202
Anexo 5.....	204
Mortalidad 30 días después de la cirugía.	204
Anexo 6.....	204
Regresión logística	204

Índice de gráficos

Gráfico 1. Pirámide poblacional de Costa Rica en el año 2012	28
Gráfico 2. Distribución por sexo y edad al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes).....	97
Gráfico 3. Estadísticas descriptivas de la edad según sexo, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012. (N = 310 pacientes).....	99
Gráfico 4. Distribución absoluta y relativa de la provincia de residencia de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes).....	100
Gráfico 5. Distribución relativa del cantón de residencia de los pacientes con cáncer gástrico que residen en la provincia de Cartago. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 236 pacientes)	101
Gráfico 6. Frecuencia según tamaño tumoral al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Centro de Detección de Cáncer del Hospital Máx. Peralta en Cartago, del 2007 al 2012	103
Gráfico 7. Frecuencias de afectación de los pacientes con cáncer gástrico del Hospital Máx. Peralta en Cartago, del 2007 al 2012	105
Gráfico 8. Porcentajes de metástasis al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012.....	106
Gráfico 9. Porcentajes de profundidad al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012.....	109
Gráfico 10. Porcentajes al momento del estadiaje de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012	110

Gráfico 11. Porcentaje según estadio y sexo al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012	113
Gráfico 12. Porcentaje según estadio, sexo y grupos de edad por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012.....	115
Gráfico 13. Tipo histológico al momento del diagnóstico por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta del Cartago, del 2007 al 2012.....	117
Gráfico 14. Grado histológico al momento del diagnóstico por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	118
Gráfico 15. Localización del cáncer gástrico al momento del diagnóstico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	122
Gráfico 16. Tipo de gastrectomía realizada por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	123
Gráfico 17. Tipo de Linfadenectomía realizada por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012.....	124
Gráfico 18. Supervivencia global de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico ..	128
Gráfico 19. Función de riesgo por cáncer gástrico Hospital Máx. Peralta, Cartago, del 2007 al 2012	130
Gráfico 20. Supervivencia según sexo de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	131
Gráfico 21. Función de riesgo según sexo por cáncer gástrico Hospital Máx. Peralta, Cartago, del 2007 al 2012.....	134
Gráfico 22. Supervivencia según grupos de edad de pacientes con Diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	139

Gráfico 23. Función de Riesgo según grupos de edad por cáncer Gástrico Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	140
Gráfico 24. Supervivencia según grupos de edad de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	142
Gráfico 25. Función de riesgo según grupos de edad por cáncer gástrico Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	143
Gráfico 26. Supervivencia en menores 55 años y estadiaje tumoral de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012.....	145
Gráfico 27. Función de Riesgo según estadiaje y menores de 55 por Cáncer Gástrico Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	147
Gráfico 28. Supervivencia mayores 56 y estadiaje tumoral de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012.....	149
Gráfico 29. Función de riesgo según estadiaje y edad menores de 55 por cáncer gástrico hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007al 2012	151

Índice de tablas

Tabla 1. Mortalidad por tumores malignos más frecuente en hombres según año. Costa Rica 2000-2010(tasas ajustadas por 100 000 hombres)	37
Tabla 2. Mortalidad por tumores malignos más frecuente en mujeres según año. Costa Rica 2000-2010 (tasas ajustadas por 100 000 mujeres)	37
Tabla 3 Tasas brutas de Mortalidad por Cáncer Gástrico según provincia, año y sexo del 2007 al 2012 Costa Rica. (tasas por 100000)	38
Tabla 4. Estadiaje según la clasificación TNM de la American Joint Cancer Committee (AJCC) (sexta edición)	48

Índice de cuadros

Cuadro 1. Recomendaciones tratamiento Japanese Gastric Cáncer Treatment.....	55
Cuadro 2. Estadísticas descriptivas de la edad según sexo, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)	98
Cuadro 3. Estadísticas descriptivas del tamaño tumoral, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)	102
Cuadro 4. Frecuencias de afectación ganglionar de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes).....	104
Cuadro 5. Frecuencias de profundidad de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)	108
Cuadro 6. Distribución de frecuencia y porcentajes según estadio tumoral y sexo ...	112
Cuadro 7. Distribución de frecuencias y porcentajes según grupos de edad y sexo por cáncer gástrico	114
Cuadro 8. Distribución de frecuencias según tipo histológico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	116
Cuadro 9. Distribución de frecuencias según grado histológico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	118
Cuadro 10. Distribución de frecuencias según tipo histológico, y grupo de edad menores 55 y mayores 56 años Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	120
Cuadro 11. Distribución de frecuencias según localización del cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012	121
Cuadro 12. Distribución de frecuencias según tipo de gastrectomía realizada por cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012.....	123
Cuadro 13. Distribución de frecuencias según nivel de linfadenectomía realizada por cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012	124

Cuadro 14. Supervivencia global.....	126
Cuadro 15. Supervivencia global en percentiles.....	127
Cuadro 16. Supervivencia por sexo y percentiles.....	132
Cuadro 17. Supervivencia por grupo de edad de 20 a 39 años.....	134
Cuadro 18. Supervivencia por grupo de edad 40 a 59 años.....	136
Cuadro 19. Supervivencia por grupo de edad de 60 a 90 años.....	137
Cuadro 20. Supervivencia según grupos de edad y percentiles.....	138
Cuadro 21. Estimador de Kaplan Meier para la función de supervivencia por percentiles en grupo menores de 55 años	146
Cuadro 22. Estimador de Kaplan Meier para la función de supervivencia por percentiles en grupo mayor a 56 años y más.....	150
Cuadro 23. Análisis multivariado de predictores de mortalidad por cáncer gástrico .	152
Cuadro 24. Análisis de variancia: Supervivencia después de la cirugía, modelo 1.....	152
Cuadro 25. Análisis multivariado de predictores de mortalidad por cáncer gástrico ..	153
Cuadro 26. Análisis de variancia: Supervivencia después de la Cirugía, modelo 2....	153
Cuadro 27. Datos anatomopatológicos	162
Cuadro 28. Regresión logística.....	167

Índice de imágenes

Imagen 1. Cáncer gástrico difuso	59
Imagen 2. Cáncer gástrico intestinal.....	61

Abreviaturas

ADPRT: ADP-riboayltransferasa

AJCC: American Joint Committe on Cancer

APC: Gen supresor de tumores .adenomatous poliposis coli

BaB2: Proteínas nucleares reguladoras de la transcripción.

Bel-2: Proteína reguladora de muerte celular programada

CaGA: Gen productor de citocinas

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CD1: Molécula presentadora de antígenos no clásica

CD44: Glicoproteína transmembrana

CDH1: Cadherina 1 gen supresor de tumores

CG: Citocina-guanina

CG: Contenido de guanina y citosina

C-MET: Proto-oncogen, cromosoma 7

CpG: Gen supresor de tumores

CS-1: Receptor activador de células citotóxicas

EB1: Proteína localizada en el extremo positivo del micro túbulo en crecimiento

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico

FDA: Food and Drug Administration.

Fgfr2: Fibroblast growth factor receptor 2

FGFR2: Fibroblast growth factor receptor 2

FISH: Hibridación fluorescente in situ

FldA: gen de flavotoxina

Frz: Sistema quimio-sensorial

Her2: Proto-oncogen localizado brazo largo cromosoma 17

IL: Inter leucina

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

INF: Interferón

JICA: Agencia Japonesa de Cooperación Internacional

K-ras: Oncogén localizado cromosoma 12

K-SAM: Gen amplificado derivado de las células KATO-III de cancer gástrico

LOH: Loss of heterozygosity

MALT: Tejido linfóide asociado a las mucosas.

MGMT: O-6methylguanine-ADN methyltransferase. Proteína reparadora ADN

MLH1: Gen localizado brazo corto cromosoma 1

MTHFR: Methylene tetrahydrofolate reductase

OGG: 8-oxoguanine ADN glycosylase

P38: Mitogen activated protein kinase

p53: Gen brazo corto del cromosoma 17

RUNX3: Gen o factor de transcripción codificado en humanos, gen supresor

TGF-alfa: Transformin growth factor

TNM: Tumor, nódulos, metástasis.

UCR: Universidad de Costa Rica

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer

VAc A: Citotoxina vacuolizante

VEGF: Vascular endotelial growth factor

Wnt: Familia de moléculas de señalización

Wnt: Familia de moléculas de señalización.

XRCC1: Proteína reparadora del AD

Introducción

CAPÍTULO I

1. Marco situacional de Costa Rica

1.1 Geografía

Costa Rica se ubica en la región de América Central, entre los 8° 02' 26" y 11° 13' 112" de latitud norte, y los 82° 33' 12" al oeste de Greenwich, con una extensión de 51100 Km², con una división político-administrativa de 7 provincias y 81 cantones.

El país tiene importantes variaciones geográficas con asentamientos poblacionales que van desde los 0 metros, hasta los 2800 metros sobre el nivel del mar. Su máxima altura es el cerro Chirripó con 3820 metros. Costa Rica tiene tres cordilleras de origen volcánico y llanuras de tipo sedimentario que se dedican a la ganadería de extensión y cultivo de productos, como banano, arroz, piña, melón y café.

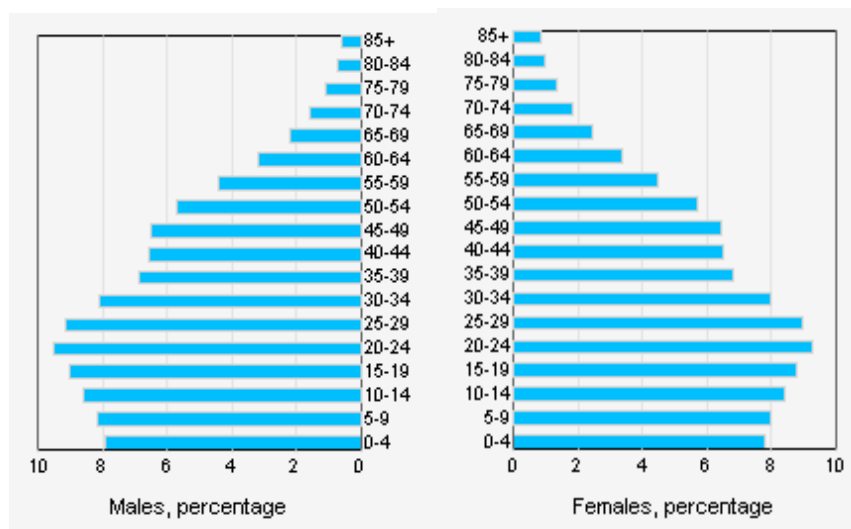
Por su ubicación geográfica, Costa Rica tiene una diversidad de condiciones climáticas que van desde los 18 a 22 grados centígrados en las zonas altas y Valle Central, y en las zonas costeras y bajas de 22 a 30 grados en promedio (1).

1.1.2 Demografía

La población, según el censo del 2011, es de 4301712 habitantes (2)(Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2012), con 56,14 % de hombres y 43,85% de mujeres. La población urbana es de 71,3% y la densidad de población es de 89,56 habitantes por km² para el 2011.

Como se observa en el Gráfico N.º 1, la pirámide poblacional ha experimentado cambios importantes en las últimas décadas, y presenta una disminución de la natalidad con un ensanchamiento en su base, además de un aumento en la esperanza de vida al nacer (79,096 años), que resulta en una población más longeva en relación con las presentadas en épocas anteriores (1-2) (Gráfico N.º 1).

Gráfico 1. Pirámide poblacional de Costa Rica en el año 2012



Fuente: United Nations, Population Division. The World Population Prospects - the 2008 revision. New York,

2009

1.1.3 Economía

Costa Rica irrumpe en el noveno lugar en desarrollo humano de América Latina y el Caribe, con un valor de 0,725 (1,000 puntaje mayor). Ocupa el lugar 62 de 169 países. Las actividades económicas más importantes son: la producción de café, banano, cultivo de flores y plantas ornamentales y, por último, producción de servicios.

En el año 2010, el ingreso *per cápita* fue de 7,727 dólares y la tasa de desempleo llegó al 7,3%. La población bajo la línea de pobreza es de 22% y la tasa de alfabetización es de 94,9% (1-2).

1.2 Epidemiología del cáncer gástrico

1.2.1 Situación mundial

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2012 el cáncer en general es causante de 7,6 millones de defunciones en el mundo y los tres tipos que más muertes ocasionan son el cáncer de pulmón (1,37 millones), el cáncer de estómago (736000) y, en tercer lugar, el cáncer hepático (695000) (3).

De todas estas muertes, el 30% es debido a cinco factores de riesgo generales que son producto de la conducta y la dieta: 1) índice de masa corporal alto; 2) disminución ingesta de verduras y frutas; 3) actividad física y ejercicio nulo; 4) alto consumo de alcohol y 5) tabaco (3).

El cáncer gástrico (adenocarcinoma) es la segunda causa de muerte en el mundo durante la mayor parte del siglo pasado. Su incidencia y mortalidad varía en los distintos continentes y regiones del orbe. Presenta su mayor incidencia en países como Japón, China, y en áreas como Sudamérica y Europa del Este, con tasas de incidencia de 30-80 enfermos por 100 000 habitantes (4-5).

1.2.2 Situación en Europa

Según la OMS, para el 2004, en Europa el cáncer gástrico presentó 155061 casos (ambos sexos), con una tasa cruda de mortalidad de 17,55 y con una tasa ajustada por 100000 de 11,76 muertes (3)(WHO Global Infobase, 2010). Representan el 1,8% de todas las causas de mortalidad en hombres y el 1,4% de todas las causas de mortalidad en mujeres.

En lo que respecta a la incidencia del cáncer gástrico, es dos veces más frecuente en las mujeres, presenta una marcada variación geográfica con las tasas más altas en el noreste de Asia (hasta 70 por 100000), Europa del Este y parte oriental de América del Sur, mientras las tasas más bajas de incidencia se observan en Norte América (8 por 100.000), África del Sur y Asia Occidental (5).

1.2.3 Situación de España

En el año 2012, en España se proyecta que el cáncer gástrico representa la cuarta causa de muerte en hombres, con 3568 casos, y una tasa cruda de 15 por 100000 mil defunciones; y en las mujeres, con 1899 casos, una tasa cruda de 8 por 100000 mil defunciones (6).

En lo que respecta a la incidencia el cáncer de estómago, ocupa, también, la cuarta causa en los hombres con 4632 casos y una tasa de 21 por 100000 mil casos; en las mujeres, 2954 casos y una tasa de 13 por 100000 casos.

España ocupa un lugar intermedio en las tasas de mortalidad y cercana a países de baja incidencia, con más frecuencia en el interior en la meseta alta castellana y menos frecuente en Andalucía y Levante, con una mayor incidencia en hombres que en mujeres, 2:1, y se produce mayormente entre los 50 y 60 años de vida (4).

1.2.4 Situación en Costa Rica

1.2.4.1 Cáncer gástrico en Costa Rica: historia y evolución

La enfermedad neoplásica es conocida en Costa Rica desde el siglo XIX. La información científica es escasa. Se menciona, para el año 1893, un acta de la Junta de Caridad del Hospital San Juan de Dios que dice que se practicaron 300 cirugías menores y 18 cirugías mayores, sin especificar el tipo (7).

El primer reporte oficial de un cáncer operado es del año 1908, por el Dr. Federico Zumbado, que llamó “Escisión de ambos maxilares superiores a causa de un cáncer bucal”(7).

En 1930, se reporta que el Dr. Vicente Castro Cervantes realizaba cirugías de cáncer de estómago y matriz (7).

En 1931, ya el Dr. Benjamín Hernández realizaba gastrectomías subtotales por cáncer de estómago. Y, en 1934, el Dr. Hernández mencionaba la radiología como un medio de suma importancia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico (7).

El Dr. Solón Núñez F., en 1942, reporta que Costa Rica tiene, al menos, 2000 casos de cáncer, y realiza con éxito la primera gastrectomía total.

Ya en 1962, llama la atención la alta incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica en publicaciones del Dr. Álvaro Fonseca, Dr. Juan Jaramillo y la Lic. Ligia Moya (8).

Ramiro Barrantes y Rafaela Sierra, del Instituto Nacional de Investigación en Salud (INISA), desde 1980, ampliaron los conocimientos sobre epidemiología y aspectos ecológicos del cáncer gástrico, estableciendo regiones de alta, mediana y baja incidencia, y la vez promueven estudios de etiopatogenia y diagnóstico precoz de este tipo de cáncer (8).

La Caja Costarricense del Seguro Social, en 1988, dicta las “Normas y Procedimientos para el Tratamiento del Cáncer”, en las que se describe el tratamiento de este a escala nacional (8).

En 1995 se publica una monografía de Rafaela Sierra (*et al.*)(9)*Cáncer en Costa Rica*, donde se destaca que las causas más frecuentes de mortalidad en hombres son: primer lugar, cáncer de estómago; segundo, pulmón; y tercero, próstata; y en las mujeres cáncer de estómago, mama y cuello del útero, también en ese orden (9).

Se destaca en la publicación que en el período 1984-1990, donde se hizo el diagnóstico de cáncer gástrico a 547 pacientes nuevos (365 hombres y 182 mujeres), con tasas ajustadas por edad de 45,3 por 100 000 hombres, y 19,8 por 100 000 mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada de 44,5 por 100 000 hombres y de 18,5 por 100 000 mujeres, siendo estas en ese momento de las mayores tasas de mortalidad en el mundo, con una razón entre las tasas hombre-mujer de dos a tres y con tasas de incidencia solo un poco menores que las de Japón(9-88).

El cáncer gástrico se convierte en un problema importante de salud pública en Costa Rica por su alta incidencia, especialmente en hombres, y la alta letalidad en la mayoría de los casos, representando 25% de todas las muertes por cáncer en hombres y 5% de todas las causas de muerte (9).

En busca de una solución al problema, el Gobierno de Costa Rica firmó, el 18 de febrero de 1995, un convenio con la Agencia Japonesa de Cooperación Internacional (JICA), la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y la Universidad de Costa Rica (UCR), cuyo objetivo principal era establecer un sistema de detección masiva para el diagnóstico temprano de cáncer gástrico, con el fin de reducir las tasas de mortalidad en esta enfermedad.

El propósito del proyecto es implementar un programa de detección temprana, diagnóstico y tratamiento usando rayos x, endoscopia diagnóstica, patología y cirugía curativa y paliativa (10). Entró en funcionamiento un año después de construido.

El Centro de Detección de Cáncer Gástrico de Cartago trata pacientes de su área de acción y de otros centros de los que son referidos. Se revisa todos los estudios realizados (biopsias, ultrasonidos, Rx, TAC, endoscopias, exámenes de laboratorio), y en una sección clínica compuesta por cirujanos especialistas en cáncer gástrico, médicos residentes y patólogos, se establece un diagnóstico y estadio clínico inicial y se determina el tratamiento a realizar, que podrá ser modificado de acuerdo con los hallazgos de anatomía patológica después de realizar la cirugía.

En julio del 2005, el Ministerio de Salud y el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica presentan su publicación “Incidencia y mortalidad del cáncer en Costa Rica” 1990-2003 (11).

En el período, el cáncer de estómago ocasionó la mayor cantidad muertes en hombres (23,67 por 100 mil muertes) y muestra, al igual que a nivel mundial, una franca tendencia al descenso, con una reducción porcentual en las tasas de mortalidad de más del 35% en un periodo de 14 años (11).

En las mujeres, sin embargo, ocurre un cambio importante en el año 2002, ya que el cáncer gástrico (tasa 10,15 por 100 000 muertes) es sustituido por el cáncer de mama en el primer lugar (tasa 11,27 por 100 000) (11).

En el 2004, el cáncer gástrico ocupó el lugar 17 a escala mundial y representó el 1,4 de la mortalidad mundial.

En el 2010, según la *Memoria Institucional del Ministerio de Salud de Costa Rica*, los tres primeros grupos de causas de muerte a nivel nacional fueron: primero, enfermedades del sistema circulatorio; en segundo lugar, los tumores; y, en tercer lugar, las causas externas. En el caso del cáncer gástrico, este ocupa el tercer lugar como causa de muerte; en primer lugar, cáncer de próstata; y, tercero, las causas externas. El cáncer gástrico muestra una tendencia decreciente sostenida desde el 2003, para una tasa ajustada de 32,88 muertes por 100 000 a una disminución de 22,96 por 100 mil muertes en el 2007 (12).

Al analizar la distribución geográfica del cáncer gástrico, continúa la provincia de Cartago en el primer lugar, con una tasa ajustada de 37,75 por 100 000 en hombres; seguida por San José, con 25,01 por 100 000; y la provincia que tiene la menor es Limón, con 13,32 por 100 000 defunciones (12).

En el 2010, el cáncer gástrico en hombres representa el segundo lugar de mortalidad general, con una tasa de 15,8 por 100 000 defunciones, y las mujeres también el segundo lugar, con una tasa de 9,08 por 100 000 defunciones (12).

A continuación, se presentan dos informaciones de tasas mortalidad por tumores más frecuentes de hombres y mujeres en Costa Rica, en el período 2000-2010, en las cuales se demuestra el perfil decreciente del cáncer gástrico y su cambio en la posición de ser la primera causa de muerte, superado por el cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres para el 2010, como se aprecia en la Tabla N. ° 1 y Tabla N. ° 2.

Tabla 1. Mortalidad por tumores malignos más frecuente en hombres según año. Costa Rica 2000-2010(tasas ajustadas por 100000 hombres)

Tipo Tumor	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Estómago	24,09	24,93	21,6	23,67	22,4	20,06	18,55	18,31	17,25	16,62	15,8
Pulmón	11,23	11,31	9,68	9,99	9,08	9,23	8,58	8,87	7,9	8,15	8,22
Próstata	17,06	18,62	15,7	15,89	15,7	15,12	14,81	15,98	14,69	17,61	16,7
Colon	4,64	5,84	5,04	6,62	6,49	5,93	6,44	5,55	6,46	5,71	5,24
Hígado	5,4	6,59	6,86	6,29	6,9	4,8	4,58	5,6	5,66	4,88	6,07
Leucemias	4,7	5,91	4,59	5,2	5,03	3,99	5	4,39	4,36	4,32	5,19

Fuente: INEC- Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores, 2010.

Tabla 2. Mortalidad por tumores malignos más frecuente en mujeres según año. Costa Rica 2000-2010 (tasas ajustadas por 100 000 mujeres)

Tipo de Tumor	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Estómago	12,16	13,7	10,9	10,15	10,1	9,98	8,7	8,3	9,37	8,68	9,08
Mama	10,76	11,6	11,6	11,27	10,9	10,8	13,14	11,8	12,59	12,20	12,0
Cérvix	7,88	8,81	5,32	5,60	6,32	5,89	4,94	4,72	5,19	5,78	5,29
Pulmón	5,43	4,42	3,78	4,55	4,56	4,55	3,19	3,88	3,46	3,35	3,36
Colon	6,48	5,15	5,58	6,12	6,11	6,43	5,49	6,92	5,80	5,87	5,52
Leucemias	3,06	3,80	4,08	3,86	3,23	4,24	4,25	3,50	3,93	3,80	4,45
Hígado	4,10	3,96	4,27	4,76	3,50	4,23	3,69	2,71	2,88	3,86	3,90

Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores, 2010

Una de las razones que motivó a instaurar el Centro de Detección en Cartago, fue que poseía la mayor cantidad de casos de cáncer gástrico del país, cosa que ha ido cambiando en los últimos años desplazándose a otras provincias. Así mismo se han realizado diferentes estudios ecológicos, tratando de buscar una esclarecimiento a este fenómeno, no encontrándose hasta el momento una explicación satisfactoria (105-106-107-108)

Tabla 3 Tasas brutas de Mortalidad por Cáncer Gástrico según provincia, año y sexo del 2007 al 2012 Costa Rica. (tasas por 100000)

	2007	2007	2008	2008	2009	2009	2010	2010	2011	2011	2012	2012
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
San José	19	9.19	16.95	12.72	16.77	11.56	15.69	11.19	16.17	9.88	20.71	12.99
Alajuela	12.92	7.29	16.53	8.42	15.14	9.28	14.71	9.16	13.33	9.18	13.35	11.1
Cartago	23.43	14.2	20.78	9.08	17.79	12.65	16.82	12.91	18.84	7.83	18.92	11.04
Heredia	12.81	6.05	12.17	13.93	13.47	9.82	13.79	8.73	12.08	8.9	16.49	13.25
Guanacaste	18.82	6.12	10.23	11.37	16.38	7.9	12.43	11.67	20.3	10.91	14.31	7.46
Puntarenas	12.64	9.6	14.76	7.95	16.83	5.87	16.62	10.12	16.27	11.79	15.57	6.93
Limón	10.17	4.22	12.06	4.15	14.1	6.62	12.51	8.02	12.25	5.58	11.24	6.46
Total	16.31	8.49	16.2	10.32	15.99	9.86	15.02	10.42	15.38	9.13	17.06	10.94
Total CR.		12.46		13.3		12.97		12.75		12.34		13.81

Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores, 2010.

1.3 Etiopatogenia del cáncer gástrico

El cáncer gástrico es una enfermedad insidiosa y generalmente asintomática. Sus manifestaciones más frecuentes son pérdida de peso, anemia, astenia, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos, alteración del hábito intestinal y, en ocasiones, disfagia, úlceras y sangrados digestivos (14).

Cuando la localización del tumor es distal, los pacientes pueden presentar un síndrome pilórico. Los síntomas producidos por las metástasis van a depender de la localización de estas (hepatomegalia, ascitis, síntomas obstructivos sistema digestivo, etc.).

En raras ocasiones, al paciente se asocian síndromes para-neoplásicos de diversa índole (anemia hemolítica, pénfigo, tromboflebitis, endocarditis, etc). (4).

Del 90% al 95 % de los tumores gástricos malignos corresponden a carcinomas, el resto son carcinoides, linfomas y tumores de células fusiformes. Su distribución en el mundo es diversa y su incidencia en los últimos sesenta años se ha reducido a la cuarta parte. Su pronóstico en el cáncer avanzado es muy malo, con sobrevividas a 5 años del 20%. Se describen dos tipos: el intestinal y el difuso (14). Los factores de riesgo que se asocian al cáncer gástrico son los descritos en el tipo intestinal, ya que los del cáncer difuso están mal definidos (14).

1.3.1 Factores de riesgo del cáncer gástrico

a. Infección por *Helicobacter pylori*

Parece ser que esta bacteria es la causa de los cánceres en la parte distal del estómago. Puede producir cambios inflamatorios y lesiones precancerosas y se relaciona con linfomas gástricos (17-27).

b. Linfomas

Las personas que han padecido determinado tipo de linfoma conocido como tejido linfoide asociado, tienen mayor riesgo de contraer cáncer gástrico (17-27).

c. Sexo

El cáncer gástrico es más frecuente en hombres que mujeres y en una relación 2 a 1 (11-14-17).

d. Edad

Hay un fuerte aumento de la incidencia de cáncer gástrico después de los 50 años y el mayor número de pacientes afectados se encuentra entre los 60-80 años (17).

e. Lugar de residencia

Es de importancia ya que se observa que el cáncer gástrico afecta más a personas de Japón, China, Europa Meridional y Oriental, Suramérica y Centroamérica.

f. Dieta

Se ha observado un aumento de cáncer gástrico en pacientes que comen con sal en exceso, carnes ahumadas, verduras en escabeche y que presentan una baja ingesta de frutas y verduras.

g. Tabaco

En los fumadores, aumenta dos veces el riesgo de padecer cáncer gástrico.

h. Obesidad

Aumenta el riesgo, pero no está claro por qué se observa más en pacientes de cáncer de cardias.

i. Cirugía previa

Aumenta el riesgo de padecer úlceras por reflujo, después de 15 a 20 años pos cirugía.

j. Anemia perniciosa

Se ha observado que aumenta el riesgo.

k. Grupo sanguíneo A

Se ha observado que los pacientes con este grupo tienen una incidencia un 20% mayor.

l. Virus Epstein-Bar

Este virus se encuentra en el 5%-10% en las células cancerosas de los pacientes con cáncer gástrico y se ha asociado con un lento crecimiento del tumor, menos agresivo y menor tendencia a propagarse.

m. Antecedentes familiares

Las personas con parientes en primer grado con cáncer gástrico (padres, hermanos, hijos) son más propensas a desarrollar la enfermedad, así como la presencia de síndromes familiares, como el de Lynch, mutación de cadherina E, poliposis familiar y síndrome Peutz-Jeghers

1.4 Anatomía patológica del cáncer gástrico

1.4.1 Localización

El adenocarcinoma puede localizarse en cualquier zona del estómago. Clásicamente se destacaba la localización antral, seguido en frecuencia el cuerpo y la zona subcardial y cardial. Existe un aumento de los cánceres gástricos proximales, cardiales o subcardial, que actualmente alcanzan del 30% al 40% del total (13-18).

El cáncer gástrico se clasifica de acuerdo con la profundidad de la infiltración en carcinoma precoz y carcinoma avanzado. El precoz se limita a la mucosa y submucosa, independientemente de que tenga ganglios positivos, el avanzado es cuando ha traspasado la submucosa (14).

En lo que respecta a su patrón de crecimiento macroscópico se describen como exofíticos, planos o deprimidos y escavados, cuando invade la pared de forma difusa produce un estómago engrosado y rígido que se le denomina linitis plástica (14).

1.4.2 Tipo histológico

La clasificación histológica, según Lauren, los define como:

Tipo intestinal: con epitelio cilíndrico que forma glándulas y produce mucina, con patrones polipoides expansivos. Se asocia con metaplasia intestinal de la mucosa y se presenta con una edad media de 55 años, más frecuente en el hombre que la mujer en dos a uno (14-15-16).

Tipo difuso: con células mal diferenciadas en anillo de sello, también produce mucina pero con un patrón de crecimiento más infiltrante, con una media de edad de 48 años con una relación hombre-mujer de uno a uno. En ocasiones invade los ovarios produciendo el tumor de Krukenberg(14-15-16).

Según Tapia, *et al.* (2011), (20-21) en una revisión del 2011, el tipo intestinal se presenta en el 46% de los casos y el tipo difuso en el 54%. Con una supervivencia mayor con el tipo intestinal de 58%.

1.4.3 Grado histológico

El grado histológico del tumor se basa en la presencia de características como la disposición de las células entre sí, la formación de túbulos, papilas, y otros; en qué grado se asemejan a las células normales y cuantas células cancerosas están en proceso de división (recuento de mitosis). Este sistema de clasificación se usa para cánceres invasivos (17) (American Cáncer Society).Según Tapia (20-21), el 62% de los pacientes tiene cáncer gástrico poco diferenciado, y solo 6% es bien diferenciado (17).

Por lo tanto, el grado histológico del tumor se puede clasificar en:

GX: No puede evaluarse

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

G4: Indiferenciado

1.4.4 Tamaño tumoral

La categoría T describe cuán lejos en profundidad el cáncer ha invadido el estómago, que consta de cinco capas: mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa y estructuras adyacentes (17).

Así, en esta categoría se describen los siguientes niveles:

Tx: Profundidad de tumor desconocida

Tis: Carcinoma *in situ* o invade a nivel del epitelio sin infiltrar la lámina propia.

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor confinado a mucosa o submucosa

T1a: Tumor confinado a la mucosa

T2b: Tumor confinado a la submucosa

T2: Tumor invade muscular propia

T3: Tumor invade serosa

T4: Tumor invade estructuras adyacentes

1.4.5 Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos que se encuentran a lo largo de la curvatura menor y mayor, y los localizados a lo largo de las arterias gástricas izquierda, hepática y esplénica. Para el estudio patológico ganglionar, un espécimen de linfadenectomía regional contiene ordinariamente, por lo menos, 15 ganglios linfáticos. El compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos intra-abdominales, como los hepato-duodenales, retro pancreáticos, mesentéricos y para aórticos, se clasifica como metástasis a distancia (22).

El Anexo 1 describe el número y niveles de ganglios linfáticos regionales que son retirados cuando se realiza la linfadenectomía extendida de 10, 15 o 20 ganglios para una cirugía curativa (22).

Se describen los diferentes niveles ganglionares:

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos
- N0: Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales

- N2: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
- N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

1.4.5 Metástasis

Indica si el cáncer se ha propagado a otros órganos del cuerpo. En el cáncer gástrico, los sitios más frecuentes son el hígado, el peritoneo y los ganglios distantes; los sitios menos frecuentes son los pulmones y el cerebro (17).

Se describen los siguientes niveles:

Mx: No se puede ser valorada la presencia de metástasis a distancia.

M0: No hay metástasis a distancia (el cáncer no se propagó a órganos o sitios distantes, tal como los pulmones o el cerebro).

M1: Hay metástasis distantes (propagación del cáncer a órganos o ganglios linfáticos distantes del estómago).

1.5 Estadificación

El estadiaje del cáncer gástrico se basa en el resultado del examen físico, las biopsias y el diagnóstico por imagen. Esta es la llamada fase clínica, además del uso de los resultados de la cirugía, que es la llamada etapa patológica que incluye los tejidos extirpados durante la

cirugía. Esta etapa es más precisa ya que permite al médico tener una impresión más acertada de la extensión del tumor (17).

La estadificación precisa del cáncer es obligatoria, para tener acceso a la mejor información pronóstico confiable y establecer las recomendaciones terapéuticas que son frecuentes en los tumores que presentan características parecidas.

Según datos de la Asociación Americana del Cáncer (2014) la sobrevida a cinco años en el estadio 0 es del 90%; en el estadio IA es 71%; en el estadio IB, 57%; en el estadio clínico IIA, 46%; en el estadio clínico IIIA, 20%; en el IIIB, 14%; y en el IV, un 4% (23-24- 159).

Tabla 4. Estadiaje según la clasificación TNM de la American Joint Cancer Committee (AJCC) (sexta edición)

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	IV
T3	II	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIB	IV	IV
H1,P1,CY1,M1	IV	IV	IV	IV

Fuente: American Joint Committee on Cancer, Sexta Edición

H1: Metástasis hepáticas

P1: Metástasis peritoneales

CY1: Citología positiva

M1: Metástasis a distancia positiva.

En el cáncer gástrico existen diferentes sistemas para evaluar el grado de extensión tumoral según su procedencia geográfica. El sistema más utilizado en Occidente es el TNM, propuesto por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American JointCommitteeon Cáncer (AJCC) (19-23-25-26-28).

El TNM clasifica los tumores en función de la extensión del tumor primario, la afectación de los ganglios regionales y la presencia de metástasis a distancia, agrupando los casos con pronóstico similar (27).

La clasificación japonesa está basada en el compromiso anatómico y en la estatificación de los ganglios linfáticos; y la del American JointCommitteeon Cáncer (AJCC) y la International Unión Against Cáncer (UICC) demuestran que el pronóstico depende del número de ganglios afectados. Lo ideal es catalogar el cáncer usando ambas clasificaciones: (28).

Resecable:

a- enfermedad localizada

b- enfermedad localmente avanzada

Será resecable aquella neoplasia que el cirujano pueda eliminar por completo durante la cirugía desde un punto de vista macroscópico. Los criterios de resecabilidad son:

Tis o T1a en tumores limitados a la mucosa que no son candidatos a mucosectomía.

T1b a T3 resección adecuada del cáncer gástrico con márgenes negativos que implican mayoría o igualdad a 4 centímetros: Incluye la gastrectomía distal, gastrectomía subtotal y la gastrectomía total.

T4 implica la resección de un bloque completo con estructuras adyacentes.

Resección gástrica que incluye ganglios simpáticos regionales, perigástricos (D1) y celiacos (D2) con 15 ganglios resecados, al menos.

Enfermedad avanzada (irresecable): si el tumor ha crecido demasiado o invadido órganos, ganglios linfáticos, grandes vasos sanguíneos o ha dado metástasis a distancia se puede considerar como irresecable (28).

Localmente resecable: los criterios que se incluyen en esta categoría son: los tumores con niveles ganglionares 3 o 4 confirmados con imagen y reafirmada por biopsia. Lesiones que involucran estructuras vasculares (aorta y grandes vasos).

Enfermedad metastásica a distancia: incluye líquido peritoneal positivo.

1.6 Tratamiento cáncer gástrico

La cirugía continúa siendo el único tratamiento con intención curativo para los enfermos con esta patología; sin embargo, aun así, la recidiva tumoral es muy frecuente en estos enfermos.

En los últimos 15 años, el debate se ha focalizado en la efectividad de la cirugía radical en lo concerniente a la realización de linfadenectomía ampliadas y en la búsqueda de tratamientos locos regionales y sistémicos, sobre todo quimioterapia, atendiendo al patrón de recidiva de esta neoplasia (29).

1.6.1 Cirugía

El estándar de oro en la cirugía de esta neoplasia es la resección completa con márgenes negativos (R0), con el inconveniente que solo en el 50% de las cirugías se logra realizar esta resección. Por ello, la enfermedad residual con márgenes microscópicos positivos por cáncer (R1) y la resección con márgenes macroscópicos positivos (R2) aumentan la posibilidad de progresión tumoral(80-81-104).

Si la recesión completa del tumor es posible junto con los ganglios adyacentes será la única posibilidad de curación de paciente, pero un porcentaje alto (80%) tienen recidivas y metástasis a distancia (4-104).

Existen tres clases de gastrectomías:

La gastrectomía radical, que es la extirpación de todo el estómago y de los tejidos linfáticos cercanos, se realiza cuando el cáncer invade todo el estómago.

La gastrectomía total que es la extracción del estómago del cardias al píloro. El muñón esofágico se conecta al íleon o colón, con dilatación progresiva formando un nuevo saco gástrico.

Existe, también, la gastrectomía subtotal con dos tipos de cirugía:

La Gastroenteroanastomosis en Y de Roux, donde el muñón del estómago se conecta con un asa de intestino y el duodeno se conecta lateralmente al asa intestinal. Y la Gastroenteroanastomosis en Bilroth II donde el muñón de estómago se conecta en forma convexa con un asa intestinal formando una letra Omega.

La cirugía a realizarse va a depender de la localización de la lesión, si es distal se realizará una gastrectomía subtotal. Las lesiones en cardias, tercio medio y unión gastroesofágica, requieren una gastrectomía total para lograr márgenes negativos (4).

En el Centro de Detección del Cáncer Gástrico en Cartago se realiza la cirugía gástrica y la linfadenectomía según los lineamientos Japoneses, cumpliendo con una disección ganglionar radical de todos los niveles (D1, D2 y D1+). En Occidente no se realiza este tipo de cirugía ya que produce, según los autores, mayor morbimortalidad y se realiza una linfadenectomía estándar D1 (solo ganglios perigástricos) (19-88).

A continuación, se describe los niveles de linfadenectomía:

D0: Refleja fallas en la remoción de ganglios linfáticos N1.

D1: Remoción de ganglios proximales o distales del estómago o de todo el estómago, incluyendo los ganglios de curvatura mayor y menor.

D2: Remoción de los ganglios de la transcavidad de los epiplones, meso colon transverso y las correspondientes arterias. La esplenectomía se debe practicar para remover los ganglios de la estación 10 y 11 en el cáncer gástrico proximal. Esta técnica quirúrgica requiere un alto grado de entrenamiento experiencia.

D3: Remoción de los ganglios retropancreáticos, cólica media, raíz del mesenterio y para aórticos.

Los estudios realizados en Taiwán, comparando la linfadenectomía D3 con la D1, demostraron beneficio en la supervivencia entre el 5% y el 9% y prolongación de tiempo libre de recurrencias en quienes se practicó disección en D3, en casos de cáncer gástrico avanzado (22).

La nueva edición TNM 7.^a 2009(UICC / AJCC), y la nueva clasificación Japonesa 2010 del cáncer gástrico tratan de simplificar y estandarizar la forma de manejo y tratamiento (25) de esta enfermedad. La nueva clasificación japonesa elimina la localización del tumor primario para definir los diferentes niveles ganglionares y establece como nuevo criterio el tipo de gastrectomía total, distal subtotal con preservación de píloro o no (26). Además, se elimina el concepto de linfadenectomía D3 y si se diseccionan los grupos ganglionares 13, 14 y 16 se llamarían D2+.

La siguiente tabla nos dice cuáles son las nuevas recomendaciones terapéuticas de la Japanese Gastric Cancer Treatment (3.ª Edición para el 2010).

Cuadro 1. Recomendaciones tratamiento Japanese Gastric Cancer Treatment

	N0	N1(1-2)	N2(3-6)	N3 (mayor 7)
T1a	ESD (bien dif menor 2 cm	D1+8 ^a 9(menor 2 cms) D2 (mayor 2,1cms)	D2	D2
T1b	D1(bien dif.menor 1,5 cms D1+ 8 ^a ,9	D1+8 ^a 9(menor 2 cms) D2 (mayor 2,1cms)	D2	D2
T2	D2	D2+QT adyv	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv
T3	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv
T3T4a	D2+ QT adyv.	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv	D2+ QT adyv
T4b	D2+QT adyv+resec combinada	D2+ QT adyv+resec combinada	D2++ QT adyv+resec combinada	D2++ QT adyv+resec combinada
Cualquier M1 : quimioterapia, cirugía paliativa, Tx paliativo				

Fuente: Cir. Esp 2011(89) (5) 275-281

1.6.2 Cirugía paliativa

Se realiza, en primer lugar, para el alivio de los síntomas y para el mejoramiento de la calidad de vida y, de ser posible, para aumentar la sobrevida de los pacientes sin aumentar la

morbilidad. Dentro de los procedimientos que se realizan están: la reducción tumoral, la derivación gastroentérica, la gastrostomía, la yeyunostomía y la colostomía (28-178).

1.6.3 Quimio radioterapia

La quimioterapia es el tratamiento que se usa para el cáncer con un medicamento antineoplásico (citostáticos o citotóxico) que tiene como función impedir la reproducción de las células cancerosas. Tienen una gran limitación que son su poca especificidad y la aparición de quimio-resistencia. Su forma de actuar es intervenir en el ciclo celular alterándolo en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas, provocando la muerte celular. Al ser inespecífica su forma de actuar, daña también tejidos sanos del organismo produciendo múltiples efectos adversos (4).

Existen varias formas de utilizar la quimioterapia, sea como tratamiento de enfermedad avanzada o metastásica, como terapia adyuvante a los tratamientos loco-regionales, como tratamiento de inducción en pacientes con tumores localizados y en regiones específicas con instilación directa (4-84-81).

La quimioterapia puede administrarse como coadyuvante; es decir, además de la intervención quirúrgica o de la radiación después que se ha resecado todo el tumor clínicamente ostensible (82).

La radioterapia es el uso de radiaciones ionizantes que causan la muerte de las células cancerosas. Es una forma física de tratamiento que daña todos los tejidos a su paso, su

selectividad por las células neoplásicas se debe a defectos en la capacidad de estas células para reparar el ADN, con daño subletal y ocasionando roturas en este, además genera radicales libres que lesionan las membranas, las proteínas y organelas de las células. Gran parte del daño celular es por la generación de radicales hidroxilo (83).

El uso combinado de la radioterapia con la quimioterapia potencializa el efecto de la primera.

En el Centro de Detección de Cáncer Gástrico de Cartago, antes de junio del 2006, solo se utilizaba la cirugía radical con disección ganglionar D2 como tratamiento para este tipo de neoplasia, ya que se basaban en el esquema de tratamiento japonés. Después de este período se implementa el uso del esquema de propuesto por Mac Donald, J.S. (30), un estudio fase III realizado por el INT-0116 que incluyó 556 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico (80%) o de la unión gastroesofágica (20%) resecaos y demostró el aumento mediano de la supervivencia de 36 meses contra 27 meses solo con cirugía (31-32).

El análisis de la población a 10 años de seguimiento confirmó el beneficio en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en los pacientes independientemente del tamaño tumoral y de la disección ganglionar con la única excepción del tipo histológico difuso predominante en mujeres (30-31-32).

Dicho esquema es el utilizado en EE.UU. por el beneficio que tiene en la sobrevida global y libre de enfermedad, y consiste en la administración de quimio-radioterapia adyuvante cinco fluracilo y leucovorina (4-80).

1.7 Alteraciones genéticas en adenocarcinomas gástricos

El cáncer inicia con una célula de origen monoclonal. Para que esto ocurra, deben pasar varias mutaciones en los genes, lo que ocurre a través del tiempo, y pueden pasar años expuesto a agentes carcinogénicos antes de que esto ocurra. Esta célula alterada escapa a los controles del ciclo celular y se vuelve anárquica, iniciando generaciones de células más anárquicas que incluyen a sus vecinas. Y a lo largo de cada división celular (hasta 50 divisiones) se producen más errores espontáneos y se van acumulando aumentando el riesgo(33-34- 35-36-37-38-39-40-41).

La mutación de los genes conduce a la modificación de los productos que codificaría el gen que es normal y en la vía de la carcinogénesis dará origen:

a-los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales (predisposición familiar) (48-49-50).

b-los cánceres esporádicos donde las alteraciones genéticas se deben a mutágenos ambientales (el 80% se deben a exposición ambiental) como son virus, radiaciones, y sustancias químicas (48).

Se debe señalar los dos mecanismos que alteran los genes, el genético con alteraciones estructurales del genoma por cambios en los genes o sus bases como son las mutaciones,

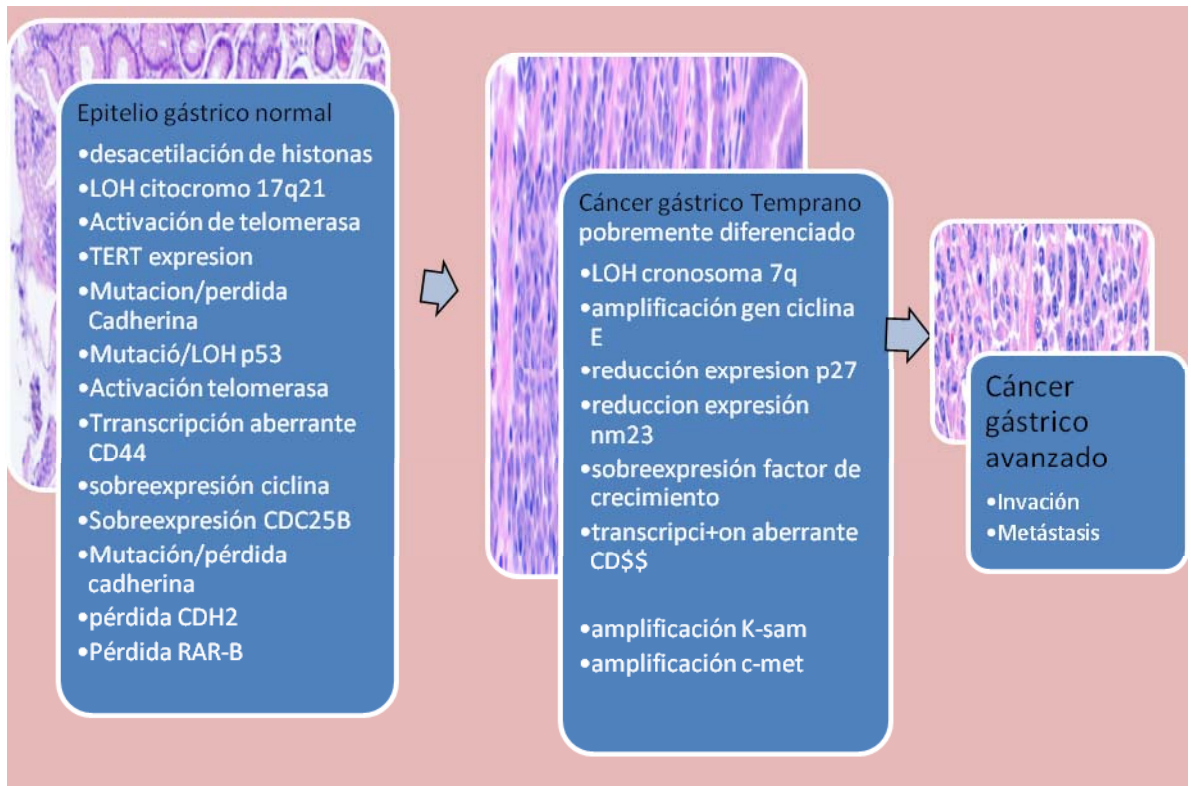
translocaciones o las deleciones y el epigenético que son las alteraciones moleculares por cambios en las enzimas o sus sustratos(33-34-35-36-37-38-39-40-41).

Con base en lo anteriormente descrito, se concluye que el cáncer gástrico es el resultado de la combinación e interacción de factores ambientales (la dieta alta en sal, nitratos, alcohol, tabaco, colesterol, baja ingesta frutas y vegetales frescos), factores infecciosos (H.pylori, virus) características genéticas del huésped o polimorfismos (cáncer familiar, grupo A, anemia perniciosa y cáncer hereditario como la poliposis familiar) y la acumulación de alteraciones genéticas ligadas a la respuesta inflamatoria(40).

Buscando una explicación que integrara cómo se desarrolla el cáncer gástrico en el organismo, Correa propuso un modelo que describe la cascada precancerosa que es la secuencia de eventos moleculares que ocurren en el cáncer gástrico intestinal y difuso a través de una cadena de metaplasia-adenoma-carcinoma. Dicho modelo fue resumido por Tahara y Yasui, y se descubrió que hay alteraciones que son comunes a los dos subtipos histológicos y su interacción con el H pylori. (40-41-42)

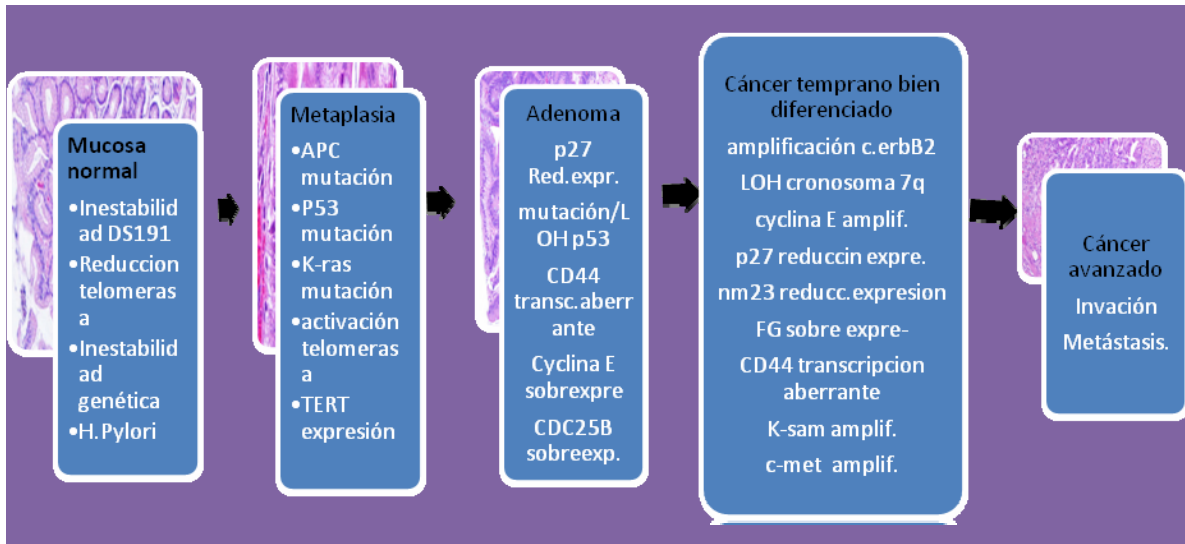
1.7.1 Modelo de Tahara y Yasui

Imagen 1. Cáncer gástrico difuso



Fuente:Dig.Surg. 2013; 30:150-158.

Imagen 2. Cáncer gástrico intestinal



Fuente: Dig. Surg. 2013; 30:150-158.

En el modelo se observa que hay variaciones que son comunes a los dos tipos histológicos de Laurent tal como la mutación de p53, la sobreexpresión/ amplificación de la ciclina E, la transcripción aberrante de CD44, y otros como las mutaciones del KRAS, la amplificación/mutación del CD1 y Her2 y Fgfr2 suelen ser más específicos para cada subtipo histológico (41-42-44-45-76-77-166).

1.7.2 Predisposición genética

El cáncer gástrico tiene una agrupación familiar en un 10%-15% de los casos, pero solo en el 3% se asocia a síndromes hereditarios familiares conocidos, como el cáncer gástrico hereditario difuso, el cáncer de colon hereditario (síndrome Lynch) la poliposis familiar, los

síndromes Li-fraumeni, de Peutz-Jeghers, cáncer de ovario y cáncer de mama(41-42-44-45-48-49-75).

Se ha observado la presencia de mutaciones del CDH1 en el cáncer gástrico difuso de tipo esporádico y hereditario pero no en el tipo intestinal. En oposición se encuentran mutaciones de tipo germinal no hereditario en el cáncer gástrico de tipo intestinal en genes de reparación del ADN en un 79% de los casos(cáncer de colon hereditario sin poliposis)(34-35-36-37-38-41-47-48-49-75).

1.7.3 Inestabilidad genética

El cáncer se caracteriza por la desestabilización del genoma, que se encuentra en los diferentes subtipos histológicos del cáncer gástrico y es uno de los pasos iniciales de la carcinogénesis gástrica. Se han identifica tres fenotipos que son la inestabilidad de los microsatélites (defectos en las vías de reparación del ADN), la inestabilidad cromosómica(mayor o menor pérdida de cromosomas enteros o en partes durante la división celular a causa de mutaciones) y la metilación de las regiones de citosina y guanina en el ADN(38-41-42-43).

1.7.4 Inestabilidad cromosómica

Se caracteriza por cambios en el ADN con ganancia o pérdida de cromosomas que acarrear activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores (32). También ocurren mutaciones o alteración en la expresión de proteínas y genes implicados en la proliferación y muerte celular (p53, SC-1, Bel-2) segregación de cromosomas (APC), adhesión tisular (E-cadherina y B-catenina), transducción de señal (K-ras) y angiogénesis (VEGF). Todos ellos pueden ser parte del proceso de carcinogénesis gástrica (41-42-43).

Ejemplos de esto se manifiestan en cáncer gástrico de tipo intestinal como la pérdida de heterocigocidad del locus Bcl-2 inhibiendo la apoptosis, la mutación del p53 que ocurre en el 40% de los cánceres gástricos tempranos y en el 50% de los avanzados, la pérdida de la heterocigocidad o mutación del gen APC en más de un 60%, las mutaciones del K-ras y b-catenina, asociadas a metaplasia intestinal y producción de metástasis respectivamente (38-39 41).

También puede haber sobreexpresión de c-erbB2, EGFR, EGF, TGF-alfa y VEGF que pueden asociarse como marcadores pronósticos de invasión tumoral y metástasis a nódulos linfáticos (41-42-43-44-45).

1.7.5 Mecanismos de reparación e inestabilidad microsatélica

Es compleja la reparación del ADN, involucra escisión de nucleótidos, reparación de la doble cadena y metilaciones que producen homeostasis del genoma. Su buen funcionamiento

es vital para la prevención del cáncer. Cuando fallan las enzimas de reparación como la MTHFR, XRCC1, MGMT, OGG y la ADPRT a causa de polimorfismos y mutaciones, se eleva el riesgo de la aparición de cáncer, se producen errores en la replicación del ADN por deslizamiento de la polimerasa del ADN durante su síntesis, que lleva a la aparición de nuevos alelos, que no están presentes en el ADN normal, y produce el llamado fenotipo de errores de replicación que llevan a cambios genéticos posteriores o mutaciones de cambio en miles de genes (37-38-39-41-42-43-44-167-181).

La frecuencia de mutaciones varía entre un 15% y un 38%, dependiendo del número de loci investigados. En general la frecuencia de inestabilidad microsatelital es mayor en el subtipo intestinal, en mujeres de edad avanzada y con cáncer gástrico distal, y la mayoría de mutaciones es debido a hipermetilación del promotor MLH1 (41-42-43-44).

1.7.6 Fenotipos de regiones ricas en secuencias de CpG

La hipermetilación de las islas CpG produce silenciamiento de los genes, un fenómeno común en el cáncer; y se incrementa en la mucosa normal que es atacada por el *H. Pylori* y el virus de Epstein-Barr (42-43-44).

La inactivación de genes supresores de tumores por metilación puede producir un crecimiento incontrolado celular, invasión vascular y metástasis. Se describe que esto puede ocurrir hasta en el 50% de los cánceres gástricos. Este proceso de metilación en islas de

secuencias de CpG se observa con mayor frecuencia en cáncer gástrico proximal, tipo difuso, y es controversial su asociación al pronóstico(41-42-43-44).

1.7.6.1. Alteraciones genéticas puntuales

Se han investigado muchos genes para entender y comprender la carcinogénesis y progresión del cáncer gástrico, con el fin de descubrir biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos a células diana (42-43-44).

1.7.7 Oncogenes

c-Met- Codifica un receptor de tirosina quinasa transmembrana que se une al factor de crecimiento de hepatocitos. Se amplifica en el cáncer gástrico tipo difuso 39% contra 19%, en el intestinal. Su sobreexpresión está relacionada con el pronóstico del paciente se asocia al estadio del tumor, su profundidad y nódulos linfáticos invadidos(42-43-44).

K-SAM- Llamado factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2). Es amplificado en el cáncer gástrico tipo difuso y es un marcador predictivo de supervivencia que se asocia con el mayor tamaño tumoral y superior etapa. Su sobreexpresión indica mal pronóstico (42-43-44).

HER 2. Proto-oncogen tirosina–Kinasa que se amplifica en un 27% en el tipo intestinal, y raramente se expresa en el difuso. Su sobreexpresión es correlacionada con mal

pronóstico y metástasis hepáticas. Su positividad, según el estudio Toga, es indicativo para tratamiento con trastuzumab (42-43-44).

1.7.8 Genes supresores de tumores

P53- Es una proteína nuclear implicada en el control del ciclo celular, reparaciones del ADN, y la apoptosis. Es frecuentemente inactivado en CG por pérdida de la heterogocidad (LOH) o mutaciones. Hasta en un 60% se identificaron mutaciones en diferentes subtipos histológicos lo que lo hace el más mutado. Se ha identificado en metaplasia, adenomas, displasias y CG (42-43-44-60).

APC-Este gen juega un papel importante en la adhesión celular, la migración, la formación del huso y la segregación cromosómica. Es una proteína multidominio con sitios para numerosas proteínas Wnt y las vías de señalización de la unión a B-catenina, axin y reguladores del cito-esqueleto EB1(43-44).

La mutación de este gen es la segunda más frecuente en el CG y se presenta en el 30%-40% de los CG intestinales, moderadamente diferenciados, y en menos del 2% de los difusos. La pérdida de la heterogocidad en el locus del gen APC se ha asociado con el CG intestinal y su mutación se ha descrito en adenomas (20-40%) y metaplasia (6%) de estómago que indican que se produce en el inicio del CG (43-44-46).

RUNX3- Miembro de la familia con el dominio Runt de factores de transcripción que regulan la apoptosis, el crecimiento celular y la angiogénesis. Se expresa hasta en el 50% de los CG y se asocia con un mejor pronóstico de los pacientes. Su inactivación en CG es debido a hipermetilación de la zona promotora (43-44).

KRAS- Su mutación se ha observado en CG tipo intestinal y lesiones precursoras de metaplasia intestinal y adenomas y no es una característica del CG difuso. Muta en los codones 12 y 13 en el 5% de los CG. Y se presenta también en CG con alteraciones con inestabilidad de micro satélites (43-44-46).

1.7.9 Infección por Helicobacter Pylori

El Helicobacter Pylori tiene una prevalencia mundial de un 80-90% de la población, cerca del 3% presentará síntomas durante su vida a causa de esta infección tal como gastritis, úlcera péptica o cáncer gástrico. En 1994, la organización Mundial de la Salud lo declaró como carcinógeno de primera clase y lo declara un agente muy peligro para la salud (42-43-44-50--51-52-53-54-55).

Dada su asociación con el cáncer gástrico se ha propuesto su erradicación o vacunación en zonas de alto riesgo de cáncer gástrico. Aunque no se ha demostrado que esta bacteria produce sustancias carcinogénicas lesivas directas sobre la mucosa gástrica, se explican diversos mecanismos indirectos que actúan durante la infección.

Entre los determinantes de patogenicidad del H. Pylori se menciona, urea, flagelos, adhesinas, catalasa, proteínas del shock térmico, mucinasas, fosfolipasas, citoxina A (Cag A), toxina vacuolizante (Vac A), FldA y BaB2, que en su interacción con el huésped pueden llegar o no a producir cáncer gástrico(51).

El H.Pylori ha sido identificado como el causante de la gastritis aguda y crónica, enfermedad úlcero péptica, gastritis atrófica y se correlaciona en la génesis del adenocarcinoma gástrico y el linfoma de MALT (51).

Esta bacteria se adquiere durante la infancia, su presencia en la mucosa gástrica genera una respuesta inmunológica celular y humoral la cual no elimina la bacteria, pero con el paso del tiempo llega a producir una gastritis crónica atrófica multifocal con hipoclorhidria y disminución del ácido ascórbico que facilita el crecimiento bacteriano, el aumento de nitrosaminasy nitrosamidas que tienen capacidad mutagénica (51).

1.7.10 Determinantes de H Pylori que influyen en el desarrollo de oncogénesis

1.7.10.1CaG-

La proteína CagA es codificada por el gen PAI 30+ y es un indicador de la presencia de la isla de patogenicidad Cag. Esta proteína es secretada dentro de las células del epitelio gástrico por un sistema de contacto tipo IV, también codificado en este gen. Induce la fosforilacion de tirosinas en las proteínas celulares, induciendo una reorganización dinámica de la actina del ciclo esqueleto celular y la activación de múltiples proteínas que pueden alterar la transducción y activación de genes a nivel celular (51-56-59-61).

El H.Pylori CagA+ induce la activación de cinasas dependientes de señales extracelulares, p38 y proteincinasas de actividad mitogena (MAP) y activa pro-oncogenes c-fos y c-jun y pueden ser un factor en la inducción de inflamación y el carcinoma (51-61).

1.7.10.2 VacA-

Es una proteína endocitada por las células epiteliales e induce a la formación de vacuolas y estimula la apoptosis. La toxina se inserta en la membrana de las células epiteliales formando un canal dependiente de la tensión a través del cual bicarbonato y aniones pueden ser liberados. Los humanos infectados con cepas de *H. pylori* que expresa Vac A presentan un mayor grado de gastritis (51-52-53-54-56).

1.7.10.3 Ureasa B

Esta enzima cataliza la conversión de urea a amonio y bicarbonato, y logra aumentar la supervivencia en el estómago de la bacteria al alcalinizar el medio intracelular y pericelular (51-52-53-54-56).

1.7.10.4 Adhesina de unión a grupos sanguíneos (BabA2)

Contribuyen en el proceso inflamatorio, y son capaces de inducir un proceso neoplásico al contribuir en la secreción de citosinas pro inflamatorias como IL8 y aumentar la quimiotaxis de neutrófilos y otras células linfocitarias. Se asocia con inflamación crónica intensa, atrofia y metaplasia intestinal del antro gástrico (51).

1.7.10.5 Hemolisinas

Son toxinas bacterianas que lisan eritrocitos a través de la destrucción de la pared celular. Lisan las paredes de leucocitos del epitelio gástrico o células fagocíticas, produciendo daño tisular por liberación de peróxidos (51).

1.7.10.6 B-catenina

Molécula unida a la membrana celular y es componente de las uniones adherentes basadas en cadherina, o libre en el citoplasma, y es componente de la vía celular Wnt. La unión de Wnt a su receptor (Frz) inhibe la fosforilación de B-catenina produciendo su acumulación nuclear aumentando las células T y activando genes implicados en la carcinogénesis (51).

1.7.10.7 Flagelos

Ayudan en la movilidad de la bacteria y la penetración a través del moco. No son determinantes pero contribuyen con la patogénesis de la infección.

1.7.10.8 Gastrina

Se incrementa en la infección con H. Pylori en ayunas y postprandial. Su aumento tiene poder oncogénico ya que produce mutaciones en genes que son supresores de tumores con transformación tumoral y mitosis acelerada. Su secreción aumentada estimula el crecimiento de H. Pylori y de las células G, bloquean también la expresión del gen p21 y sobre expresa la proteína p53 mutada (51).

1.7.10.9 Proteínas de *shock* térmico

Familia de proteínas que bajo condiciones de estrés son inducidas y facilitadoras del plegamiento y translocación de polipéptidos intracelulares. La HSP60 es un potente antígeno inmunológico de *H. Pylori* e induce la secreción de IL8 y la expresión de ARNr de esta citosina por las células gástricas. Es un factor bacteriano de virulencia que induce respuesta inflamatoria en el huésped. Se ha comprobado que desempeña un papel activo en la respuesta inflamatoria gástrica y en la patogénesis del linfoma de MALT (51).

1.7.10.10 Catalasa

Enzima producida por la bacteria y es un factor de virulencia ya que favorece la supervivencia de la bacteria en el tejido inflamado, la protege de la fagocitosis de los neutrófilos, de los metabolitos reactivos de oxígeno y mediadores de inflamación (51).

1.7.10.11 Mucinasas

Proteasa que desintegra la estructura glicoproteica del mucus y debilita su función como barrera, le permite a la bacteria colonizar y persistir en la mucosa del estómago (51).

1.7.10.12 Lipasa y Fosfolipasa A2y C

Liberadas por la bacteria, degradan los fosfolípidos del mucus y disminuyen la hidrofobicidad. Pueden atacar la integridad de la membrana epitelial y favorecer la liberación de ácido araquidónico con producción de leucotrienos y eicosanoides, contribuyendo a la inflamación, pueden alterar la permeabilidad celular y la regeneración del mucus (51).

1.7.10.12 Superoxido dismutasa

Enzima utilizada por la bacteria como defensa para evitar la fagocitosis por parte de los neutrófilos, actúa como catalizador de metabolitos reactivos de oxígeno producidos por los neutrófilos (51).

1.7.10.13 Factor activador de plaquetas

Es liberada por la bacteria, con potente acción quimiotáctica sobre neutrófilos y eosinófilos así como acciones inmunomoduladoras, proliferación de linfocitos. Es un agente proulcerogénico en la mucosa gástrica por su acción en la adherencia y activación de neutrófilos (51).

1.7.10.14 Lipopolisacáridos

La membrana externa que cubre la bacteria actúa como material antigénico y estimula la respuesta inflamatoria, activa los monocitos y los neutrófilos que liberan citosinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno, activan complemento y perpetúan la respuesta inflamatoria provocando lesión histiica local y síntomas sistémicos(51-52).

1.7.11 Genética

El cáncer gástrico se asocia con el H.Pylori; sin embargo, el huésped puede tener antecedentes predisponentes como la carga y el polimorfismo genético que se reflejara en la respuesta inmunitaria contra la bacteria (51).

El polimorfismo genético del gen de la interleucina -1B (IL-1B), y del gen del antagonista del receptor de la misma (IL-1RN), se asocia con el riesgo de padecer hipoclorhidria y carcinoma gástrico (tipo intestinal). La IL-1B citocina con potente efecto pro inflamatorio que tiene la capacidad de inhibir la secreción de ácido gástrico y juega un papel en el inicio y amplificación de la inflamación en respuesta a la infección por H.Pylori (51-57).

Individuos con alelos polimorfos (IL-1B, 511T y IL-1RN2) asociados con la infección de la bacteria aumentan la producción de IL.1B produciendo inflamación crónica severa, atrofia gástrica, hipoclorhidria y desarrollo de carcinoma gástrico (48-51).

Otros factores genéticos asociados a CG exista o no infección con H. pylori son la mutaciones en el gen de la E.caderina en familiar con CG difuso, también el cáncer gástrico en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers(51).

1.7.12 Respuesta inmune

Estudios en ratones expuestos a H. pylori evidencian una fuerte respuesta de inmunidad celular tipo Th1 (con producción de INF- γ , IL2, IL12, IL18 y TNF-a) con pocas

bacterias, pero con aumento de gastritis, hiperplasia y displasia gástrica. Por otra parte huéspedes con respuesta con anticuerpos tipo Th2 (con producción de IL-4,IL-5,IL-6,IL10 e IL 13) tienen alta cantidad de bacterias pero poco daño del epitelio, al parecer esto ocurre en humanos (51).

Las personas infectadas generan una respuesta humoral con altos niveles de anticuerpos IGA, IgG e IgM contra las bacterias. Sin embargo, los anticuerpos específicos IgA e IgG se relacionan con aumento de colonias bacterianas y bloqueo de inmunidad protectora (48-51).

Su respuesta inmune general se manifiesta en tres fenotipos diferentes: gastritis del cuerpo con atrofia e hipoclorhidria, gastritis con ácido clorhídrico casi normal o gastritis del antro con hiperclorhidria, y ulcera duodenal. Y esto se debe a los diferentes polimorfismos genéticos que determinan que fenotipo se manifiesta (51).

Se ha observado que la IL-1B es una citocina pro inflamatoria y potente inhibidor de la secreción ácida, atrofia de la mucosa e hipoclorhidria, la IL1B +3954C/T y la IL-1RN se asocian con el cáncer gástrico, el TNF-a es otra citocina pro inflamatoria no regulada en la mucosa gástrica en respuesta a H.Pylori. La IL-10 regula la expresión de otras citocinas como la IL-1B el TNF-a y el IFN-y, ayuda a disminuir la respuesta inflamatoria (40-51).

Estos polimorfismos genéticos permiten realizar diferenciación entre regiones de bajo y alto riesgo de cáncer gástrico en países con niveles altos de infección por Pylori (38-39-51-54).

1.8 Técnicas citogenéticas y moleculares convencionales

1.8.1 Her2

Resultados publicados en el 2009 y 2010 del estudio ToGa (estudio multicéntrico en fase III en que participaron veinte y cuatro países de cinco continentes donde se utilizó el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab contra Her2, asociado a la quimioterapia contra cáncer gástrico avanzado con sobreexpresión y o amplificación del Her2 [Human Epidermal Growth Factor Receptor 2]) demostró una mejoría en la supervivencia y en la tasa de respuesta libre de enfermedad en los pacientes que recibieron tratamiento con este anticuerpo(62-63-64-65-66-78-79).

La proteína del Her2, que es un gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 Her-neu, un receptor transmembrana con dominios intracelular(cisteína), transmembrana e intracelular con actividad tirosina cinasa(glicoproteína de 185-kDa), localizado en el brazo largo del cromosoma 17q11.2-q12, cuya activación promueve el inicio de la cascada de señales que promueva la división, celular, migración e inhibición de la apoptosis(62-63-66).

Dentro de la familia de los Her (Her1, Her2, Her3, Her4) el Her2 cuando se sobreexpresa o amplifica su actividad es particularmente oncogénica y produce un mal pronóstico en los pacientes con cáncer (de mama y gástrico) por lo que se llevó a considerar como una diana terapéutica(62-63-70-78-79).

Se aplican dos tipos de pruebas para determinar el estado de la proteína HER2.

La Inmunohistoquímica la cual se determina con el uso de anticuerpos antiher2, y con la hibridación in situ con fluorescencia que pueden ser FISH o CISH (hibridación insitu cromogénica) y que, mediante el uso del ADN, se mide la cantidad de amplificación del gen HER2 en las células tumorales (62-63).

Desde 1986, Yamamoto T. *et al*, describe que la amplificación del oncogén Her2 en el adenocarcinoma gástrico (tipo intestinal) demostraba, in vitro, que su bloqueo produjo supresión de la proliferación celular y regresión tumoral in vivo en modelos animales(62-65-67-72).

Para 1991 Yonemura y colaboradores, demostraron una correlación negativa entre el pronóstico de recurrencia y supervivencia en cáncer gástrico y la sobreexpresión del Her2(62-63-72-105).

Se ha observado que el establecimiento de criterios para la interpretación y evaluación de la pruebas para Her2 en cáncer gástrico no son comparables con las de cáncer de mama que tiene criterios claramente establecidos. Cuando se usaron estos últimos, produjo un bajo número de casos positivos y una alta tasa de falsos negativos (50%), se cree que fue debido a diferencias biológicas, morfológicas y clínicas entre ambas patologías (62-63-73).

Únicamente el estudio Toga ha demostrado una clara asociación entre la alteración del Her2 y la respuesta al tratamiento y certificación del valor predictivo del Her2 como diana terapéutica (64-66).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa de la sobreexpresión-amplificación del Her2 en los adenocarcinomas de tipo intestinal (61%) frente a los difusos (32,2%), y una superioridad en los tumores de la unión gastroesofágica (33%) frente a otras regiones (20,9%). (66).

Se halló una concordancia entre el análisis Inmunohistoquímica y el análisis por FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)(21) del 87,3%, la suma de transtuzumad al tratamiento con quimioterapia estándar aumento la supervivencia global en 2,7 meses, con un mayor tiempo libre de progresión tumoral (6,7 meses) y un aumento en la tasa de respuesta tumorales objetivas (66-71).

También, se observó que los pacientes con mayor expresión del receptor (inmunohistoquímico 3+ o 2+) y amplificación determinada por FISH, el tratamiento produjo una mayor supervivencia objetiva global de 4,2 meses en los pacientes que recibieron transtuzumad (63).

El tratamiento combinado fue bien tolerado y no se demostró toxicidad hematológica ni extrahematológica en los pacientes sometidos al estudio y sí una mayor incidencia de descenso asintomático de la fracción de eyección (68-69-71).

Un resultado de suma importancia que demostró el Estudio ToGa es la utilización de un algoritmo y una guía de consenso para determinar correctamente el Her2 primero siguiendo los criterios de Hofman y luego los de Ruschoff J.(72-73-74) y el uso de kits diagnósticos estandarizados certificados por la FDA y o la EMA.(63).

Así los resultados obtenidos siguiendo un estricto control de la calidad de los procesos serán los mencionados a continuación:

A-Tinción de la membrana

Patrón de tinción baso-lateral o lateral sin tinción del polo terminal. Se consideró positiva la tinción circunferencial o completa de membrana y/o la baso-lateral, aunque no sea completa, la intensidad de la tinción será negativa, apenas perceptible, moderada e intensa (62-63).

B-Porcentaje de células positivas

Sobreexpresión del HER 2 del carcinoma gástrico es más heterogénea que la del carcinoma de mama. Los criterios serán diferentes si es una biopsia endoscópica o una pieza quirúrgica. En las endoscópicas se considera positivo cuando se detectan, al menos, cinco células con tinción de membrana intensa (3+) independiente del porcentaje que suponga. Cuando sean piezas quirúrgicas se requiere que la positividad del HER2 sea mayor o igual al 10% del componente tumoral (62-63).

C-Puntuación según la siguiente tabla(Véase Anexo 2):

**TABLA 4. Interpretación de la determinación inmunohistoquímico de HER2
(190-191).**

Se evaluará exclusivamente en el componente infiltrante y la tinción de membrana.

Interpretación:

– *Negativo (0)*: Ausencia de tinción de membrana o tinción en menos del 10% de las células.

– *Negativo (1+)*: Tinción de membrana débil e incompleta en más del 10% de las células.

– *Indeterminado (2+)**: Tinción completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% las células o tinción completa e intensa en 10-30% de las células.

– *Positivo (3+)*: Tinción de membrana completa e intensa en más del 30% de las células.

En las biopsias endoscópicas se consideran positivos nidos tumorales de al menos cinco células, independiente del porcentaje de tinción (menos 10%).

d-Fase postanalítica (interpretación)

El uso de sistemas automatizados de análisis de imagen minimiza la variabilidad de interpretación entre observadores y es una herramienta precisa y eficaz para la valoración de inmunotinción del HER2 (62-63-65).

CAPÍTULO II

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir las variables demográficas, anatomopatológicas, supervivencia global y situación actual de la población de pacientes con gastrectomía por cáncer gástrico en el Centro de Detección de Cáncer Gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, en el período de enero del 2007 a diciembre del 2012.

2.2. Objetivos específicos

Determinar las variables demográficas de sexo, edad y lugar de residencia de los pacientes a los que se les realizó gastrectomía por cáncer gástrico.

Establecer las variables anatomopatológicas y otras relacionadas con el procedimiento quirúrgico: estadio patológico de la enfermedad, tamaño tumoral, número de ganglios afectados, presencia o no de metástasis a distancia, tipo histológico, grado histológico, localización del tumor.

Identificar el tipo de gastrectomía realizada y nivel de linfadenectomía efectuada a los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.

Conocer la supervivencia global y situación final de los pacientes, después de sometidos al tratamiento.

CAPÍTULO III

3. Material y métodos

3.1 Definición de la población

El universo comprende trescientos reportes de anatomía patológica de todas las gastrectomías por cáncer gástrico realizadas del quinquenio enero del 2007 a diciembre del 2012 en Anatomía Patológica del Hospital Máx. Peralta de Cartago.

Se utilizó la clasificación TNM de la sexta edición del *Cáncer Staging Manual* de la AJCC (American Joint Cáncer Committee) para estudiar a los pacientes.

3.1.1 Variables demográficas y anatomopatológicas

a. Variables demográficas

- Edad (años cumplidos)

- Sexo (masculino o femenino)

- Lugar de residencia (provincia, cantón, distrito)

b. Variables anatomopatológicas

- Clasificación TNM (sexta edición de la AJCC) American Joint Comité on Cáncer

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor confinado a mucosa o submucosa

T1a: tumor confinada mucosa

T2b: Tumor confinado submucosa

T2: Tumor invade muscular propia

T3: Tumor invade serosa

T4: Tumor invade estructuras adyacentes

-Número de ganglios infiltrados Se describen los diferentes niveles ganglionares:

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos

N0: Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales

N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

-Estadíaaje: IA (T1, N0, M0), IB (T2, N1, M0), II (T2, N2, M0), IIIA (T2,N2,M0, o T3N1,M0), IIIB (T3,N2,M0,oT4,N1,M0) IV (Cualquier T con N3 o Metástasis Hepáticas, Metástasis Peritoneales, Citología Positiva y Metástasis a distancia positivas)

-Tipo histológico (intestinal o difuso)

-Grado histológico

(Grado I bien diferenciado, GII poco diferenciado, GIII mal diferenciado, GIV indiferenciado)

-Localización del tumor (tercio proximal, medio o distal)

-Tipo de gastrectomía realizada (total o distal):

Gastrectomía radical (extirpación de todo el estómago y de los tejidos linfáticos cercanos, se realiza cuando el cáncer invade todo el estómago).

Gastrectomía total (extracción del estómago del cardias al píloro. El muñón esofágico se conecta al íleon o colón, mediante la yeyunoíleonostomía formando un nuevo saco gástrico).

-Nivel de linfadenectomía realizada. (D1, D1+, D2) D0: Refleja fallos en la remoción de ganglios linfáticos N1.

D1: Remoción de ganglios proximales o distales del estómago o de todo el estómago, incluyendo los ganglios de curvatura mayor y menor.

D2: Separación de los ganglios de la transcavidad de los epiplones, mesocolon transversal y las correspondientes arterias. La esplenectomía se debe practicar para remover los ganglios de la estación 10 y 11 en el cáncer gástrico proximal. Esta técnica quirúrgica requiere un alto grado de entrenamiento y experiencia.

D3: Extracción de los ganglios retro pancreáticos, cólica media, raíz del mesenterio y para aórticos

-Supervivencia global o actuarial: se refiere al porcentaje de pacientes vivos después de cinco años, independientemente de la causa de muerte

-Situación actual de los pacientes (Vivo o fallecido)

3.2 Selección de la población

La selección de la muestra se realizó de la siguiente manera:

Departamento de Patología: El servicio de patología cuenta con un archivo manual de registros de todas las gastrectomías realizadas en ese centro de donde se tomó la información.

3.2.1 Criterios de inclusión

Rango de edad: sin rango de edad

Sexo: femenino y masculino

Etnia: cualquiera

Pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico

Toda la información clínica completa

Atendidos en el Centro de Cáncer Gástrico en el periodo de enero del 2007 a abril 2013

3.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes con estadio IV con criterios de irresecabilidad.

Pacientes sometidos a cirugías paliativas.

Mucosectomías y otros tipos de cirugía realizados

3.3 Consideraciones estadísticas

3.3.1 Variables del estudio

a. Variables demográficas

-Edad (años cumplidos)

-Sexo (masculino o femenino)

-Lugar de residência (provincia, cantón, distrito)

b. Variables anatomopatológicas

-Clasificación TNM (sexta edición de la AJCC) American Joint Comité on Cáncer

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor confinado a mucosa o submucosa

T1a: Tumor confinado a mucosa

T2b: Tumor confinado a submucosa

T2: Tumor invade lamuscular propia

T3: Tumor invade la serosa

T4: Tumor invade estructuras adyacentes

-Número de ganglios infiltrados. Se describen los diferentes niveles ganglionares:

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos

N0: Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales

N3: Metástasis en más de 15 ganglios linfáticos regionales

-Estadía. (T1, N0, M0), IB (T2, N1,M0), II(T2,N2,M0), IIIA(T2,N2,M0,o T3N1,M0), IIIB(T3,N2,M0,oT4,N1,M0) IV(Cualquier T con N3 o Metástasis Hepáticas, Metástasis Peritoneales, Citología Positiva y Metástasis a distancia positivas)

-Tipo histológico (intestinal o difuso)

-Grado histológico (Grado I bien diferenciado, GII poco diferenciado, G III mal diferenciado, GIV indiferenciado)

-Localización del tumor (tercio proximal, medio o distal)

-Tipo de gastrectomía realizada (total o distal):

Gastrectomía radical (extirpación de todo el estómago y de los tejidos linfáticos cercanos, se realiza cuando el cáncer invade todo el estómago).

Gastrectomía total (extracción del estómago del cardias al píloro. El muñón esofágico se conecta al íleon o colón, mediante la progresiva se formando un nuevo saco gástrico).

-Nivel de linfadenectomía realizada. (D1, D1+, D2) D0: Refleja fallos en la remoción de ganglios linfáticos N1.

D1: Remoción de ganglios proximales o distales del estómago o de todo el estómago incluyendo los ganglios de curvatura mayor y menor.

D2: Extracción de los ganglios de la transcavidad de los epiplones, mesocolon.

Transverso y las correspondientes arterias. La esplenectomía se debe practicar para eliminar los ganglios de la estación 10 y 11 en el cáncer gástrico proximal. Esta técnica quirúrgica requiere un alto grado de entrenamiento experiencia.

D3: Sustracción de los ganglios retro pancreáticos, cólica media, raíz del mesenterio y para aórticos.

-Supervivencia global I: se refiere al porcentaje de pacientes vivos después de cinco años, independientemente de la causa de muerte (ESTOS DATOS SE BUSCARAN EN EL REGISTRO CIVIL, DONDE APARECE LA FECHA DE DEFUNCIÓN DE LAS PERSONAS)

-Situación actual de los pacientes (vivo o fallecido)(ESTOS DATOS SE BUSCARAN EN EL REGISTRO CIVIL, DONDE APARECE LA FECHA DE DEFUNCIÓN DE LAS PERSONAS).

3.4 Método para el análisis de datos

Para el investigación de los datos se recogieron los mismo en una hoja creada en el programa Excel 2007 de Microsoft, así mismo el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS (StatisticalPackageforthe Social Sciences. INC., Chicago, Illinois, EEUU) versión número 16.

Se realizó un análisis exploratorio de los datos, con categorización de variables según su distribución. Se aplicó Chi cuadrado para las variables categóricas y se confeccionaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon con el test de Log-Rank. Se analizarán los resultados en porcentaje para describirlos en forma de gráficos y cuadros

Cálculo del tamaño de la muestra: se trabaja con la población total

Resultados y estimaciones: estarán en relación con los resultados de la investigación.

Poder estadístico: Chi cuadrado de Pearson y exacto de Fischer para comparar variables categóricas y se confeccionan curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararán con el test de Log-Rank.

Análisis secundarios: análisis exploratorio de los datos, con categorización de variables según su distribución y confeccionando modelos de regresión logística para determinar fuerza de asociaciones con odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza.

Las variables independientes con significancia estadística, producto del uso de tablas de contingencia se realizan tablas de resumen para explicación de los datos.

3.4.1 Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Sesgo estadístico en relación con la población estudiada.

La limitación del estudio será, que no sea posible recoger toda la información de las biopsias, que no se cuenta con una base de datos que facilite y agilice la recolecta de la información.

3.5 Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación

Riesgos potenciales: pérdida de la confidencialidad. Es importante destacar que durante todo el periodo de recogida de los datos se guardara el principio de confidencialidad mediante la codificación secundaria del instrumento, lo que permitirá identificar cada historia clínica con el objetivo de correlacionar los datos almacenados con esta y poder realizar nuevos análisis en el futuro. Así mismo, la información será guardada por un periodo de 10 años, y se respaldará en un dispositivo externo al cual solo tendrán acceso los investigadores.

Clasificación de riesgo: mínimo. No involucra más del riesgo mínimo al ser una revisión estadística; no requiere la participación directa de ningún paciente y No se aplican pruebas intervencionistas (clínicas ni biológicas) de ninguna índole.

Beneficios potenciales al sujeto o a la sociedad: Abordaje terapéutico oportuno, que busca disminuir los futuros riesgos a los pacientes; asimismo, se busca disminuir la estancia hospitalaria y reducir los costos.

Balance del riesgo / beneficio: es mayor el beneficio que el riesgo. Porque este estudio nos dará una panorámica del comportamiento del cáncer gástrico, en Cartago lo que nos

podría ayudar a mejorar la supervivencia global y libre de progresión de esta población, mejorando así la esperanza de vida de estos pacientes.

3.6 Consideraciones bioéticas

Principio de justicia: se tomarán en cuenta todos los reportes de las biopsias de los pacientes, sin hacer distinción de género, edad ni etnia, con lo que garantiza que todos los pacientes que cumplan los criterios podrán incluirse en el estudio. Ya que lo prioritario es el poder conocer los resultados de forma íntegra los datos de la investigación.

Principio de beneficencia: con este estudio se pretende valorar el los avances realizados en el centro de cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta, con el fin de poder obtener criterios y parámetros para protocolos, así como valorar el beneficio que se genera a la población como resultado de este estudio.

Principio de no maleficencia: Para realizar este estudio los investigadores se comprometen a mantenerse actualizados lo que garantiza el dominio del tema con el fin de evitar poder hacer daño de alguna forma a los usuarios ya que como se anotó anteriormente únicamente se hará revisión del reporte escrito de las biopsias, que permitirá el logro de los objetivos propuestos en la investigación.

CAPÍTULO IV

4. Resultados

4.1 Características demográficas de la población

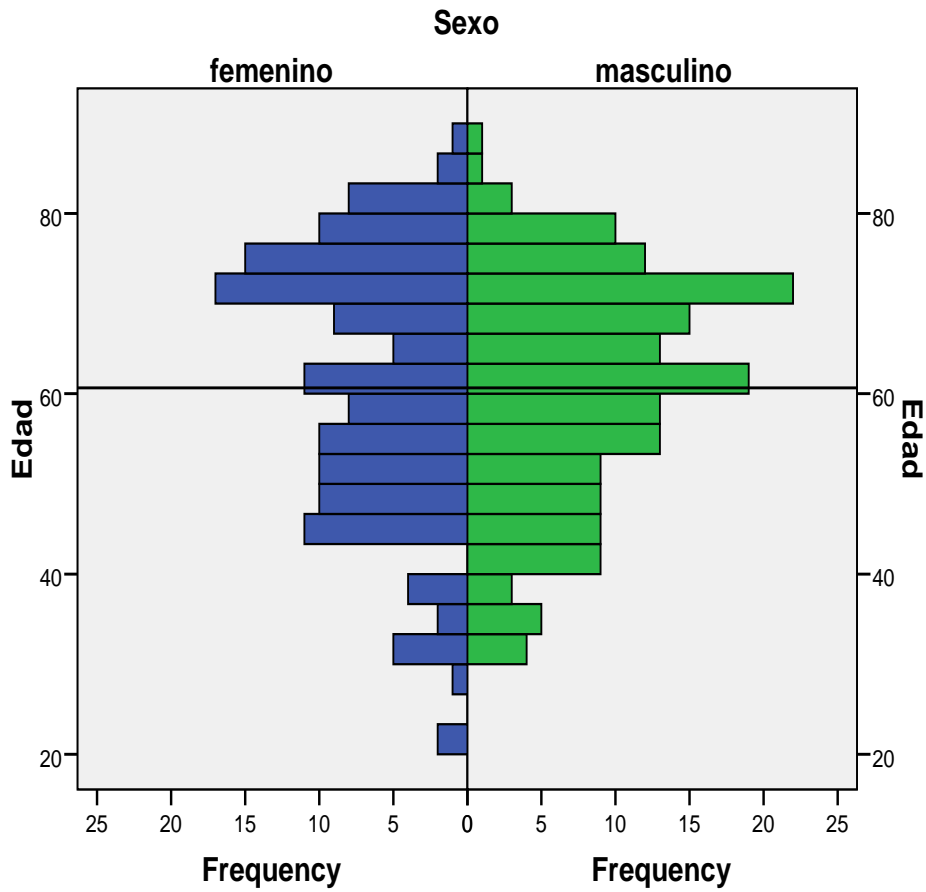
La población en estudio son todos los pacientes con cáncer gástrico tratados en el Centro de Detección de Cáncer Gástrico del Hospital Máx. Peralta en el período de enero del 2007 a diciembre 2012.

El estudio es poblacional, se revisaron todos los informes de patología que cumplían con los criterios de inclusión y se obtuvo un total de 310 pacientes. Es retrospectivo, longitudinal y analítico.

4.1.1 Análisis de los pacientes

Participaron en el estudio 310 pacientes con una edad promedio de 60,66 +/- 13,8 años (IC95 59-63). El paciente más joven tenía 21 años, y el mayor 90 años, el 25% de los pacientes tenía 50,7 años o menos, el 50% de los pacientes 62 años o menos. La distribución de la variable edad es asimétrica a la izquierda; es decir, este tipo de cáncer se presenta en personas de avanzada edad.

Gráfico 2. Distribución por sexo y edad al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)



Fuente: Base de Datos Hospital Máx. Peralta.

4.1.2 Sexo

Del total de pacientes estudiados (310), el 54,8% (170 pacientes) son hombres, y el 45,2 % mujeres (140). Con una relación hombre- mujer de 1,46 a favor de los hombres.

El promedio de edad de las pacientes mujeres con cáncer gástrico es de 60.8 ± 15.0 años, la paciente más joven tenía 21 años, y la más adulta 90.0 años, el 75% de las pacientes tenía 49.2 años o más (Cuadro 1) (Gráfico 1).

El promedio de edad de los pacientes hombres con cáncer gástrico es de $60,4 \pm 13$ años; el paciente más joven tenía 30 años y el más adulto 88 años, el 75% de las pacientes tenían 52 años o más (Cuadro 1) (Gráfico 1).

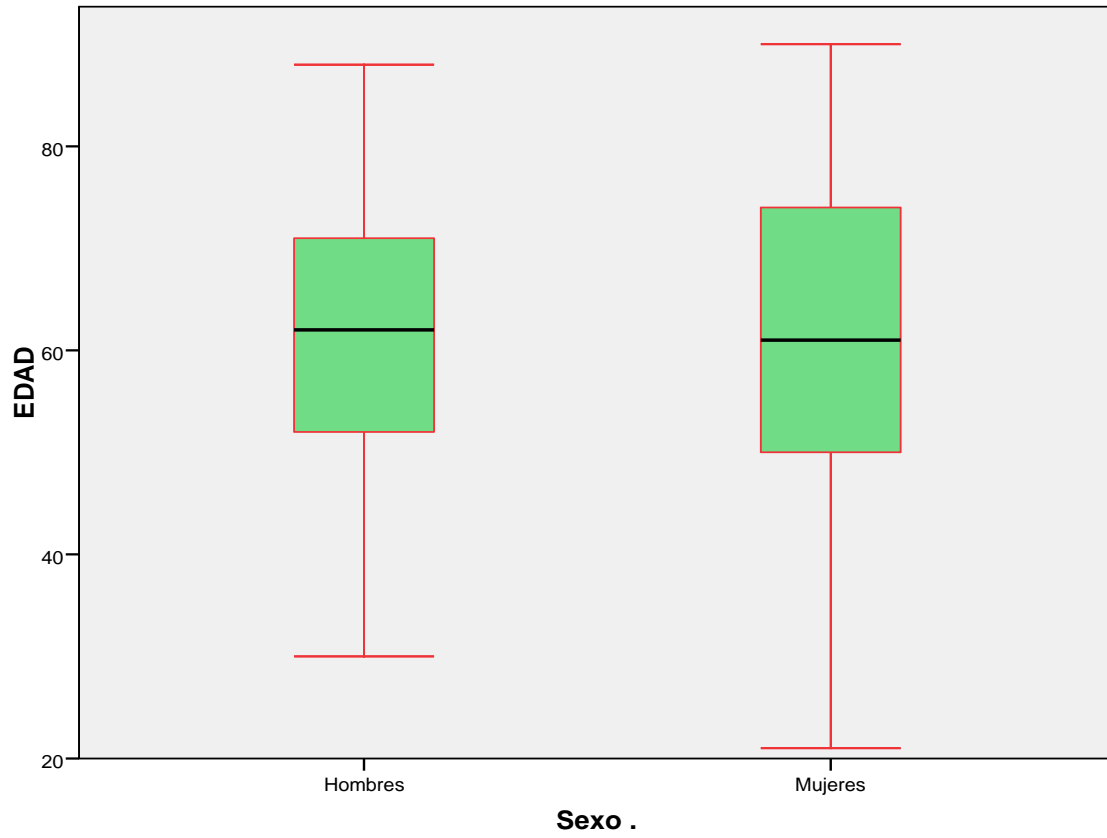
Hay que tener en cuenta que solo tres pacientes mujeres tienen menos de 30 años, y ningún hombre está en este rango.

Cuadro 2. Estadísticas descriptivas de la edad según sexo, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)

Sexo	Casos	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil uno	Cuartil dos	Cuartil tres
Femenino	140	60.8	15.0	21	90	49.2	61.0	74.0
Masculino	170	60.4	13.0	30	88	52.0	62.0	71.0

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 3. Estadísticas descriptivas de la edad según sexo, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012. (N = 310 pacientes)

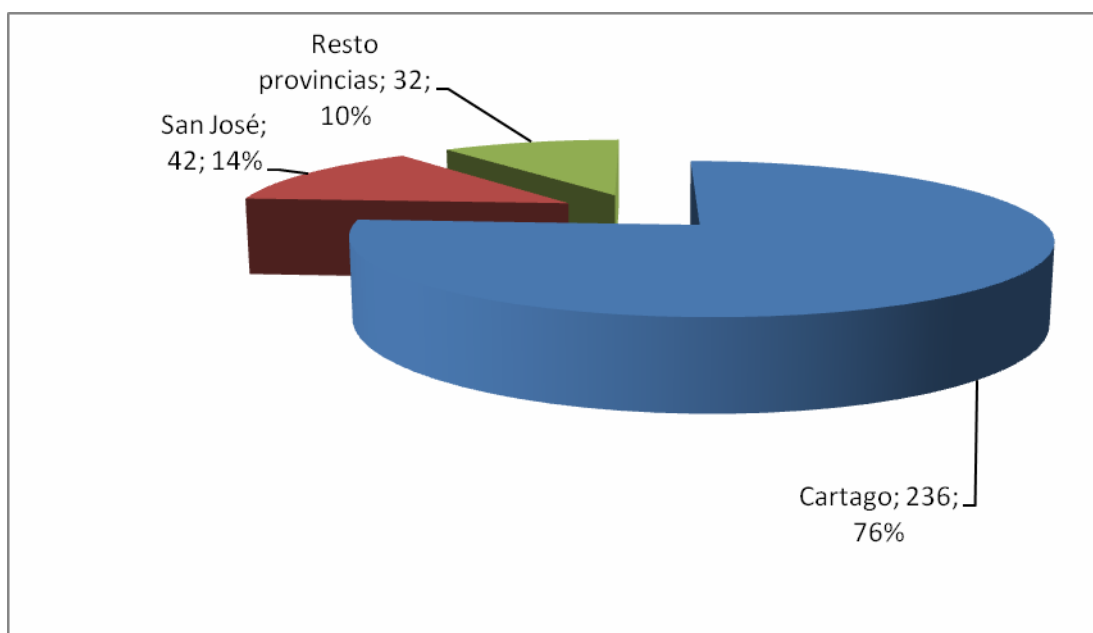


Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.1.3 Lugar de residencia

Los pacientes con cáncer gástrico del Hospital Máx. Peralta de Cartago en este estudio, entre los años 2007-2013, residían principalmente en la provincia de Cartago (76.1%) (Gráfico 2). Porcentaje de falta de respuesta 0,3%.

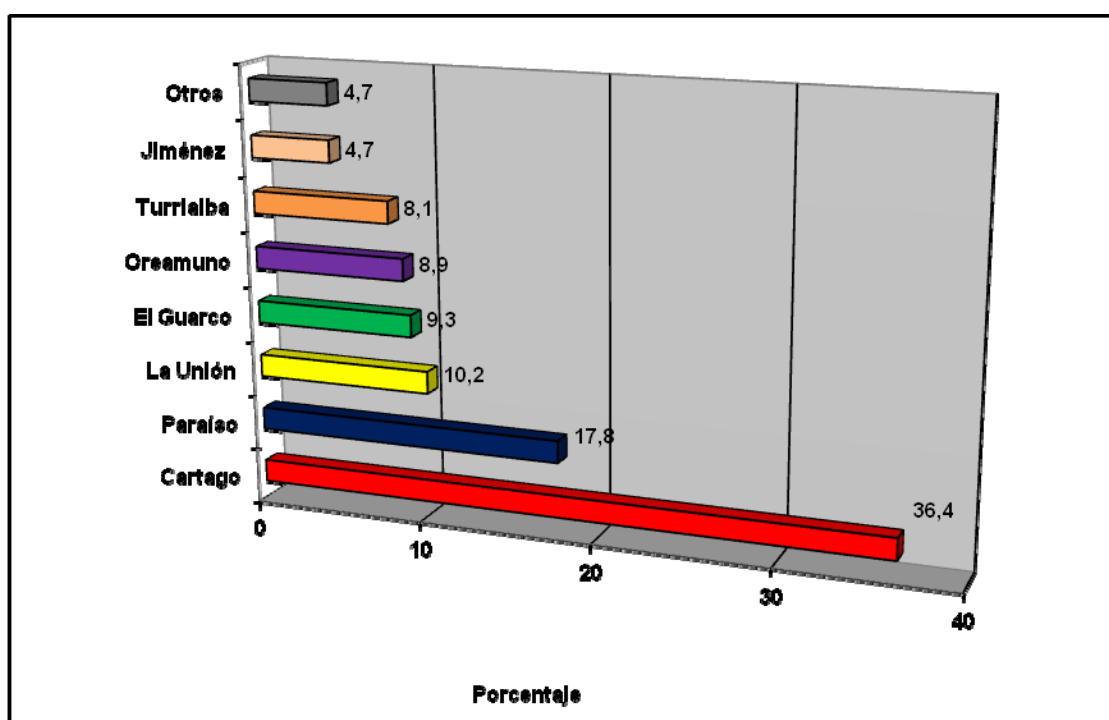
Gráfico 4. Distribución absoluta y relativa de la provincia de residencia de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Dentro de los pacientes con cáncer gástrico del Hospital Máx. Peralta que habitaban en la provincia de Cartago, residían principalmente en los cantones de Cartago (36.4%) y Paraíso (17.8%) (Gráfico 3). Porcentaje de falta de respuesta 0,4%.

Gráfico 5. Distribución relativa del cantón de residencia de los pacientes con cáncer gástrico que residen en la provincia de Cartago. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 236 pacientes)



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

La mayoría de los pacientes reside en la provincia de Cartago, y es el área de atracción del Centro de Detección de Cáncer Gástrico.

4.2 Características anatomopatológicas del tumor primario

4.2.1 Tamaño tumoral

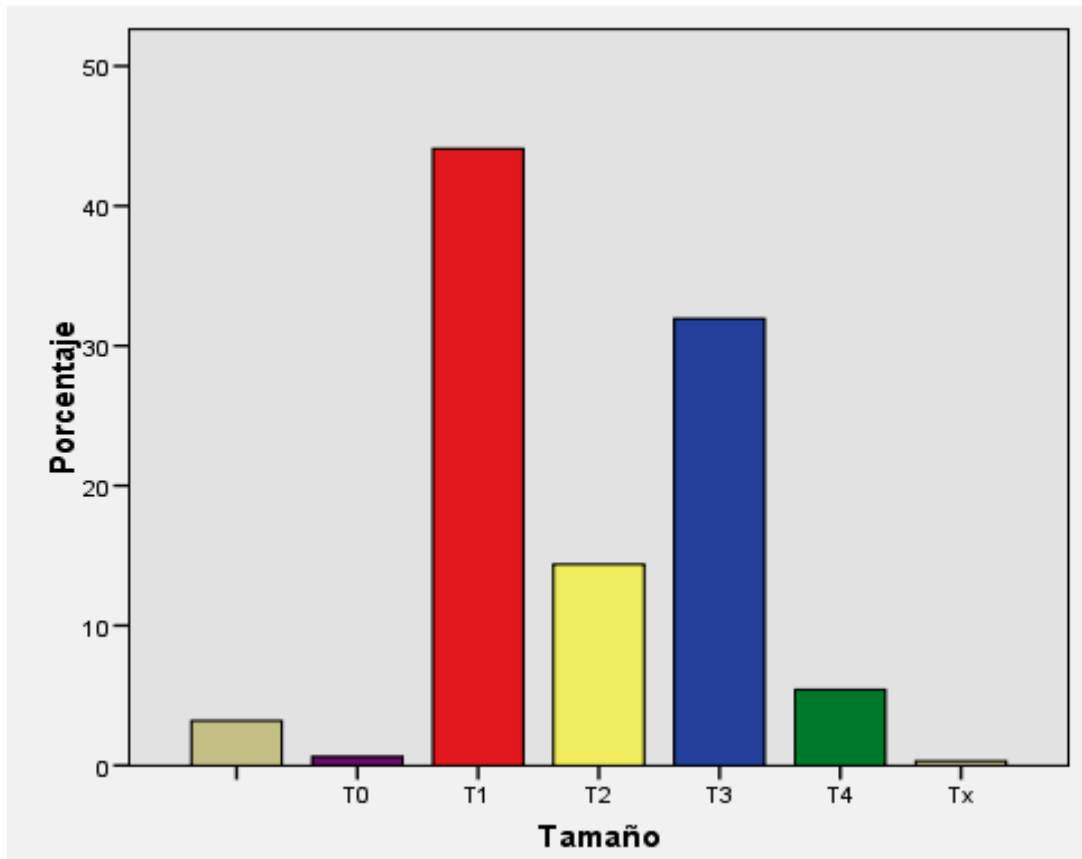
En relación con el tamaño tumoral, siguiendo la clasificación TNM de la sexta edición del *Cáncer Staging Manual* de la AJC 2001, de los 310 pacientes (100%) estudiados, 2 (0,6%) correspondieron a T0, 138 (44,5%) a T1, 45 (14,%) a T2, 99 (31,9%) a T3, 17 (5,5%) a T4, y un paciente en TX.

Cuadro 3. Estadísticas descriptivas del tamaño tumoral, de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido	8	2,6	2,6	2,6
T0	2	,6	,6	3,2
T1	138	44,	44,5	47,7
T2	45	14,	14,5	62,3
T3	99	31,	31,9	94,2
T4	17	5,5	5,5	99,7
Tx	1	,3	,3	100,0
Total	310	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 6. Frecuencia según tamaño tumoral al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Centro de Detección de Cáncer del Hospital Máx. Peralta en Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.2. Afectación ganglionar

De los 310 casos de patología, cinco estaban con información incompleta (1,6%), el resto se desglosa de la siguiente manera con N0 en 171 pacientes (55,2%), N1 en 88 pacientes (28,4%), N2 en 30 pacientes (9,7%), y N3 en 16 pacientes (5,2%).

Cuadro 4. Frecuencias de afectación ganglionar de los pacientes con cáncer gástrico.

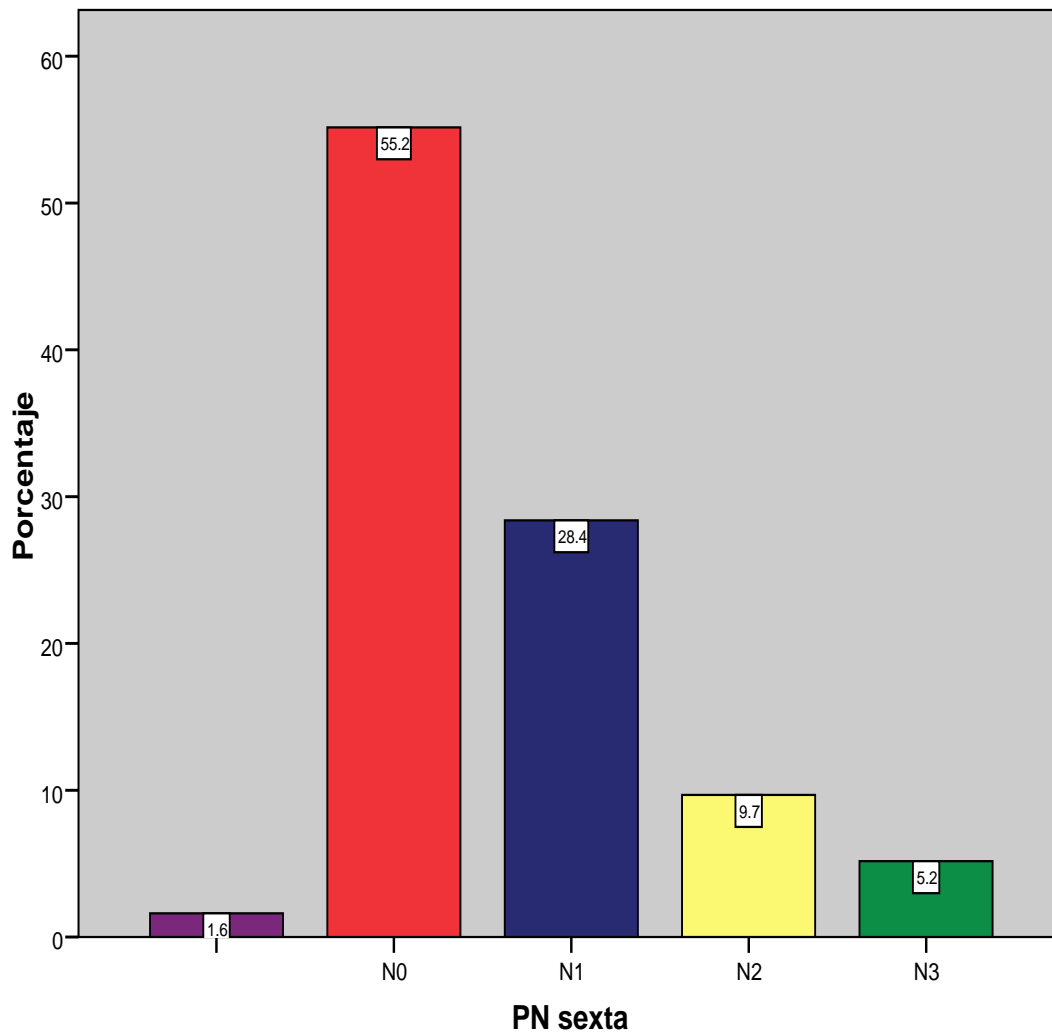
Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos		5	1,6	1,6	1,6
	N0	171	55,2	55,2	56,8
	N1	88	28,4	28,4	85,2
	N2	30	9,7	9,7	94,8
	N3	16	5,2	5,2	100,0
	Total	310	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 7. Frecuencias de afectación de los pacientes con cáncer gástrico del Hospital

Máx. Peralta en Cartago, del 2007 al 2012

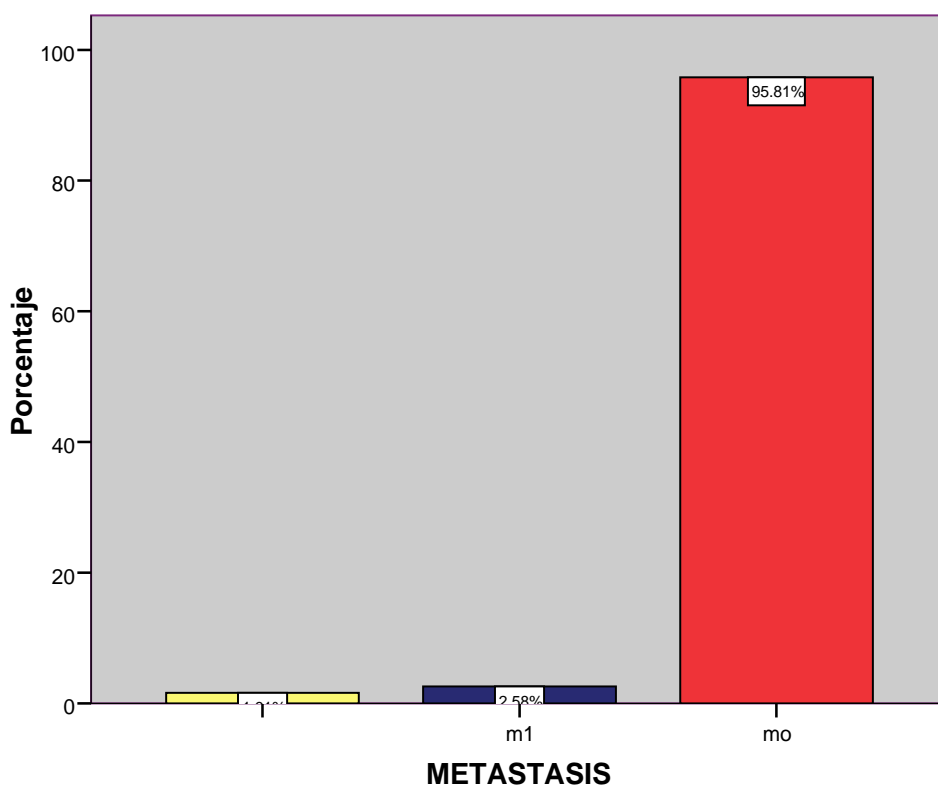


Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.3 Metástasis

Del total de 310 casos de patología (100%) cinco, el 1,6% estaban incompletos, solo 8 pacientes (2,8%) señalaron metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y un 95,8% de los pacientes estaban libres de enfermedad a distancia.

Gráfico 8. Porcentajes de metástasis al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.4 Grado avance cáncer gástrico (Diagnóstico)

El 51,0% de los pacientes (158) presentan cáncer gástrico avanzado, el 45,2% cáncer gástrico temprano y hay un 3,2% de pacientes con otros tipos de cáncer.

El promedio de edad de los paciente con diagnóstico temprano es de 64+/-12,1 años, el paciente más joven tenía 35 años y el más adulto 88 años; el 75% de los pacientes tenían 54 años o más.

El promedio de edad de los pacientes con cáncer gástrico avanzado es de 58,1+/- 14,5 años, el paciente más joven tenía 20 años y el mayor 90,0 años; el 75% de los pacientes tenía 47 años o más.

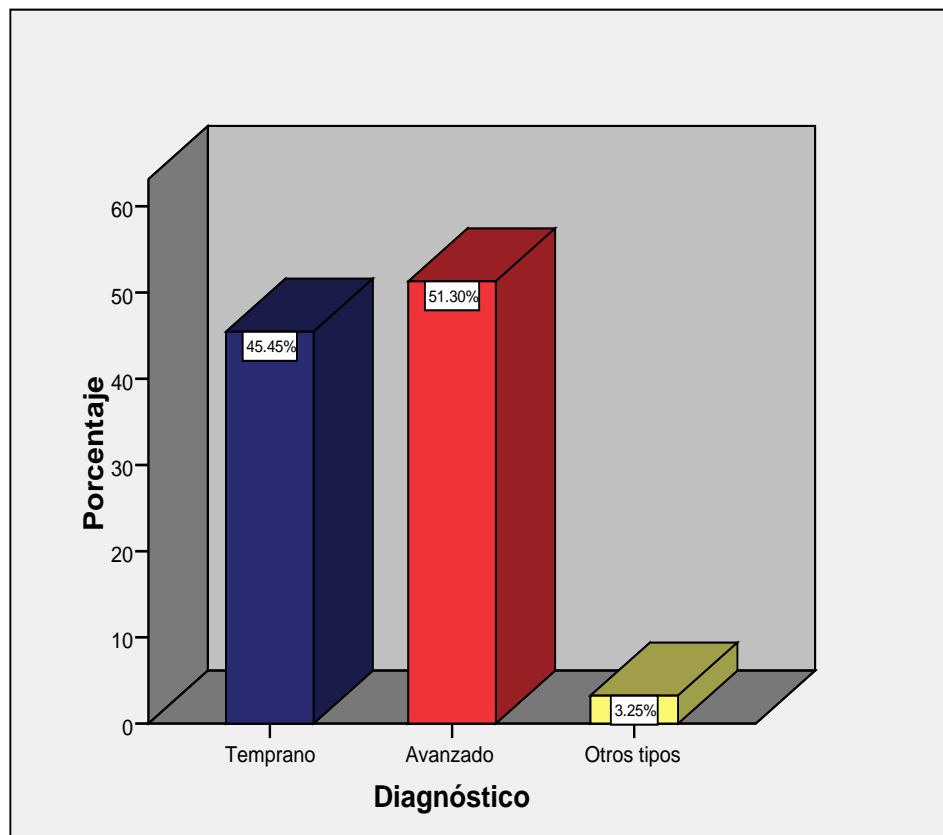
El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de otros tipos de tumores es de 53,7+/- 14,5 años, el paciente más joven tiene 33años y el más longevo 73,0 años; el 75% de los pacientes tienen 40,5 años o más.

Cuadro 5. Frecuencias de profundidad de los pacientes con cáncer gástrico. Hospital Máx. Peralta. Costa Rica 2007-2012 (N = 310 pacientes)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Temprano	140	45,2	45,5	45,5
	Avanzado	158	51,0	51,3	96,8
	Otros tipos	10	3,2	3,2	100,0
	Total	308	99,4	100,0	
Perdidos	Sistema	2	,6		
Total		310	100,0		

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 9. Porcentajes de profundidad al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012

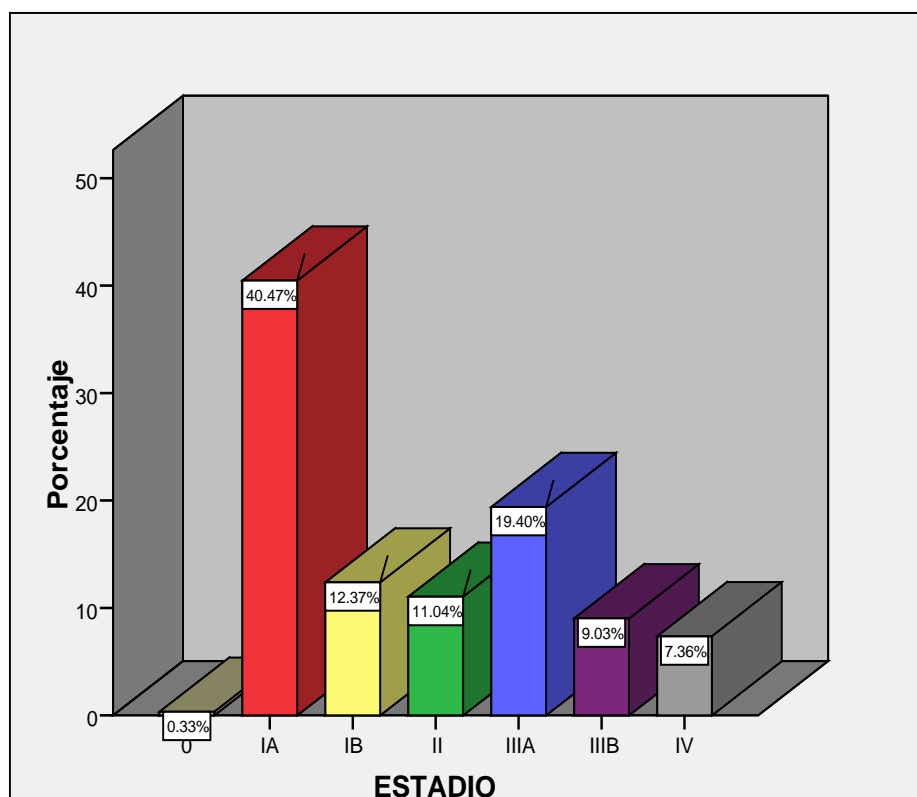


Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.5 Estadaje

De los 310 informes de patología (100%), el estadio IA presentó la mayor frecuencia con 121 (39,0%); le sigue el estadio IB con 37 casos (11,9%), el estadio II con 33 casos (10,6%); el estadio IIIA con 58 casos (18,7%); el estadio IIIB con 27 casos (8,7%); el estadio IV con 22 casos (7,1%); hay 11 casos que corresponden a otros tipos de tumores (3,5%); y había un caso de estadio 0 (0,3%).

**Gráfico 10. Porcentajes al momento del estadaje de cáncer gástrico en el Hospital
Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012**



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.5.1 Estadio por sexo

El estadio IA es el de mayor porcentaje y frecuencia tanto del total como del sexo masculino (40,2%,121 pacientes) (22%,66 pacientes).Le sigue el estadio IIIA con un 19,3% del total (58 pacientes) y segundo en hombres (10%,30 pacientes). El tercer lugar corresponde al estadio IB con un 12,3% del total (37 pacientes) y también el tercer lugar del sexo masculino (6,7%,20 pacientes).

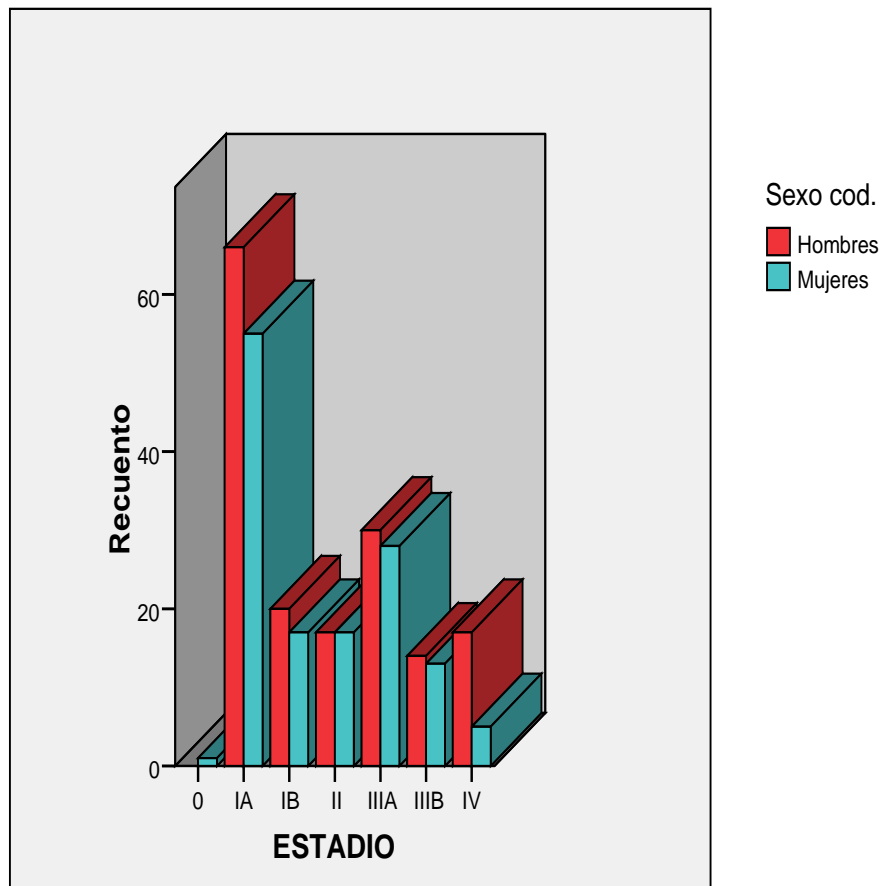
Cuadro 6. Distribución de frecuencia y porcentajes según estadio tumoral y sexo

			Sexo		Total
			femenino	masculino	
Estadio	IA	Recuento	57	67	124
		% del total	19,1%	22,4%	41,5%
	IB	Recuento	19	20	39
		% del total	6,4%	6,7%	13,0%
	II	Recuento	16	15	31
		% del total	5,4%	5,0%	10,4%
	IIIA	Recuento	24	27	51
		% del total	8,0%	9,0%	17,1%
	IIIB	Recuento	13	21	34
		% del total	4,3%	7,0%	11,4%
	IV	Recuento	5	15	20
		% del total	1,7%	5,0%	6,7%
Total		Recuento	134	165	299
		% del total	44,8%	55,2%	100,0%

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

El gráfico presenta dos picos: el mayor en el estadio IA, con mayor frecuencia en el sexo masculino, y el segundo pico en el estadio IIIA, también con mayor frecuencia en el sexo masculino. Se observa, también, que estos estadios son los de mayor frecuencia en mujeres.

Gráfico 11. Porcentaje según estadio y sexo al momento del diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.5.2 Estadio por grupos de edad

El mayor porcentaje corresponde al estadio IA, con un 41,5 % del total de pacientes; y de este, el grupo de 60-90 años, es el de mayor frecuencia, con 88 (29,4%) pacientes; le sigue el estadio IIIA con 51 pacientes (17,1%) del total, y el grupo de 60-90 años, en segundo lugar,

con 26 (8,7%) pacientes y en tercer lugar el estadio IB con 39 pacientes (13,0%) y el grupo de 40-59 el de mayor frecuencia con 19 pacientes(6,4%).

Cuadro 7. Distribución de frecuencias y porcentajes según grupos de edad y sexo por cáncer gástrico

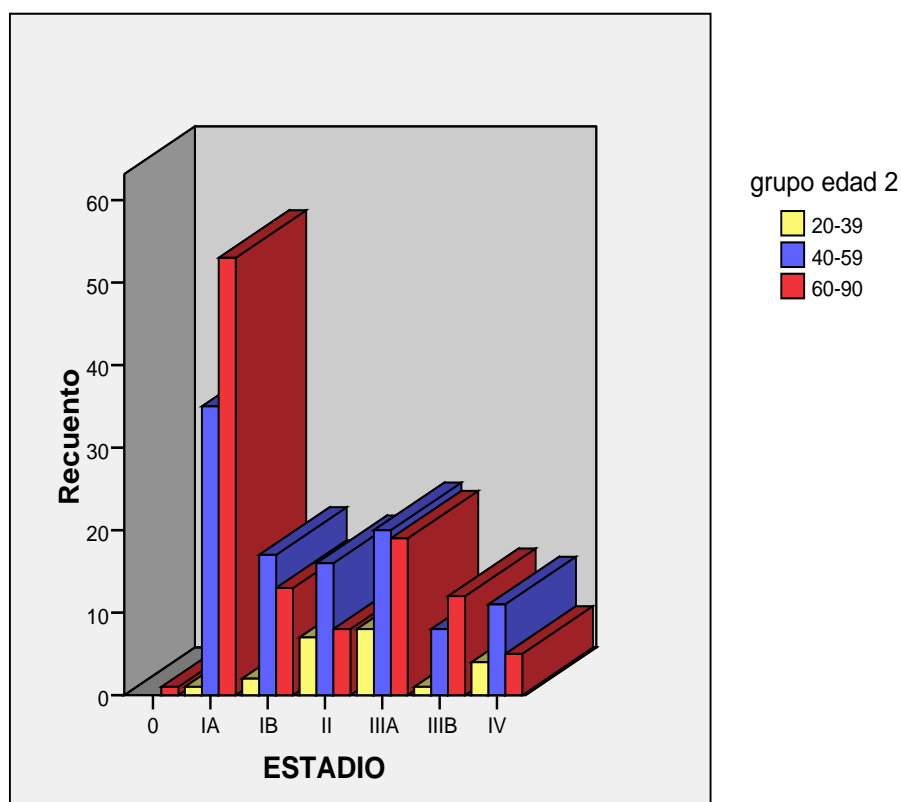
		Grupo edad			Total	
		20-39	40-59	60-90		
ESTADIO	IA	Recuento	1	35	88	124
		% de grupo edad	4,3%	32,7%	47,7%	36,9%
		% del total	,3%	11,7%	29,4%	41,5%
	IB	Recuento	3	19	17	39
		% de grupo edad	8,7%	15,9%	11,7%	13,3%
		% del total	1,0%	6,4%	5,7%	13,0%
	II	Recuento	5	14	12	31
		% de grupo edad	30,4%	15,0%	7,2%	12,9%
		% del total	1,7%	4,7%	4,0%	10,4%
	IIIA	Recuento	6	19	26	51
		% de grupo edad	34,8%	18,7%	17,1%	19,5%
		% del total	2,0%	6,4%	8,7%	17,1%
	IIIB	Recuento	5	10	19	34
		% de grupo edad	4,3%	7,5%	10,8%	8,7%
		% del total	1,7%	3,3%	6,4%	11,4%
IV	Recuento	3	10	7	20	
	% de grupo edad	17,4%	10,3%	4,5%	8,3%	
	% del total	1,0%	3,3%	2,3%	6,7%	
Total	Recuento	23	107	169	299	
	% de grupo edad	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	7,7%	35,8%	56,5%	100,0%	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.5.3 Estadio según grupos de edad

Por grupos de edad el de mayor frecuencia es el de 60-90 años en el estadio IA, siguiéndole el de 40-59 años, el segundo pico es del estadio IIIA con mayor frecuencia en el grupo de 40-59 siguiéndole el grupo de 60-90.

Gráfico 12. Porcentaje según estadio, sexo y grupos de edad por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, Costa Rica, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.6 Tipo histológico según Laurent

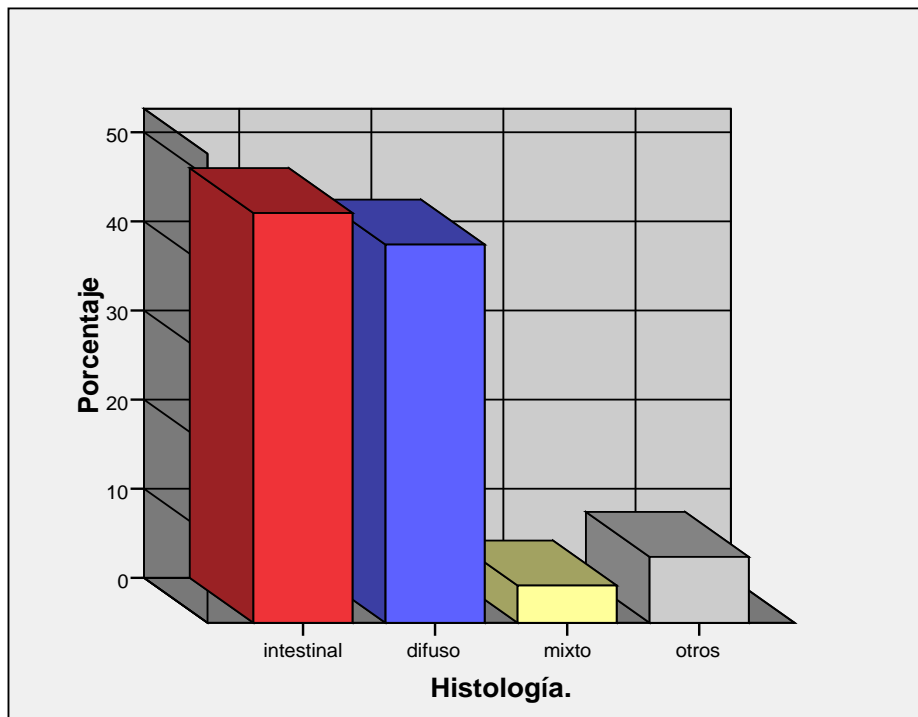
En esta serie el tipo intestinal es el de mayor frecuencia y porcentaje (143 pacientes, 46%), le sigue el tipo difuso (132 pacientes, 42,4%) y, en tercer lugar, una combinación de los dos tipos que le llamamos mixto, presente en 13 pacientes con un 7,4%.

Cuadro 8. Distribución de frecuencias según tipo histológico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	intestinal	143	46,0	46,0	46,0
	difuso	132	42,4	42,4	88,4
	mixto	13	4,2	4,2	92,6
	otros	23	7,4	7,4	100,0
	Total	311	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 13. Tipo histológico al momento del diagnóstico por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta del Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.7 Grado histológico

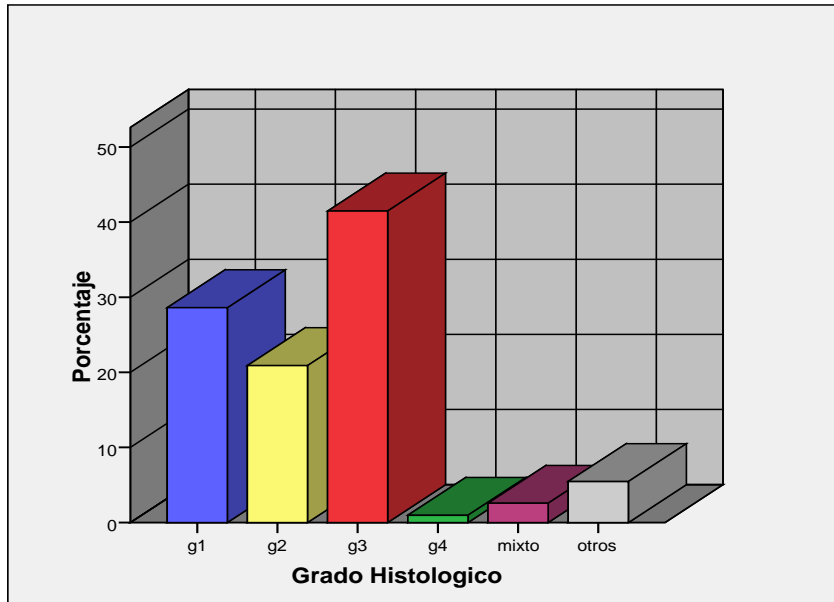
Con respecto al grado histológico, se refleja que el grado G3 es el mayor con un 41,5%; le sigue el G1, con un 28,6%; en tercer lugar, el G2 con un 20,9%; y en el último el G4 con un 1% (Cuadro 9 y Gráfico 14).

**Cuadro 9. Distribución de frecuencias según grado histológico, Hospital Máx. Peralta,
del 2007 al 2012**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	G1	89	28,6	28,6	28,6
	G2	65	20,9	20,9	49,5
	G3	129	41,5	41,5	91,0
	G4	3	1,0	1,0	92,0
	mixto	8	2,6	2,6	94,5
	otros	17	5,5	5,5	100,0
	Total	311	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 14. Grado histológico al momento del diagnóstico por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.7.1 Grado histológico y grupo de edad menor 55 años y mayor de 56

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grado histológico según edad ($p=0,000$) en el que se muestra un valor más alto de grado histológico en los pacientes menores de 55 años que en los pacientes de más de 55 años.

Cuadro 10. Distribución de frecuencias según tipo histológico, y grupo de edad menores 55 y mayores 56 años Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012

			Grupos por edad		Total
			menor 55	56 y más	
Grado Histológico	G1	Recuento	13	76	89
		% del total	4,4%	25,9%	30,4%
	G2	Recuento	12	53	65
		% del total	4,1%	18,1%	22,2%
	G3	Recuento	71	57	128
		% del total	24,2%	19,5%	43,7%
	G4	Recuento	2	1	3
		% del total	,7%	,3%	1,0%
	mixto	Recuento	2	6	8
		% del total	,7%	2,0%	2,7%
Total		Recuento	100	193	293
		% del total	34,1%	65,9%	100,0%

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.8 Localización del tumor según tercio del estómago

Al analizar la frecuencia de localización del cáncer gástrico en el estómago, se demuestra que el tercio inferior es el de mayor porcentaje con un 29,3%; le sigue el tercio medio con un 20,6%; en tercer lugar, la combinación de dos tercios medio e inferior con un 18%; el tercio superior representa solamente un 10,9% del total de la localización del cáncer (Cuadro 11).

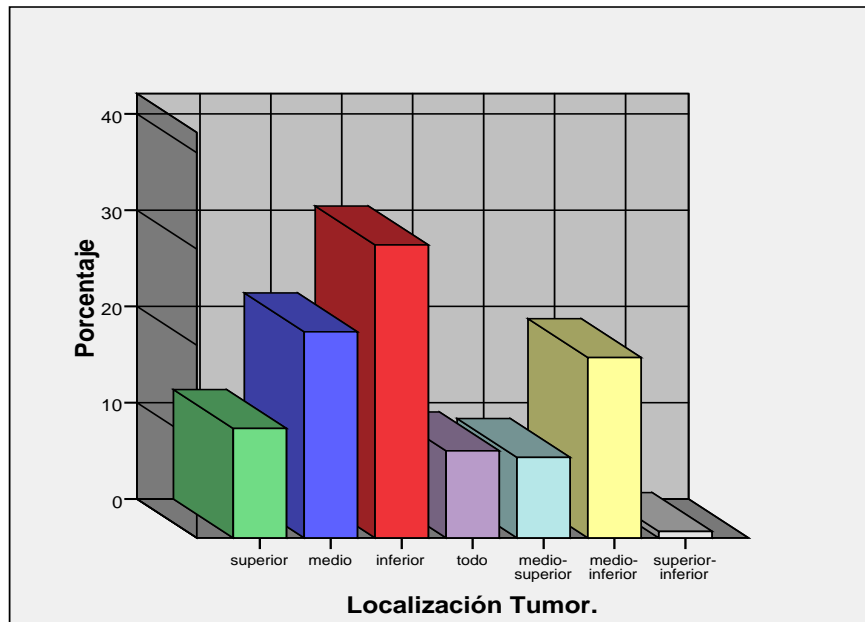
**Cuadro 11. Distribución de frecuencias según localización del cáncer gástrico, Hospital
Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Superior	34	10,9	11,4	11,4
	Medio	64	20,6	21,4	32,8
	Inferior	91	29,3	30,4	63,2
	Todo	27	8,7	9,0	72,2
	medio-superior	25	8,0	8,4	80,6
	medio-inferior	56	18,0	18,7	99,3
	superior-inferior	2	,6	,7	100,0
	Total	299	96,1	100,0	
Perdidos	Sistema	12	3,9		
Total		311	100,0		

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Más de la mitad de los tumores se presentan de la mitad hacia abajo del estómago (213 pacientes, 67,9%).

Gráfico 15. Localización del cáncer gástrico al momento del diagnóstico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012



2012

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4. 2.9 Tipo de gastrectomía realizada

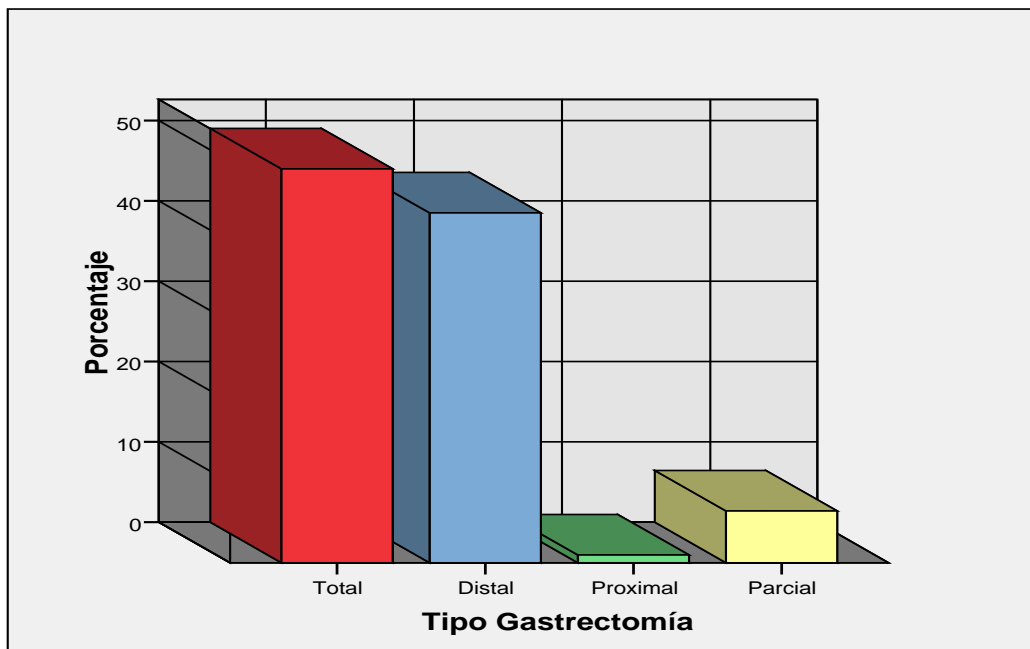
Según el tipo de gastrectomía realizada el 48,9% (152) correspondieron a gastrectomías totales; el 43,4%(135) a parciales y un 7,4% a otros tipos de gastrectomía.

Cuadro 12. Distribución de frecuencias según tipo de gastrectomía realizada por cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Total	152	48,9	49,0	49,0
	Distal	135	43,4	43,5	92,6
	Proximal	3	1,0	1,0	93,5
	Parcial	20	6,4	6,5	100,0
	Total	310	99,7	100,0	
Perdidos	Sistema	1	,3		
Total		311	100,0		

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 16. Tipo de gastrectomía realizada por cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.2.10 Nivel de Linfadenectomía realizada

La gastrectomía con disección D2 fue la cirugía mayormente realizada con un 74.9% (233) de los casos, seguida de la D1, con un 24,5%(45), y la D1+ con un 4,8%(15) de casos.

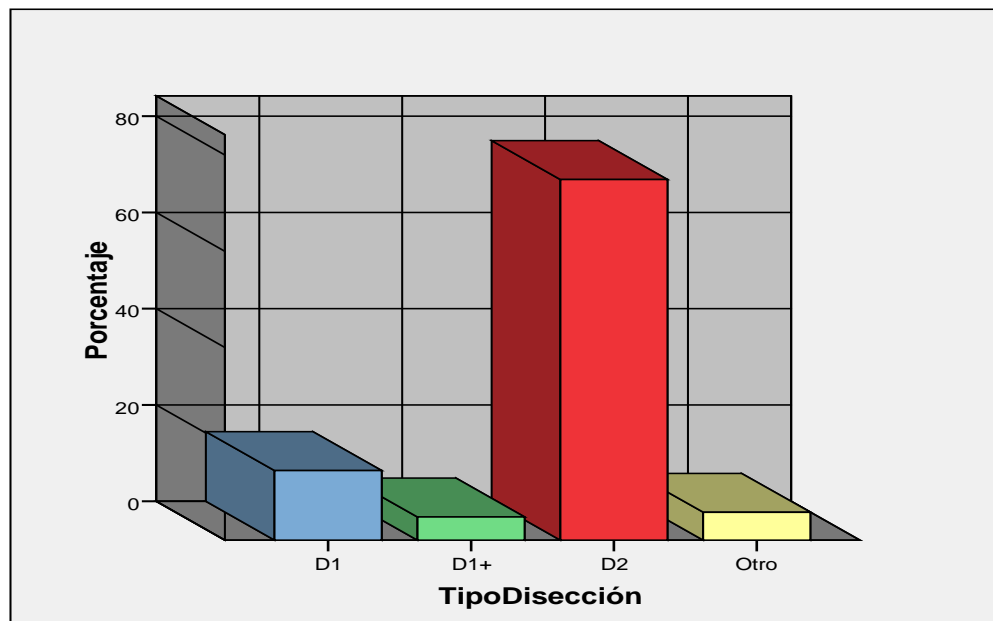
Cuadro 13. Distribución de frecuencias según nivel de linfadenectomía realizada por cáncer gástrico, Hospital Máx. Peralta, del 2007 al 2012

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	D1	45	14,5	14,5	14,5
	D1+	15	4,8	4,8	19,3
	D2	233	74,9	74,9	94,2
	Otro	18	5,8	5,8	100,0
	Total	311	100,0	100,0	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráfico 17. Tipo de Linfadenectomía realizada por cáncer gástrico en el Hospital Máx.

Peralta, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.3 Supervivencia global de los pacientes gastrectomizados

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 75,8 meses (2273 días, 6,2 años). El número total de pacientes con fecha de cirugía realizada fue de 310, de los cuales ocurrieron 95 decesos (defunciones), con una proporción de mortalidad de un 30,6%. La media de seguimiento fue de 37,7 meses con una supervivencia media de 53,5 meses (1605,5 días) (IC95% 49,88-57,15) y una sobrevida global a 75 meses de 56,4%. Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía oscilan entre el percentil 99,68 y el percentil 58,79, lo que quiere decir que la probabilidad de supervivencia, una vez realizada la cirugía, es alta para el total de pacientes con cáncer gástrico del hospital Máx. Peralta.

El primer paciente en estudio falleció al día; es decir, el 0,3% de los pacientes vivirá, al menos, 1 día luego de la cirugía; la última paciente en el estudio falleció a los 2009 días; es decir, el 41% de las pacientes vivirá al, menos 2009 días (67,0 meses o 5,5 años, aproximadamente) después de la cirugía.

Cuadro 14. Supervivencia global

failure _d: Muerto == 1 analysis time _t: Tiempos

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	310	1	0	0.9968	0.0032	0.9773	0.9995
2	309	2	0	0.9903	0.0056	0.9703	0.9969
3	307	1	0	0.9871	0.0064	0.9660	0.9951
4	306	3	0	0.9774	0.0084	0.9532	0.9892
5	303	4	0	0.9645	0.0105	0.9368	0.9802
7	299	1	0	0.9613	0.0110	0.9328	0.9778
10	298	1	0	0.9581	0.0114	0.9289	0.9754
1968	36	1	0	0.6062	0.0405	0.5220	0.6803
1981	35	0	1	0.6062	0.0405	0.5220	0.6803
1995	34	0	1	0.6062	0.0405	0.5220	0.6803
2009	33	1	0	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2029	32	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2031	31	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2032	30	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2037	29	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2038	28	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2267	2	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670
2273	1	0	1	0.5879	0.0433	0.4981	0.6670

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

El estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia para los percentiles 25, 50 y 75 para el total de pacientes es:

821 días (27.4 meses o 2.2 años aproximadamente) es el máximo tiempo que sobreviven al menos el 25% de los pacientes con cáncer gástrico después de la cirugía. Los

percentiles 50 y 75 no aparecen debido a que los valores de sobrevivencia están por encima del percentil 50; es decir, al patrón de censura.

Cuadro 15. Supervivencia global en percentiles

failure _d: Muerto == 1						
analysis time _t: TiempoS						
		incidence	no. of	----- Survival time -----		
	time at risk	rate	subjects	25%	50%	75%
-----+-----						
Total	286585	.0003071	310	821	.	.

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Gráficamente, el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico del Hospital Máx. Peralta tiene las siguientes características:

En esta función, el eje de las Y representa la probabilidad de que los sujetos este libres del evento de interés; es decir, sobreviven al cáncer gástrico una vez realizada la cirugía y en el eje X el tiempo en días.

Al inicio muestra que todos los pacientes en el estudio están vivos al inicio del estudio, a medida que va transcurriendo el tiempo los pacientes se van muriendo y por esa razón la función es decreciente.

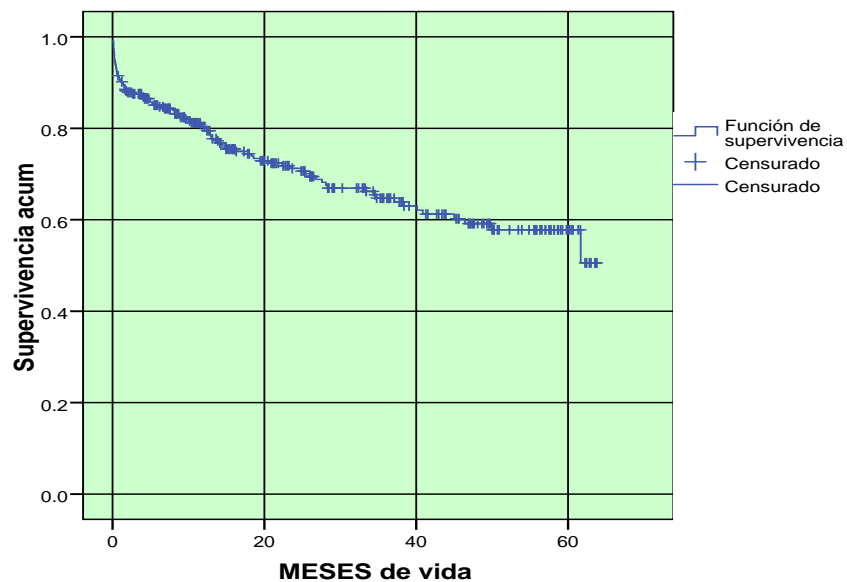
La función de sobrevivencia para el máximo tiempo que es 2273 días (75,8 meses o 6,2 años, aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,6 y no en cero, como

teóricamente está establecido, esto se debe a que los pacientes no fueron seguidos por un tiempo infinito, sino por un tiempo finito, establecido en el protocolo de investigación y este último sujeto no tuvo el evento de interés (muerte), y por eso la función no llega hasta el valor cero.

Con ayuda de la gráfica podemos aproximar el valor del percentil 25, yendo al valor 0,75 en el eje, y trazamos una recta paralela al eje x hasta que corte la curva de supervivencia, se obtiene un valor aproximado de 819 días; es decir, el 25% de los pacientes sobreviven 819 días o menos (27,3 meses o 2,2 años, aproximadamente), o de otra forma el 75% de los pacientes sobreviven 819 días o más; para los percentil 50 y 75 no podemos estimar estos valores debido a los patrones de censura de los datos.

Gráfico 18. Supervivencia global de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012

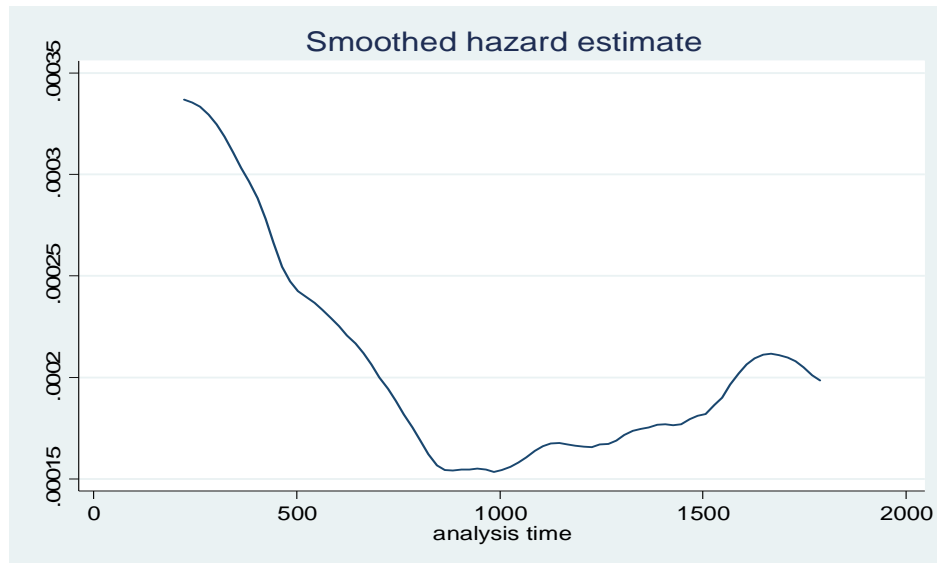


Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.3.1. Estimador de la función de riesgo de la supervivencia global

La función hazard o de riesgo estimada no tiene ninguna forma creciente o decreciente, a diferencia de la función de supervivencia: nos indica el potencial instantáneo (tasa) de morir una vez realizada la cirugía a medida que transcurre el tiempo. La muerte se presenta muy rápido, una vez realizada la cirugía, aproximadamente a partir de los 250 días (8,3 meses aproximadamente) y la fuerza de este evento baja aproximadamente hasta los 900 días (30 meses o 2,5 años aproximadamente) y, luego, crece la mortalidad suavemente hasta obtener otro pico alrededor de los 1700 días (56,7 meses o 4,7 años aproximadamente) para, luego, descender nuevamente. Hay que tener en cuenta con son tasas muy bajas.

Gráfico 19. Función de riesgo por cáncer gástrico Hospital Máx. Peralta, Cartago, del 2007 al 2012



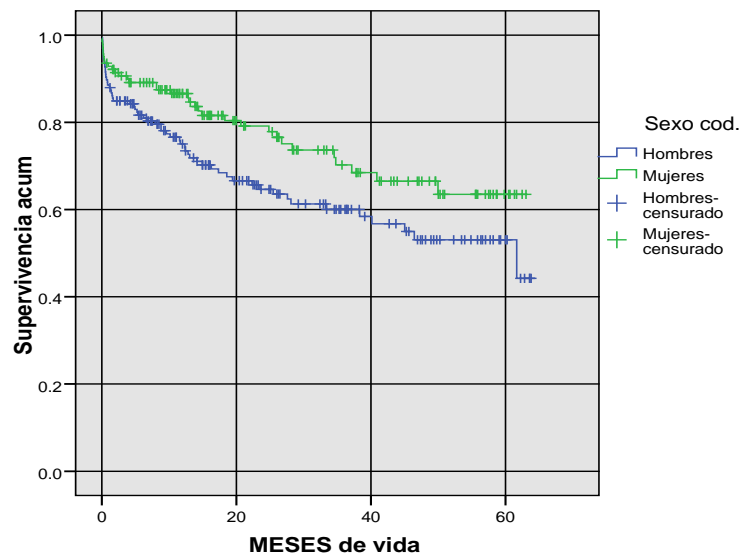
Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.4 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según sexo

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en las mujeres oscila entre el percentil 99,29 y el percentil 66,53, lo que quiere decir que la probabilidad de sobrevivencia para las pacientes con cáncer gástrico, una vez realizada la cirugía es un poco más alta para las mujeres que para los hombres. La primera paciente en el estudio falleció al día; es decir, el 0.7% de las pacientes vivirá, al menos, 1 día luego de la cirugía; la última paciente en el estudio falleció a los 1903 días; es decir, el 33% de las pacientes vivirá, al menos. 1903 días (63,4 meses o 5,2 años, aproximadamente) después de la cirugía.

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en los hombres oscila entre el percentil 99,41, y el percentil 52,05, lo que quiere decir que la probabilidad de supervivencia de los pacientes hombres, una vez realizada la cirugía, es un poco más baja que para las mujeres. El primer paciente en el estudio falleció al día; es decir, el 0,6% de los pacientes vivirá al menos 1 día después de la cirugía; el último paciente en el estudio falleció a los 2009 días; es decir, el 48% de los pacientes vivirá al menos 2009 días (67,0 meses o 5,5 años, aproximadamente) después de la cirugía.

Gráfico 20. Supervivencia según sexo de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

El estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia para los percentiles 25, 50 y 75 por sexo es:

Para las pacientes mujeres con cáncer gástrico, el percentil 25 tiene un valor de 1384 días (aproximadamente, 46,1 meses o 3,8 años), lo que quiere decir que el 75% de las pacientes mujeres viven 3.8 años o más una vez se realizan la cirugía. Para los pacientes hombres con cáncer gástrico, el percentil 25 tiene un valor de 554 días (aproximadamente, 18,5 meses o 1,5 años), lo que quiere decir que el 75% de los pacientes hombres viven 1,5 años o más, una vez se se realizan la cirugía; se corrobora que la supervivencia es más alta en las mujeres que en los hombres. Los percentiles 50 y 75 no aparecen debido a que los valores de supervivencia están por encima del percentil 50; es decir, al patrón de censura.

Cuadro 16. Supervivencia por sexo y percentiles

failure_d: Muerto == 1 analysis time_t: Tiempos						
		Incidence	no. of	Survival time		
Sexo	time at risk	rate	subjects	25%	50%	75%
-----+-----						
Femenino	138759	.0002234	140	1384	.	.
Masculino	147826	.0003856	170	554	.	.
-----+-----						
Total	286585	.0003071	310	821	.	.

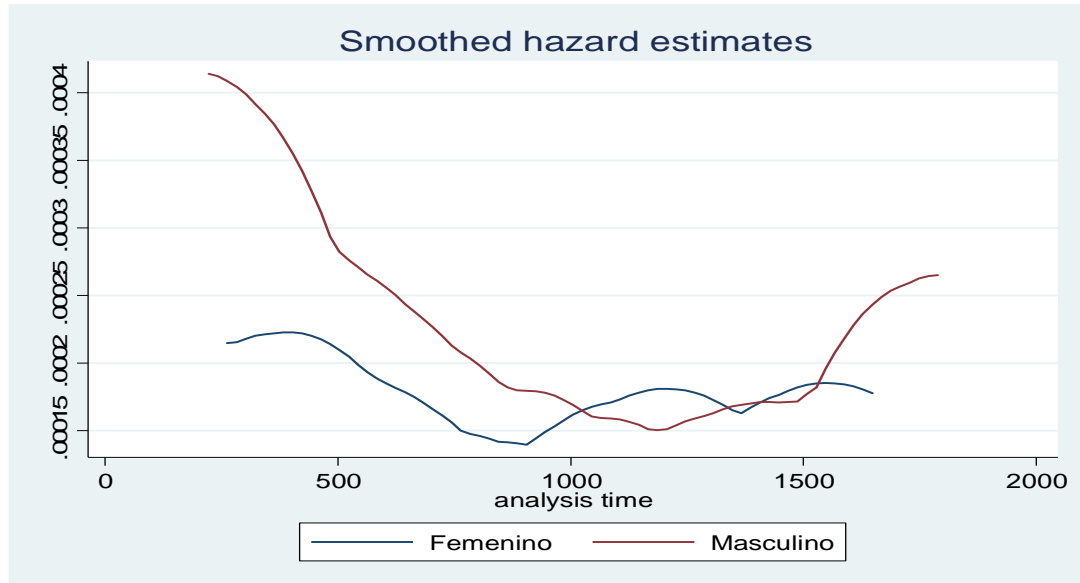
Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico no difiere de forma significativa ($p=0,085$) en función del sexo. La mayor supervivencia corresponde al sexo femenino. El contraste de Long Rank y Breslow no son significativos ($p= 0,085$ y $p=0,090$).

4.4.1 Estimador de la función de riesgo según sexo

La tasa de mortalidad es mayor una vez realizada la cirugía, en los hombres que en las mujeres, aproximadamente a partir de los 250 días (8,3 meses, aproximadamente); en los hombres, esta fuerza baja, aproximadamente, hasta los 1300 días (cerca de 43,3 meses o 3,6 años) y, luego, crece la mortalidad hasta obtener otro pico cerca de los 1800 días (60 meses o 4,9 años, aproximadamente); en las mujeres, esta tasa presenta un comportamiento más suavizado comparándola con la de los hombres. Hay que tener en cuenta con son tasas muy bajas.

Gráfico 21. Función de riesgo según sexo por cáncer gástrico Hospital Máx. Peralta, Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.5 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad de 20 a 39, de 40 a 59 y de 60 a 90 años

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico con edades entre 20 a 39 años, oscilan entre el percentil 96,15 y el percentil 43,61. El primer paciente en el estudio falleció a los 5 días; es decir, el 3,8% de los pacientes entre 20 a 39 años vivirá, al menos, 5 días después de la cirugía. El último paciente en estudio falleció a los 1686 días; es decir, el 56% de los pacientes entre 20 a 39 años vivirá al menos 1686 días (56,2 meses o 4,6 años aproximadamente) después de la cirugía.

Cuadro 17. Supervivencia por grupo de edad de 20 a 39 años

failure _d: Muerto == 1

analysis time _t: TiempoS

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
20 a 39							
5	26	1	0	0.9615	0.0377	0.7569	0.9945
48	25	0	1	0.9615	0.0377	0.7569	0.9945
151	24	1	0	0.9215	0.0533	0.7208	0.9798
175	23	0	1	0.9215	0.0533	0.7208	0.9798
252	22	1	0	0.8796	0.0653	0.6710	0.9596
293	21	0	1	0.8796	0.0653	0.6710	0.9596
314	20	0	1	0.8796	0.0653	0.6710	0.9596
321	19	0	1	0.8796	0.0653	0.6710	0.9596
361	18	1	0	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
375	17	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
445	16	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
458	15	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
490	14	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
582	13	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
692	12	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
744	11	0	1	0.8307	0.0779	0.6069	0.9334
750	10	1	0	0.7477	0.1055	0.4712	0.8937
790	9	0	1	0.7477	0.1055	0.4712	0.8937
821	8	1	0	0.6542	0.1271	0.3531	0.8412
962	7	0	1	0.6542	0.1271	0.3531	0.8412
1272	6	0	1	0.6542	0.1271	0.3531	0.8412
1389	5	0	1	0.6542	0.1271	0.3531	0.8412
1515	4	0	1	0.6542	0.1271	0.3531	0.8412
1686	3	1	0	0.4361	0.1972	0.0894	0.7518
2031	2	0	1	0.4361	0.1972	0.0894	0.7518
2209	1	0	1	0.4361	0.1972	0.0894	0.7518

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico con edades entre 40-59 años, oscilan entre el percentil 99,10 y el percentil 71.23. El primer paciente en el estudio falleció a los 19 días; es decir, el 0,9% de los pacientes entre los 40 y 59 años vivirá, al menos, 19 días luego de la cirugía. El último paciente en el estudio falleció a los 2009 días; es decir, el 29% de los pacientes entre los 40 y 59 años vivirá, al menos, 2009 días (67,0 meses o 5,5 años, aproximadamente) después de la cirugía.

Cuadro 18. Supervivencia por grupo de edad 40 a 59 años

failure _d: Muerto == 1

analysis time _t: TiempoS

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
40 a 59							
19	111	1	0	0.9910	0.0090	0.9378	0.9987
27	110	1	0	0.9820	0.0126	0.9299	0.9955
44	109	1	0	0.9730	0.0154	0.9186	0.9912
50	108	1	0	0.9640	0.0177	0.9068	0.9863
59	107	0	1	0.9640	0.0177	0.9068	0.9863
72	106	1	0	0.9549	0.0197	0.8950	0.9810
74	105	0	1	0.9549	0.0197	0.8950	0.9810
93	104	1	0	0.9457	0.0216	0.8831	0.9752
94	103	0	1	0.9457	0.0216	0.8831	0.9752
127	102	0	1	0.9457	0.0216	0.8831	0.9752
128	101	0	1	0.9457	0.0216	0.8831	0.9752
134	100	0	1	0.9457	0.0216	0.8831	0.9752
162	99	1	0	0.9361	0.0234	0.8707	0.9690
224	98	0	1	0.9361	0.0234	0.8707	0.9690
272	97	0	1	0.9361	0.0234	0.8707	0.9690
278	96	0	1	0.9361	0.0234	0.8707	0.9690
296	95	1	0	0.9263	0.0251	0.8579	0.9625
304	94	1	0	0.9164	0.0267	0.8454	0.9557
1995	13	0	1	0.7771	0.0444	0.6748	0.8507
2009	12	1	0	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2037	11	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2052	10	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2071	9	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2086	8	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2093	7	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2121	6	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2161	5	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2195	4	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2233	3	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2266	2	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304
2273	1	0	1	0.7123	0.0742	0.5384	0.8304

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico con edades entre 60 y 90 años, oscilan entre el percentil 99,42 y el percentil 51,06. El primer paciente en el estudio falleció al día; es decir, el 0,5% de los pacientes entre 60 y 90 años vivirá, al menos, 1 día después de la cirugía. El último paciente en estudio falleció a los

1968 días; es decir, el 49% de los pacientes entre 60 y 90 años vivirá, al menos, 1968 días (65,6 meses o 5,4 años, aproximadamente) después de la cirugía.

Cuadro 19. Supervivencia por grupo de edad de 60 a 90 años

failure _d: Muerto == 1

analysis time _t: TiempoS

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	

60 a 90							
1	173	1	0	0.9942	0.0058	0.9597 0.9992	
2	172	2	0	0.9827	0.0099	0.9472 0.9944	
3	170	1	0	0.9769	0.0114	0.9396 0.9913	
4	169	3	0	0.9595	0.0150	0.9170 0.9805	
5	166	3	0	0.9422	0.0177	0.8952 0.9685	
7	163	1	0	0.9364	0.0186	0.8881 0.9643	
10	162	1	0	0.9306	0.0193	0.8811 0.9600	
11	161	1	0	0.9249	0.0200	0.8741 0.9557	
1903	22	1	0	0.5361	0.0540	0.4250 0.6350	
1968	21	1	0	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
1981	20	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2029	19	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2032	18	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2038	17	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2059	16	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2072	15	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2092	14	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2106	13	0	2	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2126	11	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2134	10	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2141	9	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2155	8	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2168	7	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2175	6	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2181	5	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2226	4	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2246	3	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2252	2	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	
2267	1	0	1	0.5106	0.0571	0.3939 0.6157	

Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

El estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia para los percentiles 25, 50 y 75 para el total de pacientes y por edad es:

Para los pacientes con cáncer gástrico entre 20 y 39 años, el percentil 25 tiene un valor de 750 días (cerca de 25 meses o 2,1 años), lo que quiere decir que el 75% de los pacientes viven, una vez que tienen la cirugía, 2,1 años o más; estos valores son 2009 días (66,9 meses o 5,5 años, aproximadamente) para los pacientes entre 40 y 59 años y 561 días (18,7 meses o 1,5 aproximadamente) para los pacientes de 60 a 90 años.

La supervivencia mediana es de 1686 días (56,2 meses o 4,6 años, aproximadamente) para los pacientes de 20 a 39 años. Los percentiles 50 y 75 no aparecen debido a que los valores de supervivencia están por encima del percentil 50; es decir, al patrón de censura.

Cuadro 20. Supervivencia según grupos de edad y percentiles

```
failure _d: Muerto == 1
analysis time _t: TiempoS
```

Edad	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time		
				25%	50%	75%
20 a 39	19131	.0003659	26	750	1686	.
40 a 59	117841	.0001867	111	2009	.	.
60 a 90	149613	.0003944	173	561	.	.
Total	286585	.0003071	310	821	.	.

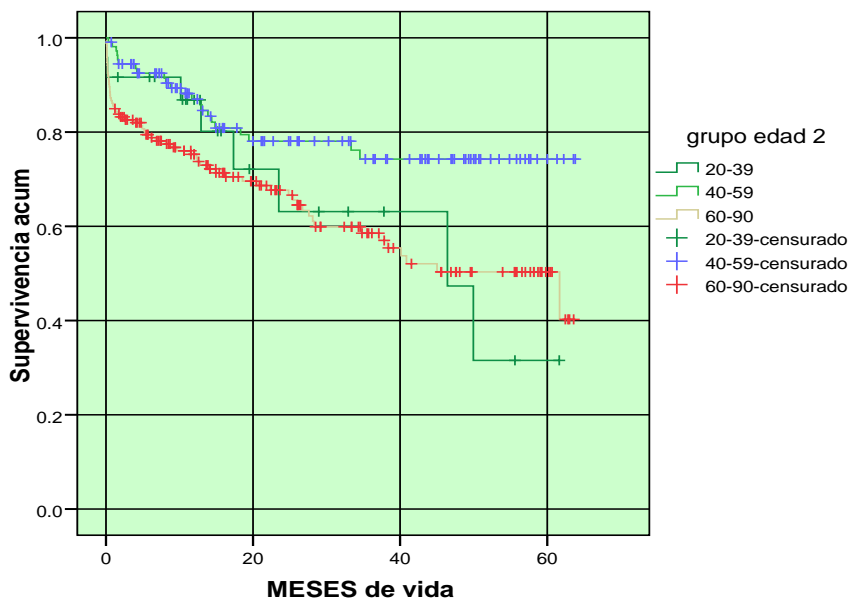
Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico, según estos grupos de edad, difieren de forma significativa ($p=0,013$) en función del grupo. La mayor supervivencia corresponde al grupo de 40-59 años: pertenecer a este grupo mejora la supervivencia.

El contraste de Long Rank y Breslow son significativos ($p=0,013$ y $p=0,032$).

Gráficamente, el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia por grupos de edad muestra que los pacientes con cáncer gástrico del Hospital Máx. Peralta, en edades de 40 a 59 años, tienen más probabilidad de sobrevivir después de la cirugía que los pacientes de los otros grupos de edad; al inicio, la supervivencia en los grupos de edad de 20 a 30 años y 40 a 59 años es muy similar, pero a partir de los 750 días (25 meses o 2.1 años aproximadamente) cae la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico del grupo de edad de 20 a 39 años, hasta llegar a ser más baja que la de los pacientes del grupo de edad de 60 a 90 años.

Gráfico 22. Supervivencia según grupos de edad de pacientes con Diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



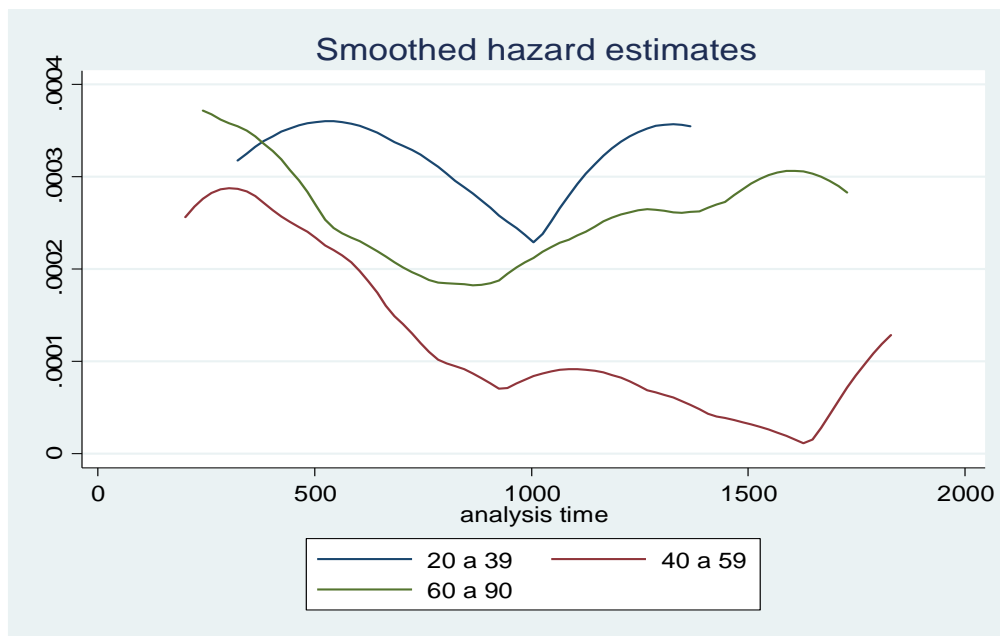
Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.5.1. Estimador de la función de riesgo por grupos de edad

La tasa de mortalidad es más alta en el grupo de edad de 20 a 39 años, seguida por los pacientes del grupo de edad de 60 a 90 años, una vez realizada la cirugía, con oscilaciones de decrecimiento y crecimiento. En el grupo de edad de 40 a 59 años esta tasa es decreciente en el tiempo con un pico al final del estudio, pero siempre menor que la de los otros dos grupos de edad. Hay que tener en cuenta que son tasas muy bajas.

Gráfico 23. Función de Riesgo según grupos de edad por cáncer Gástrico Hospital

Máx. Peralta deCartago, del 2007 al 2012

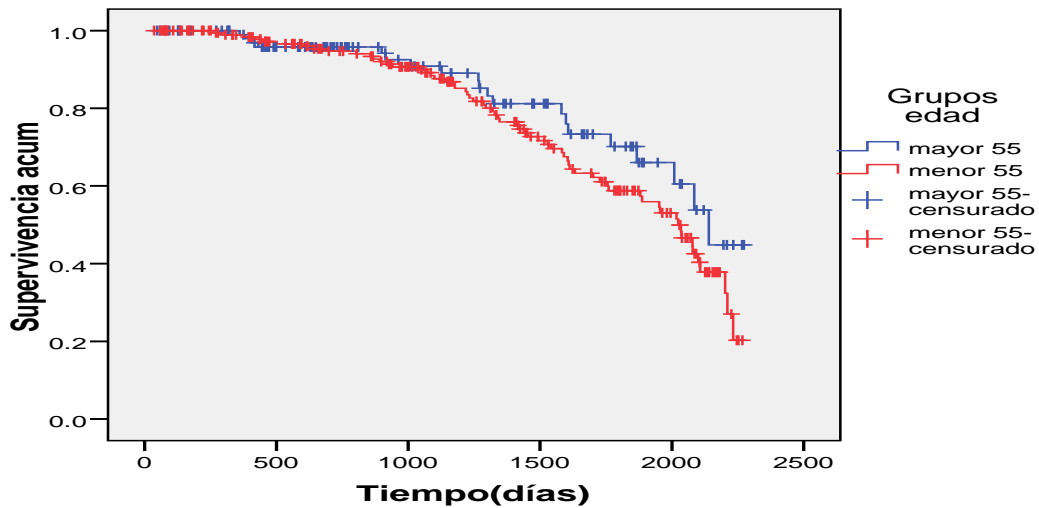


Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

4.6. Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad menor de 55 años y 56 años y más.

Las probabilidades de supervivencia después de la cirugía en los pacientes con cáncer gástrico con edades menores 55 años, oscilan entre el percentil 99,5 y el percentil 18,10. El primer paciente en el estudio falleció al 1 día; es decir, el 99% de los pacientes menores de 55 años vivirá, al menos, 1 día después de la cirugía. El último paciente en estudio falleció a los 2232 días; es decir, el 20,20% de los pacientes menores de 55 años vivirán, al menos, 2232 días (73,3 meses o 6,1 años, aproximadamente) después de la cirugía. En cuanto al grupo de 55 años y más el primer paciente falleció en el día 1 (percentil 99%), y el último en el día 2140 (percentil 44,8%). Vivió 70,3 meses, o sea 5,9 años.

Gráfico 24. Supervivencia según grupos de edad de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base de Datos del Hospital Máx. Peralta

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico no difiere de forma significativa ($p=0,154$) en función de estos grupos de edad. La mayor supervivencia corresponde a los pacientes del grupo mayor de 56 años. Log Rank ($p=0,154$) y Breslow ($p=0,327$) no son significativos.

4.6.1. Estimador de la función de riesgo por grupos de Edad menor 55 años y mayor de 56 (Tasa de mortalidad condicional)

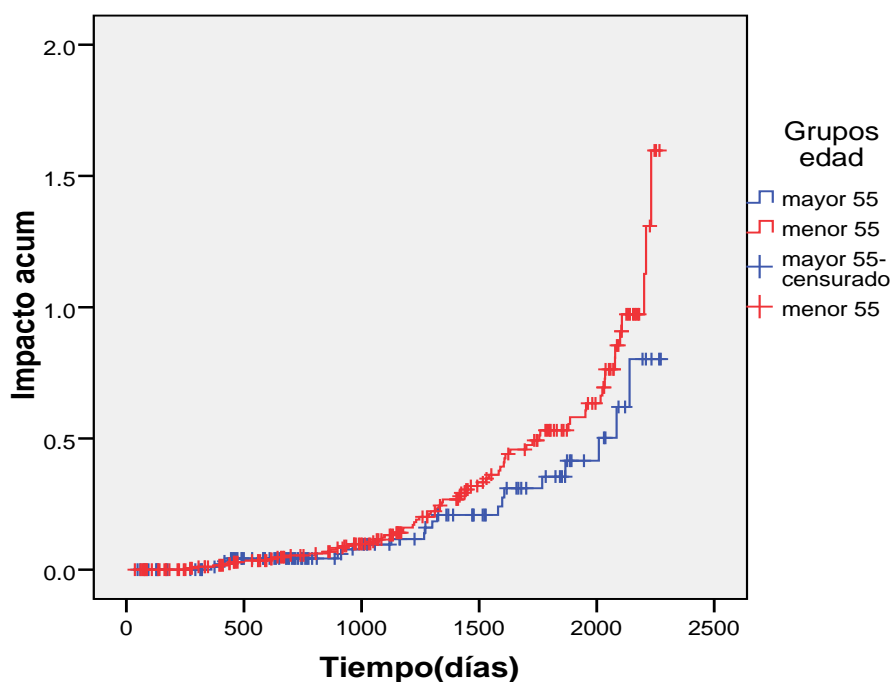
La tasa de mortalidad es más alta en el grupo de edad de menores de 55 años, seguida por los pacientes del grupo de edad de mayores de 56 años, una vez realizada la cirugía, con

una tasa de riesgo creciente y pendiente ascendente para ambos grupos. Hay que tener en cuenta que son tasas muy bajas.

La pendiente de la curva se acrecienta a partir de los 1500 días, con un máximo a los 2400 días cercano a la finalización del estudio.

Gráfico 25. Función de riesgo según grupos de edad por cáncer gástrico Hospital Máx.

Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

4.7. Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según estadio y grupo de edad menores 55 años

Las probabilidades de supervivencia en el estadio IA después de la cirugía en este grupo de edad oscilan entre el percentil 98,80 y el 47,10. El primer paciente falleció el primer día después de la cirugía; y el último, a los 2202 días. Es decir, el 53% de los pacientes en este estadio vivirán, al menos, 2202 días.

En el Estadio IB de los 6 casos solo uno sobrevivió con 2267 días de vida y una probabilidad de vida de un 83,3%, que corresponde a 2232 días de supervivencia.

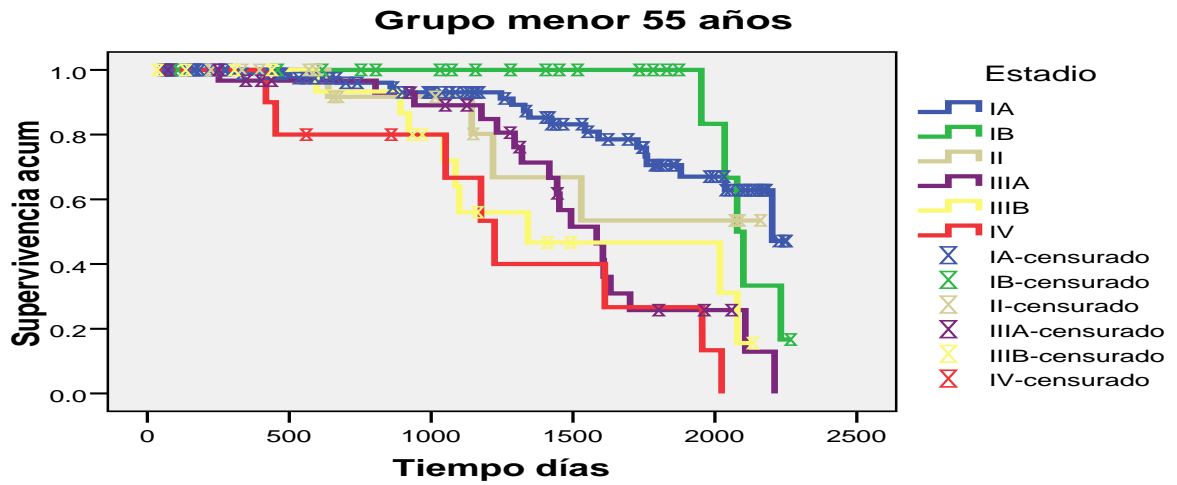
El estadio II presenta una probabilidad de vida del 46,5%, con 1529 días de supervivencia.

En el estadio IIIA hay 18 defunciones con un tiempo máximo de supervivencia de 2210 días, y un porcentaje del 87% con 2107 días.

El estadio IIIB tiene probabilidades de supervivencia entre el percentil 93,30 y el percentil 15,60. El primer paciente falleció a los 596 días, y el último a los 2079 días; es decir, el 84,4 % vivirá al menos 2079 días.

En último el estadio IV con probabilidades de supervivencia entre el percentil 9 (418 días) y el percentil 0,00(2024 días). El primer paciente falleció a los 418 días después de la cirugía, y el último a los 2024, el 86,7% de los pacientes vivió, al menos, 2024 días.

Gráfico 26. Supervivencia en menores 55 años y estadiaje tumoral de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Cuadro 21. Estimador de Kaplan Meier para la función de supervivencia por percentiles en grupo menores de 55 años

Estadio	Nº casos	Tiempo de supervivencia en días		
	Vivos/fallecidos	25%	50%	75%
IA	96(18)	0	2202	1756
IB	22(5)	0	2078	2034
II	17(4)	0	0	1218
IIIA	32(18)	2107	1583	1320
IIIB	19(9)	2079	1341	1045
IV	10(8)	1955	1224	1051
	196(62)			

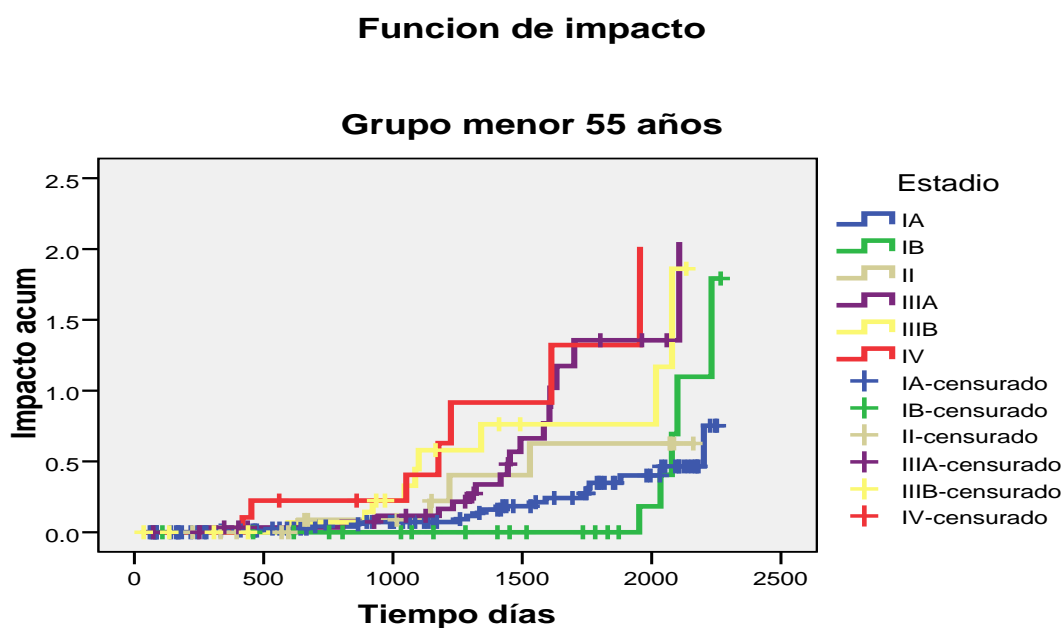
Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Los estadios tempranos presentan la mejor supervivencia en el percentil 75%. Primero el IB con 2034 días, seguido del estadio IA con 1756 días, además de que el estadio II no tiene censurados en el percentil 25 y 50.

4.7.1. Estimador de Kaplan-Meier para la función de Hazard según estadio y edad menores 55 años

Las curvas de los estadios empiezan muy parejas y a partir de los 1000 días empiezan a marcarse diferencias con una pendiente ascendente especialmente de los estadios avanzados (IIIA, IIIB y IV). A partir de los 2000 días, permanecen el estadio IA y II de forma ascendente pero más suavizada, con las tasas más bajas de mortalidad.

Gráfico 27. Función de Riesgo según estadiaje y menores de 55 por Cáncer Gástrico Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

4.8 Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia según grupos de edad 56 años y más

Las probabilidades de supervivencia en el estadio IA después de la cirugía en este grupo de edad oscilan entre el percentil 96,30 y el 92,60. El primer paciente falleció al primer día después de la cirugía y el último a los 2 días; es decir, el 92,6% de los pacientes en este estadio vivirá al menos 431 días. La supervivencia hasta el momento es de 2233 días sin defunciones.

En el Estadio IB de los 7 casos 6 sobreviven con 2267 días de vida y una probabilidad de vida de un 85,7%, que corresponde a 1269 días de supervivencia.

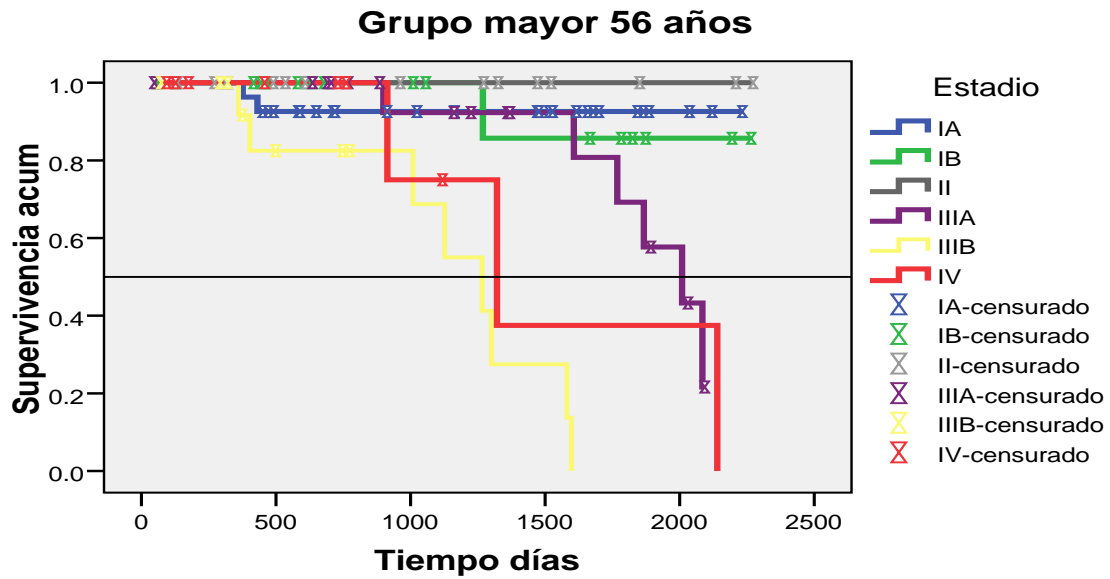
El estadio II no presenta casos en este grupo.

En el estadio IIIA hay 6 defunciones, con un tiempo máximo de supervivencia de 2093 días; y un porcentaje del 21,6 % con 2085 días de supervivencia.

El estadio IIIB tiene probabilidades de supervivencia entre el percentil 91,70 y el percentil 0. El primer paciente falleció a los 361 días; y el último, a los 1598 días. Es decir, el 100% vivirá, al menos, 1598 días.

En último lugar, el estadio IV con probabilidades de supervivencia entre el percentil 75.00 (914 días) y el percentil 0,00(2024 días). El primer paciente falleció a los 418 días después de la cirugía; y el último, a los 2140, el 100% de los pacientes vivió, al menos, 2140 días.

Gráfico 28. Supervivencia mayores 56 y estadiaje tumoral de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007 al 2012



Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Cuadro 22. Estimador de Kaplan Meier para la función de supervivencia por percentiles en grupo mayor a 56 años y más

	Nº casos	Supervivencia en días		
	Vivos/fallecidos	25%	50%	75%
IA	22(2)	0	0	0
IB	17(1)	0	0	0
II	14(0)	95,7	2055	2009
IIIA	19(6)	0	2009	1768
IIIB	15(8)	1581	1266	1009
IV	10(3)	2140	1321	914
	97(20)			

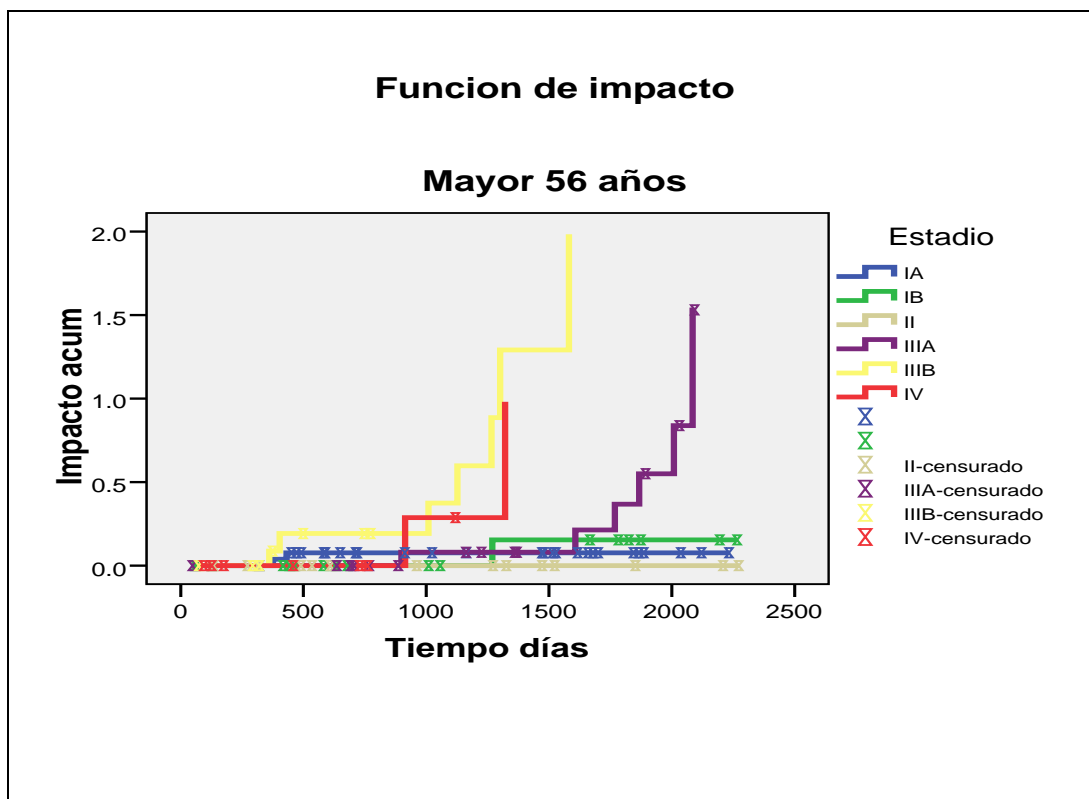
Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

La supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico difiere de forma significativa ($p=0,00$) en función entre estadios. La mayor supervivencia corresponde a los pacientes de los estadios tempranos (IA, II Y IB) con Log Rank ($p=0,00$) y Breslow ($p=0,00$) significativos.

4.8.1 Estimador de Kaplan-Meier para la función de Hazard según grupos de edad de 56 años y más

Las curvas de los estadios empiezan muy parejas y a partir de los 1000 días empiezan a marcarse diferencias con una pendiente ascendente, en especial los estadios avanzados (IIIA, IIIB y IV), A partir de los 2000 días permanecen el estadio IA, IB y II de forma plana con las tasas más bajas de mortalidad.

Gráfico 29. Función de riesgo según estadiaje y edad menores de 55 por cáncer gástrico hospital Máx. Peralta de Cartago, del 2007al 2012



Fuente:Elaboración propia

4.9 Análisis de regresión logística

Se analizó la interacción de los factores de riesgo que influyen en la mortalidad por cáncer gástrico una vez realizada la cirugía; en forma ordinal en la edad y las variables cualitativas de sexo, estadio tumoral, diagnóstico (profundidad), tipos histológico de Laurent, grado histológico, tipo de gastrectomía, tipo de disección ganglionar, localización tumoral, positividad de nódulos linfáticos y grupos de edad menores de 55 y 56 y más años. Todos con significación estadística en *chic* cuadrado.

Después de realizada la regresión logística con respecto a la probabilidad de muerte después de la cirugía por cáncer gástrico, permanecen el estadio tumoral y la edad en años y en grupos de menos de 55 años y 56 y más años.

Cuadro 23. Análisis multivariado de predictores de mortalidad por cáncer gástrico

Variable	OR	Intervalo de confianza	P-valor.
Estadio tumoral	1,7	1.423-1.994	.000
Edad en años	1,04	1.019-1.064	.000

Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

4.9.1 Análisis de regresión logística

La estimación de un modelo de regresión logística con respecto a la probabilidad de morir después de la cirugía por cáncer gástrico es de un 68% por cada incremento en el estadiaje y de un 4% por cada año de más de edad. Esta ecuación permite un 75% de correcta asignación de casos.

a. Modelo 1

Cuadro 24. Análisis de variancia: Supervivencia después de la cirugía, modelo1

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.para EXP(B)	
							Inferior	Superior
ESTADIO	,521	,086	36,650	1	,000	1,684	1,423	1,994
Edad	,041	,011	13,351	1	,000	1,041	1,019	1,064
Constante	-4,986	,830	36,053	1	,000	,007		

Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Ecuación de riesgo para este modelo

$$p(\text{morte})^i = \frac{e^{-4,986+0,041\text{edad}+0,521\text{estadío}}}{1 + e^{-4,986+0,041\text{edad}+0,521\text{estadío}}}$$

b. Modelo 2

Cuadro 25. Análisis multivariado de predictores de mortalidad por cáncer gástrico

Variable	OR	Intervalo de confianza	p-valor
Estadio tumoral	1,647	1.647-1.395	.000
Grupo de edad mayor 55 años	0.335	0.335-0.644	.000

Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Cuadro 26. Análisis de variancia: Supervivencia después de la Cirugía, modelo 2

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.para EXP(B)
--	---	------	------	----	------	--------	-----------------------

							Inferior	Superior
ESTADIO	,499	,085	34,621	1	,000	1,647	1,395	1,945
Edad55	-1,092	,333	10,752	1	,001	,335	,175	,644
Constante	-2,104	,289	53,048	1	,000	,122		

Fuente: Base datos Hospital Máx. Peralta

Sin embargo, como resultado del análisis univariado se debe prestar atención a que existe un efecto confundido con respecto a la edad, ya que se observó que los pacientes mayores de 56 años tienen mayor probabilidad de sobrevivir con respecto a los menores de 55 años; por ello se presenta, a continuación, la siguiente ecuación

Ecuación de riesgo para ese modelo:

$$p(\text{morir})^H = \frac{e^{-2,104 + 1,092 \text{ grupo edad} + 0,499 \text{ estadio}}}{1 + e^{-2,104 + 1,092 \text{ grupo edad} + 0,499 \text{ estadio}}}$$

En esta ecuación se indica que se espera un incremento del 64% en la probabilidad de fallecer conforme se incrementa el estadio, y que las personas de 55 años y más tienen probabilidad de protección de un 66% con respecto a los menores de 55 años de morir después de la cirugía. En otras palabras, el detectar un cáncer de estómago después de los 55 años es un factor protector. Este modelo tiene un 75% de capacidad de asignar casos correctamente; sin embargo, su fortaleza radica en que es más eficiente que el primero en detectar a las personas que fallecen, y tiene una mayor sensibilidad.

CAPÍTULO V

5. Discusión

Es de suma importancia mencionar que los resultados de este estudio son específicos del Centro de Detección de Cáncer Gástrico de Cartago, y responden a un plan para tamizar la provincia que más cáncer gástrico tiene en el país y no responden a la realidad nacional. El hecho de que se diagnostiquen mayor cantidad de cánceres tempranos en este Centro que en otros lugares es gracias al entrenamiento específico de personal que trabaja en esta sede, y nuestras estadísticas propias no son iguales o superiores a países como Japón y Corea, donde tienen planes nacionales de tamizaje y sus estadísticas son nacionales.

Se han realizado estudios epidemiológicos, ecológicos y experimentales tratando de buscar una explicación del porque la Provincia de Cartago su cantón central y algunos de sus cantones aledaños, presentan altas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, sin encontrar un respuesta satisfactoria a esta interrogante (112-113-114-115-116).

Se eligieron los informes de patología de los expedientes clínicos porque su información es estandarizada, y procesada por patólogos expertos y entrenados en cáncer gástrico lo que da tranquilidad que la información es correcta, confiable y limitada.

Costa Rica es un país en vías de desarrollo, programas como este de alto costo económico deben ser evaluados para determinar su impacto en la sociedad costarricense. En un inicio, se realizaban mil series gastro-intestinales con doble medio de contraste para detectar entre siete a diez pacientes; actualmente, dado el alto número de pacientes

descubiertos con cáncer gástrico temprano, la detección se ha disminuido a uno o dos pacientes por cada mil.(112-113-114).

Nuestro estudio es de utilidad ya que puede ser usado para la evaluación continua del programa de detección y las personas responsables de este puedan tomar las mejores decisiones de forma objetiva y oportuna.

5.1 Datos epidemiológicos

El cáncer gástrico casi siempre es diagnosticado en estadios avanzados porque el tamizaje no se realiza de forma sistemática en la mayoría de países del orbe, solo algunos países como Japón, Corea y Costa Rica lo realizan con el fin de lograr el diagnóstico de estos, en estadios tempranos(99-101).

Costa Rica cuenta con un Centro de Tamizaje de Cáncer Gástrico en el Hospital Máx. Peralta de Cartago. Este programa representa un alto costo económico y su mantenimiento requirió la ayuda del Gobierno de Japón a través de su organización JICA (Agencia de Cooperación Internacional Japonesa) que es la encargada de los programas de extensión internacional (101).

A través de este programa de prevención secundaria se obtiene la detección temprana con el fin de un adecuado tratamiento y obtener altas cifras de supervivencia global y curación (101).

Gracias a que el Centro de Detección se dedica a la detección precoz, se reporta que la frecuencia del diagnóstico de estadios clínicos tempranos IA y IB representan más de la mitad del total de pacientes operados (54,5% de los casos) y es superior a reportes de investigaciones en Brasil y Japón(20-21-96-101-102-103).

En cuanto al estimado de la edad, se mantiene la tendencia mundial de presentación de la enfermedad, más de la mitad los casos se encuentra entre la sexta y séptima década de la vida (60,6 años media edad) (20-86-116-117-121).

En lo que respecta al género, los hombres presentan mayor incidencia de esta patología con al igual que la literatura mundial en relación de dos a uno (86-121-122).

La provincia de Cartago y su cantón Central presentaron la mayor incidencia 36,4% de los casos y se explica porque es el que posee el mayor número de habitantes y pacientes con cáncer gástrico, y fue la zona escogida para realizar el programa de detección temprana dada sus altas tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer gástrico (89-116-118).

Al realizar el análisis de la variable “lugar de residencia” se debe tomar en cuenta que es el área de atracción del centro de detección. Se ejecutó una prueba de *chi* cuadrado de bondad de ajuste para la distribución de casos de cáncer gástrico según la proporción de población en la provincia de Cartago y según su cantón de procedencia. Se determinó que los cantones que focalizan los casos de cáncer gástrico son Jiménez (+69,97%), Paraíso (+47,75%), y en segundo lugar los cantones El Guarco (+24,50%) y el central (+23,75%) con un p-valor significativo de p=menor 0,0001.

A su vez, los distritos del cantón de Paraíso, Central (+84.55%) y Cachí (+ 55,44%) focalizan la mayor cantidad de casos de cáncer gástrico y son significativos (p menor 0.0001). Los cantones de Jiménez y el Guarco no se desvían de manera significativa de la proporción de población del cantón correspondiente a cada uno. Por su parte el Cantón central focaliza en los distritos de Corralillo (+152,37%), Quebradilla (+120.13%) y Oriental (+64,85%) el mayor número de casos de cáncer gástrico y es significativo (p= 0,005%).

Se utilizó la misma metodología de bondad de ajuste para la distribución de casos por cáncer gástrico en la provincia de Cartago, según sexo, y se encontró diferencias significativas (p= 0,0351). Se presenta una mayor incidencia en hombres(+14,36%) que en mujeres(-13,84%).

Con respecto a grupos de edad el grupo de 61-80 años (+517,09%) y el de 81 años y más (+187,54%) presentan las desviaciones más amplias y positivas y son estadísticamente significativas con respecto a grupos de menor edad. (p= menor 0,0001).

Estos resultados nos hacen dirigir esfuerzos a estos lugares de mayor incidencia, en acciones de salud preventiva, y realizar estudios para determinar el porqué de estos efectos.

5.2 Datos anatomopatológicos

En lo que respecta al tamaño tumoral, el Hospital Máx. Peralta tiene mejores cifras de supervivencia T1 y T2, si los comparamos con series como las de Tapia, en Chile, y Viera, en Brasil, 2006, pero todavía inferiores a Japón en 2008(103-104). Una explicación podría ser que desde la entrada en funcionamiento del Centro de Detección el cribado masivo de pacientes, en su mayoría asintomáticos, ha mejorado los índices de detección de estadios tempranos en Costa Rica pero específicamente en el área de atracción del Centro(116-117-118).

Cuando se compara la supervivencia de este estudio con series del centro de detección de 1996 y del 2000 se observa que el estadio IA ha disminuido en un 10%; en cambio, el estadio IB ha mejorado en un 7%, el estadio II se mantiene parecido su porcentajes de sobrevivida y los estadios IIIB, IV más bien han desmejorado con respecto a estudios previos(120).

Cuando se evalúa el nivel ganglionar en este estudio el N0, N1, N2 y N3 presentan porcentajes más altos en N tempranos que podría representar una mayor probabilidad de supervivencia más larga que cuando se compara con series como la de Orsenigo, en Italia, 2005, y Viera C., en Brasil, 2006 (95-96-122-123-124-125-126). De hecho la supervivencia a cinco años del nivel ganglionar negativo es de un 76,4%, y cuando son positivos se reduce hasta un 45,9%. Esto representa un 60% de reducción de la tasa de supervivencia. La media de ganglios linfáticos resecaos en este estudio fue de 25,16, que es parecido a las series coreanas y japonesas de 25 o más ganglios resecaos en disecciones D2.

El Centro de Detección en esta serie logra un alto número de diagnóstico temprano ya que alcanza un 46,6% de sus casos con este diagnóstico. (124 casos IA y 39 casos IB). Sus sobrevividas a cinco años en estos estadios son superiores (75% IA y 95,2% IB) a centros de América y en algunos estadios similares a cifras japonesas (129-130-159-162-163-170).

Cuadro 27. Datos anatomopatológicos

País	Estadio del Cáncer Gástrico						Global
	IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV	
Alemania.2004 D2	58	44	37	22	10	3	29,0
Japón-2013							63,3
Corea-2013							69,4
China-2013							52,6
USA-2013	71%	57%	43,0%	20%	14%	4%	28,3
Cartago.2012	74,6%	95,2	71,6	39,4	23,0	30,3%	62,1
España-2012							24,1
Europa-2012							21,0
Chile-2009	85,7%		65,4		32,2	2,2	48,9

En relación con la distribución por frecuencias de los estadios en nuestro estudio determinamos que los tempranos IA y IB al ser comparados con los estadios reportados por de

Viera, en Brasil, 2006, Tapia en Chile 2011, Ruiz Perú 2009, (20-96-106-132-170) son claramente superiores respectivamente. Esto se explica también en que la mayoría de los pacientes que acuden son producto del cribado y en estadios tempranos (121).

En este estudio, el adenocarcinoma tipo intestinal es el más frecuente y el que mayor supervivencia presenta (70,6%) lo que genera un beneficio ya que el tipo difuso produce mortalidad más temprana y se relaciona con factores genéticos de localización, donde los proximales son más letales (121). Llama la atención que no se presentó un p-valor (0.590) significativo en relación con la probabilidad de muerte. Nuestros valores son superiores a otras series como las de Tapia (43%) (20-21).

El grado histológico poco diferenciado es el de mayor frecuencia (128 casos y 40 defunciones) con la menor supervivencia 5 años (50,8%) que es similar a lo descrito en la literatura mundial. (Tapia 30%). Lo que habla de un diagnóstico de tumores más agresivos que tienen mejores sobrevivencias al ser diagnosticados en estadios iniciales o tempranos (20-21). El p-valor no es significativo ($p=0,213$). Por su parte el tipo intestinal tiene una supervivencia a 5 años de 70,6% que es muy superior a la de Tapia (43%) (20-21-131).

El 52% de los casos estudiados de cáncer gástrico se localiza del tercio medio hacia tercio inferior, al igual que la serie publicada por Pilco P *et al.* 2009, donde los tumores se localizaron distalmente (cuerpo y antro) en el 81,7%. y son los lugares que presentan las mayores supervivencias a 5 años con un 69,3% en tercio medio y un 64,3% en el inferior. Otra serie como la de Tapia (20) presenta su mayor supervivencia de arriba hacia abajo al contrario de la nuestra.

La supervivencia de gastrectomías parciales y totales en este estudio son similares entre sí (62,8% y 61,3%) y muy superior a lo reportado en las series de Tapia (39% y 37%) (20-21). Esto también se debe a que la cirugía es realizada en estadios más tempranos con mejor pronóstico. No fue significativa por sexo ($p=0,32$) ni por grupo de edad menor 55 años y mayor de 56 años. ($p=0,92$).

La gastrectomía total con disección ganglionar D2 fue la cirugía que se efectuó con mayor frecuencia en este estudio en 48,8% de los casos, lo cual es similar a lo reportado en la literatura internacional y se basa en lo recomendado por las Guías Japonesas de manejo del cáncer gástrico. Las mayores supervivencias por sexo y tipo de gastrectomía fueron en las mujeres y fue en la gastrectomía total con una supervivencia a 5 años del 70,2%. Por grupo de edad, la más alta supervivencia fue en el grupo mayor de 56 con gastrectomía sub-total con un 81% de supervivencia a 5 años.

La decisión de realizar este tipo de cirugía con linfadenectomía D2 (79,6% casos) es el propósito del Centro de Detección dado que el programa sigue las recomendaciones de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico por ser la que presenta las mayores sobrevividas a cinco años. Series como la de Orsenigo (2005) y Viera (*et al.*, 2006) presentan menores porcentajes respectivamente (95-96).

No hubo diferencias significativas por sexo ($p=0.45$), pero sí por grupos de edad de menor de 55 años y mayor de 56 años ($p=0,013$). Los mayores de 55 años tienen una mayor supervivencia, con 90,9% en D1 y 67,9% en D2 en esta serie.

En este estudio la supervivencia global a cinco años del 62,1% es superior a otras series de Chile, Perú, o inferior a China, Corea, Japón. (138-139-165). Este valor no representa a la totalidad del país sino, más bien es un hecho puntual del trabajo realizado en el Centro de Detección y más bien es un valor intermedio muy similar a series publicadas en la literatura mundial (133-134).

En el análisis de la mortalidad de este estudio se describen 84 defunciones, que representan un cuarto de la población estudiada (27%), e incluía de todos los estadios clínicos, pero llama la atención que 21 (6,7%) pacientes fallecieron a los treinta días postoperatorios y un cuarto (1,6%) de estas correspondía a estadios tempranos. Esta mortalidad postoperatoria (6,7%) esta elevada si se compara con estudios previos del centro de detección y con la literatura mundial(128-129-145-146- 165).

Debe ser de suma importancia identificar las causas de la morbilidad y mortalidad peroperatoria ya que el pronóstico de una mejor supervivencia se basa en operar estos canceres en estadios tempranos.

Esta mortalidad reportada en este estudio es superior a la reportada por el Centro de Detección de Cáncer Gástrico (5% en C: R:) en el estudio de Sasagawa (87). y representa un aumento de cinco veces, que es muy superior a otras series como la descrita por Pilco. (90--128-129--146).

Este hecho podría estar en relación a la curva de aprendizaje de los cirujanos que rotan un período de tiempo de seis meses para aprender la técnica quirúrgica japonesa y poder llevar la técnica a sus respectivos centros hospitalarios.

Otro hecho por mencionar es que los estudios previos de supervivencia global realizados en el Centro de Detección de Cáncer Gástrico muestran las tendencias en el periodo 1996-2000 (72,5%) y que al compararla con el periodo 2007-2012 (62,1%), muestran un descenso de 10 puntos porcentuales. Aunque siguen siendo muy buenas tasas de supervivencia, si las comparamos con USA (27,7% 2011), Canadá (25% 2011), Europa (24,1%2009), España (28% 2009) Latinoamérica (Chile) (48,3% 2011) e inclusive las asiáticas (63,3% Japón, 69,4 % Corea 2011).(134-135-136-138-140-141). Esto nos debe poner a pensar y hacer una evaluación para determinar las razones de la disminución de estos índices y no bajar la guardia, más bien buscar mejorar y volver a las cifras que estaban al inicio del programa de detección(142-143-144).

5.3 Regresión logística

En el Modelo 1 de variables independientes, después de realizada la regresión logística hacia adelante con el estadístico Wald, permanecieron con significancia estadística la edad en años (variable ordinal) y el estadio clínico (TNM) del cáncer gástrico.

Se utilizó la edad dicotomizada en menores de 55 años y mayores de 56 años en el modelo 2 ya que existe un efecto confundido con respecto a la edad; el grupo de mayores de 56 años en particular presenta mayor posibilidad de sobrevivir.

Al revisar la literatura de modelos de regresión la mayoría de variables independientes que permanecen son edad: mayor 50 años, T.N.M. (ya sea como profundidad, ganglios

positivos o metástasis), tipos de cirugía (D1-D2, total, parcial) y quimioterapia (145-146-147-148-149-150-152-153-154-155-156-157-158).

Cuadro 28. Regresión logística

Autor	Número casos	Variable independiente	OR	RR	P-valor	Modelo
Nitti.-2003	445	T-profund Edad Ganglios+			0,001 0,027 0,029	Cox
Siewert-1998	1654	T-profund. Ganglios-No R0 Metástasis			0,0001 0,0001 0,0001 0,0001	Regresión Logística.
Shiraishi N.2007	95	T-profund. Ganglios+ Metástasis+	3,06 2,13 3,77		0,01 0,05 0,05	Cox
Zhan YQ-2005	405	TNM Tamaño quimioterapia				Cox
Wu H.-2013	142	Disección D1-D2 Ganglios+				Cox
Tapia-2011	106	Tamaño T-Profund Laurent Grado Ganglios+	6,6 7,9 7,9 8,1 8,0		0,01 0,05 0,0005 0,03 0,002	Regresión Logística
Xiaowen L.-2014	442	Sexo Edad Tamaño Localización T-profundid Ganglios+ Estadio		0,936 1,034 1,574 0,819 1,148 1,443 1,396	0,678 0,851 0,026 0,015 0,367 0,170 0,001	Cox
Machado L.-2014	310	Edad-mayores55 TNM	1,04 0,0335 1,647		0,000 0,000 0,000	Regresión Logística
Zhonghua Z.-2013	142	D1-D2 Metástasis				Cox
Wei Wang-2010	980	Age Tumor size Histological type Operation type		1.176 1.533 1.162 1.477	0.029 0.000 0.027 0.044	Cox

		Lymphatic/venous invasion		2.367	0.000	
		7thed.		1.537	0.000	
		AJCC/UICC T stage		1.257	0.001	
		7thed.		1.691	0.011	
		AJCC/UICC N stage		0.585	0.000	
		7th ed.		1.164	0.022	
		AJCC/UICC M stage		0.503	0.000	
		Retrieved lymph nodes				
		Metastatic lymph node ratio				
		Chemotherapy				
Gan T.-2000	11946	R0 T-profundidad Ganglios-ratio				Regresión Logística
Stambuk-2006	106	Ganglios +		2,82	0.020	Cox

En la mayoría de las series exploradas, el común de las variables independientes asociadas con el pronóstico de la supervivencia por cáncer gástrico es la edad de la aparición del cáncer, la profundidad de este y la presencia o no de metástasis ya sea como ganglios positivos o como metástasis a otros órganos.

Obviamente esto se da junto al tratamiento empleado, ya sea una cirugía radical y quimioterapia y/o radioterapia.

CAPÍTULO VI

6. Conclusiones

El perfil socio demográfico de los pacientes gastrectomizados en el Centro de Detección de Cáncer Gástrico del Hospital Máx. Peralta de Cartago, en Costa Rica en el período de enero 2007 a diciembre del 2012 es el siguiente: Masculino con una relación hombre mujer de 1,46, de 60,6 años que residen en el Cantón Central de Cartago.

Las características anatomopatológicas y quirúrgicas más frecuentes de los pacientes gastrectomizados son: Adenocarcinoma, del tipo intestinal, poco diferenciado del cuerpo y antrogástricos con invasión no más allá de la submucosa (T1), sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia. Predominó el estadio IA así como la gastrectomía total y la disección ganglionar D2.

La supervivencia global acumulada es: la media de 53,5 meses, del 64 % a los 5 años, y de 58,74% a 6 años.

La supervivencia al cáncer gástrico que evidenció el estudio, es más alta en mujeres que en hombres.

La supervivencia de los pacientes gastrectomizados es mayor en el grupo de edad de 40 a 59 años.

La regresión logística presenta en esta serie, que los factores de riesgo de probabilidad de muerte más importantes son la edad en años y el estadio clínico del cáncer y a medida que aumentan estos, disminuye la supervivenci

7. Bibliografía

1. A. Ortiz, R. Vargas y G. Muñoz. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica. Dirección Vigilancia de la Salud Unidad de Estadística-Registro Nacional de tumores. Ministerio de Salud. 1990-2003. Julio, 2005.
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo 2011. De: <http://www.inec.go.cr/Web/Home/pagPrincipal.aspx>. Acceso el 1 febrero 2012.
3. WHO Global Infobase (base de datos de internet). WHO 2010. De: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx?l=&Group1=RBTCntyByRg&DDLCntyByRg=EUR&DDLCntyName=1004&DDLYear=2004&TextBoxImg>. Acceso el 1 febrero del 2012.
4. Cruz J., Rodríguez C., Morillo E. Oncología Clínica. Edit. Nova Sidonia. 4ª Edición. 2008; Cap. 22: 419-431.
5. Yamaoka Y., et al. “Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between Helicobacter pylori strains”. Intern. Med. 2008; 47: 1077–1083.
6. Sánchez M., et al. “Cancer incidence and mortality in Spain: Estimates and projections for the period 1891-2012”. Annals of Oncología 21 (supplement 3). 2010; 1130-1136.
7. Jaramillo, J. El Cáncer. Fundamentos de Oncología. Editorial. U.C.R. Primera Edición. 1991.

8. Rodríguez K. Tesis. Unibe. Optar al Grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía. Biblioteca Unibe. 2002.
9. Sierra R., et al. Cáncer en Costa Rica: Epidemiología descriptiva: mortalidad 1970-1990, incidencia 1984-1990. Primera Edición. San José. Edit. Universidad de Costa Rica. 1995; 21 - 24.
10. Solano Montero Horacio. Memorias. Archivo Centro Detección Cáncer Gástrico, Hospital Máx. Peralta Cartago, Costa Rica. 1995.
11. Ortiz A., et al. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica. Dirección Vigilancia de la Salud Unidad de Estadística-Registro Nacional de Tumores. Ministerio de Salud. 2005; 1990-2003.
12. Ministerio de salud de Costa Rica. Memoria institucional 2010. Publicación Oficial Ministerio de Salud y Registro Nacional de Tumores. Costa Rica. 2011.
13. IntraMed. Cáncer gástrico. Libros virtuales. Acceso 1 febrero 2012 en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_02.pdf
14. Robins S., et al. Patología Estructural y Funcional. Sexta Edición. Mc Graw-Hill Madrid. 1999; 449-450.
15. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965; 64:31-49.
16. Anquela S. et al. Importancia de la clasificación de Lauren del cáncer gástrico. Revisión de una serie de 295 casos. Rev. Patología. 1989; 22:156-161.

17. American Cancer Organization. Stomach Cancer. Last medical review 12-6-2011. Last revised: 1-18-2012. American Cancer Society. Pág. 23. Access 1-febrero 2012. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>
18. IntraMed. Cáncer Gástrico. Libros virtuales. Acceso 1 febrero 2012. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_02.pdf
19. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition. Gastric Cancer. 1998; 1:10-24.
20. Tapia O. et al. "Factores morfológicos asociados al pronóstico de pacientes operados por cáncer gástrico incipiente". Revista Chilena de Cirugía. 2011; 63-N. 162-169.
21. Tapia O. et al. "Factores asociados al pronóstico de pacientes operados por cáncer gástrico avanzado". Revista Chilena de Cirugía. 2011; 63-N: 154-161.
22. López E. et al. Guías de Clínicas de Cáncer Gástrico. Bogotá, D. C. 2009. Acceso el 20-04-2012. Disponible en: <http://www.ascolcirugia.org/guiasCirugia/cancer%20gastrico.pdf>
23. Bruce C. et al. Manual de Oncología. Primera Edición. Editorial Mc Graw Hill. 2009.
24. Harrison A. Principios de Medicina Interna. 17ª Edición; Editorial McGraw Hill. México. 2009
25. Edge, S.B., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition, Springer: New York. 2010.

26. International Union Against Cancer. "TNM classification of malignant tumors". Sobin LH, Wittekind CH, editors. 6th Edition. New York: Wiley-Liss. 2002.
27. Cancer Research UK. UK Stomach Cancer statistics. Acceso en 1 febrero 2012
Disponible en: <http://info.cancer.com>
28. Rodríguez J., et al. "TNM (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010. "Cáncer Gástrico". Hacia la simplicidad estandarización en el manejo del cáncer gástrico. 17ª edición 8 9 (5): 275 – 28. España. 2011.
29. Valpera, et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. Cir. Esp. 2003; 74 (2) 69-76.
30. Mac Donald J.S., et al. Chemo radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro esophageal. Junction. N. Engl. J. Med. 2001; 345:725.
31. Buzaid A.C., et al. Manual de Oncología Clínico de Brasil: Estómago. Hospital de San José. Formato electrónico: Acceso 15 abril 2012. Disponible en: www.mocbrazil.com/es/manual/cancer-gastrointestinal/7-estomago/.
32. Cunningham D., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. N. Engl. J. Med. 2008; 358:36.
33. Jing Shi., et al. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. Word Gastroenterol. 14; 20(38):13804-13819.

34. Martín de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogénesis. *Salud Pública. México* 2011; 53: 405-414.
35. Correa P. Gastric Cancer. *Overview Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42(2): 211–217.
36. González C. and Agudo A. Carcinogénesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int. J. Cancer.* 2012; 130: 745–753.
37. Persson C., et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A Huge systematic review and meta-analyses. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173: 259-270.
38. Canedo, P., et al. Tumor necrosis factor alpha extended haplotypes and risk of gastric carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2008; 2416-2420.
39. Otero A. Estudio de las alteraciones genéticas en adenocarcinomas gástricos mediante ACGH y Fish en su contexto clínico patológico. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 2013.
40. Riva S., et al. Carcinogénesis gástrica. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2004; 96(4):265-276.
41. Grabsch H., and Tan P. Gastric Cancer Pathology and Underlying Molecular Mechanisms. *Dig. Surg.* 2013; 30: 150-158.
42. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-6740.

43. Alpizar K., Bogantes J. Eventos Moleculares, Genéticos y Ambientales en la Carcinogénesis Gástrica. Rev. Med. CR. y Cent. 2013; 607: 515-522.
44. Smith M, et al. Cellular and Molecular aspects of gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2006; vol. 12, number 19.
45. Mena F. Las bases moleculares del cáncer gástrico Acta Méd. Costarric. 2002; vol. 44, n°2.
46. Vizoso F., et al. Factores pronósticos y nuevos aspectos de la biología molecular en el cáncer de estómago resecable. Oncología. 2004; 27(4):171-174.
47. Torres J., Sanches J. Cáncer Gástrico: alteraciones genéticas y moleculares. Gaceta Médica de Mexico. 2011; 147: 72-3.
48. Vogelaar I., et al. Familial gastric cancer: detection of a hereditary cause helps to understand its etiology. Cancer in Clinical Practice. 2012; 10:18.
49. Carneiro F., et al. Patología molecular del cáncer gástrico familiar, con énfasis en el cáncer gástrico difuso hereditario. 2008; 61 (1): 25-30.
50. M Yaghoobi, R Bijarchi , y SA Narod . La historia familiar y el riesgo de cáncer gástrico. Br. J. Cáncer. 2010; 102 (2): 237-242.
51. Anselmi S., et al. Helicobacter Pylori: Un camino al Cáncer. Academia Biomedica Digital. 2007; N° 32.

52. Serrano A., et al. Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 4. 2009; 193-204.
53. Ramirez A., et al. Helicobacter Pylori y Cáncer Gástrico. *Rev. Gastroenterol. Perú.* 2008; 28: 258-266.
54. Yamaoka Y., et al. Geographic Differences in Gastric Cancer Incidence Can be Explained by Differences between Helicobacter pylori Strains. *Inter. Med.* 2008; 47:1077-1083.
55. Carolina Porras, et al. Epidemiología de la Helicobacter pylori infección en seis países de América Latina (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* de. 2013; 24 (2): 209-215.
56. Deaton A., Bird A. CpG islands and the regulation of Transcription. *Genes Dev.* 2011; 25:1010-1022.
57. Con S., et al. Role of bacterial and genetic factors in gastric cancer in Costa Rica. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 211-218.
58. Con S., et al. Serum Pepsinogen Levels, Helicobacter pylori Cag A Status and Cytokine Gene Polymorphisms Associated with Gastric Premalignant Lesions in Costa Rica. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2007; 16: 2631-2636.
59. Con S., et al. Estado de Helicobacter pylori Cag A asociado con el cáncer gástrico variabilidad tasa de incidencia en las regiones de Costa Rica. *J. Gastroenterol.* 2006; 41 (7): 632-7.

60. Alpizar W., et al. Asociación del p53 con el polimorfismo del codón 72 y el riesgo de cáncer gástrico en una población de altura de Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 2005; 53: 317-24.
61. Occhialini A., et al. Composition and Gene Expression of the cag pathogenicity Island in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Gastric Carcinoma and Gastritis Patients en Costa Rica. *Infection and Immunit.* 2001; 69 (3): 1902-1908.
62. López Ríos F., et al. Recomendación para la determinación de Her2 en cáncer Gástrico. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev. Esp. Patol.* 2011; 44 (1): 32-48.
63. Palacios J., et al. Recomendación para la determinación de Her2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev. Esp. Patol.* 2009; 42 (1): 3-16.
64. Esquivel O., et al. Expresión de Her-2/neu en adenocarcinoma gástrico. Experiencia de 10 años (2001-2011) en la Unidad Médica de Alta Especialidad No 25 Centro Médico Nacional Noreste. *Patología Rev. Lat.* 2012; 50 (2): 80-86.
65. Garcia E., et al. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma. A comparizon of fluorescence in -situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in situ hybridization method. *Histophalogy.* 2011; 59: 8-17.

66. Preciado J., et al. Detección de sobreexpresión del Oncogén HER2 como blanco molecular en cáncer gástrico: un paso hacia la terapia biológica dirigida. *Rev. Med. Sanitas* 2011; 14 (2): 52-56.
67. Yamamoto T. Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1986; 319: 230-234.
68. Cervantes A., et al. Molecular biology of Gastric cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 208-215.
69. Wagner A., Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in new era. *Curr. op in Oncol.* 2009; 21: 381-385.
70. Albarello L., Peccianini L., Doglioni C. HER2 testing in Gastric Cancer. *Adv. Anal. Pathol.* 2011; 18: 53-59.
71. Okines AFC, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46: 1949-1559.
72. Hofman, et al. Assessment of HER2 scoring system for gastric cancer; results from a validation study. *Histopathology.* 2008; 52 (7): 797-805.
73. Ruschoff J., et al. HER2 diagnostic in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchow's Arch.* 2010; 457 (3) 299-307.

74. Michael Van Ness, et al. Genetics and molecular pathology of Gastric malignancy: Development of targeted therapies in the era of personalized medicine. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3) 243-251.
75. Kaurah P., et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama.* 2007; 297: 2360-72.
76. Shah M.A., et al. Molecular classification of gastric cancer a new paradigm. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 2693-701.
77. Gianginis C.T., et al. Expression and clinical significance of local adhesion kinase in the two distinct histological types, intestinal and diffuse, of human gastric adenocarcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2009; 15:173-81.
78. Jørgensen JT 1 , Hersom M.HER2 como marcador pronóstico en el cáncer gástrico - un análisis sistemático de datos de la literatura. *Cáncer J* 2012; 3: 137-44. doi: 10.7150 / jca.4090.
79. Yan M. et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients *Cáncer Metástasis Rev.* 2015 Mar; 34 (1): 157-64
80. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer.
<http://www.debbiesdream.org/portal/documents/33005/671772/NCCN+Gastric+Cancer+Guidelines+2014.pdf>. acceso setiembre 2014.

81. Jun Haeng Lee., et al. Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach. *Cancer Gastric J.* 2014; 14 (2): 87-104.
82. Knight G. La terapia neoadyuvante o adyuvante para resecable cáncer gástrico: una revisión sistemática y práctica guía para América del Norte. *Cáncer gástrico* .2013; 16 (1): 28-40.
83. Misirlioglu HC. Adjuvant Radiotherapy for Gastric Carcinoma: 10 years Follow-up of 244 cases from a Single Institution. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (20): 8871-6.
84. Aaron R. Sasson Localized Gastric Cancer: Chemoradiation Is Not Always Needed. *Gastrointest. Cancer Res.* 2009; 3 (2 Suppl 1): S22-S25.
85. Tapia E., et al. Cáncer gástrico perforado: estudio clínico-morfológico y pronóstico. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2012; 64 (5): 45.
86. Instituto nacional del cáncer. De los Institutos Nacionales de salud de EE.UU. Acceso 1 febrero 2012. Disponible en:<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/estomago/HealthProfessional/page3>
87. Sasagawa T., et al. The effectiveness of extended lymph node dissection for gastric cancer performed in Costa Rica under the supervision of a Japanese surgeon: a comparison with surgical results in Japan. *Am. J. Surg.* 2008; 195 (1): 53-60.

88. Sierra R. and Barrantes R. Epidemiología y ecología del cáncer gástrico en costa rica. Bol. Of Sanit. Pamm. 1983; 95 (6).
89. Wong R. Cartago Líder en Cáncer Gástrico. Dirección electrónica acceso marzo 2012. Disponible en: http://www.una.ac.cr/campus/ediciones/2005/julio/2005julio_pag05.html.
90. Pilco P., et al. Gastric cancer in a general hospital. Santa Rosa Hospital. Experience. Rev. Gastroenterol. Perú. 2009; 29 (1): 66-74.
91. Manrique Vindas Segura. Científicos de la UCR buscan métodos para detección temprana del cáncer gástrico. Boletín de Ciencia y Tecnología, Conicit N° 119. 2012
92. Sano T., et al. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. J. Clin. Oncolog. 2004; 22: 2767-2773.
93. Ruiz E., et al. "Morbilidad postoperatoria y mortalidad intra-hospitalaria de la gastrectomía por cáncer gástrico: análisis de 50 años". Revista Gastroenterol. Perú. 2004; 24:197-210.
94. Portanova M., et al. Estudio comparativo de disección ganglionar D1 y D2 para cáncer gástrico avanzado en el Hospital Rebagliati. Revista Gastroenterol. Perú. 2006; 26: 351-356.
95. Orsenigo E. Prognostic factors of gastric neoplasm: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. Suppl. Tumori. 2005; 4 (3): S86-7.

96. Viera C., et al. Prognostic Score in Gastric Cancer: The Importance of a Conjoint Analysis of Clinical, Pathologic, and Therapeutic Factors. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 13 (6): 843-850.
97. Crew K., et al. Epidemiology of gastric cancer *Epidemiology of gastric cancer*. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12 (3): 354-362.
98. Sierra A., et al. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: experience in a single institution. *Ann. Surg. Oncol*. 2003; 10: 219-26.
99. Ospina, et al. Guía clínica cáncer gástrico Bogotá, D. C., junio de 2009. Acceso marzo 2012. Disponible en: <http://www.ascolcirugia.org/guiasCirugia/cancer%20gastrico.pdf>
100. Valentí, V., et al. Análisis de la morbilidad postoperatoria en pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados según protocolo de quimio-radioterapia preoperatoria y cirugía. *Cir. Esp*. 2009; 86 (06): 351-7.
101. Solano H. Cáncer Gástrico. *Revista Médica Vida y Salud*. 2007; 3.
102. American Cancer Society. Página oficial. Acceso abril 2012 disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002322-pdf.pdf>.
103. Isobe Y. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nation wide registry. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (4): 301-16.
104. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (2): 113-123

105. Cidon UE., et al. HER-2 Evaluation in a Specific Gastric Cancer Population with the Highest Rate of Mortality in Spain Published. En línea, October 27 J. Oncol. 2011; 2011: 391-564.
106. Ruiz E., et al. Cáncer Gástrico Localizado: Resultados Quirúrgicos de 801 Pacientes Tratados con Linfadenectomía D2. Revista Gastroenterol. Perú. 2009; 29-2: 124-131.
107. Silva S., et al. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Cir. Bras. 2008; 23 (6).
108. Espejo H., Navarrete J. Cáncer Gástrico Temprano. Estudio de 371 lesiones en 340 pacientes en el Hospital E. Rebagliati. Lima - Perú Rev. Gastroenterol. Perú. 2005; 25: 48-75.
109. Martínez J., et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca, remitidos al Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2004 al 2009. Rev. Col. Gastroenterol. 2010; 25:(4).
110. Quiñones J. Relación entre tipo histológico y localización del Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital Rebagliati. Rev. Gastroenterol. Perú. 2011; 31(2): 139-145.
111. Pilco P., et al. Cáncer Gástrico en un Hospital General: Hospital Santa Rosa Rev. Gastroenterol. Perú. 2009; 29 (1): 66-74.

- 112.Mora D., Chamizo H., Mata A. Cáncer gástrico en costa rica: ¿existe o no relación con la cloración del agua para consumo humano?. Revista Costarricense de Salud Pública. 2007; N° 30.
- 113.Villalobos J. Carcinogenicidad del pteridium aquilinum y alta incidencia del cáncer gástrico en Costa Rica. Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6 (3):131-139.
- 114.Rodríguez M., Salas O., Velázquez A. Baja mortalidad por cáncer gástrico en Costa Rica. 2010; www.ucr.ac.cr > noticias Revista digital. UCR.
- 115.Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017. 1ª. Ed. San José, Costa Rica: El Ministerio, 2012. Disponible en www.ministeriodesalud.go.cr.
- 116.Sierra R. Cáncer gástrico, epidemiología y prevención. Acta Méd. Costarric. 2002. 44 (2).
- 117.Schram A. Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio Programa de Detección Temprana de Cáncer Gástrico en Costa Rica. Población y Salud en Mesoamérica. 2009; 6 (2): 3.
- 118.Rosero-Bixby, and Sierra R. X-ray screening seems to reduce gastric cancer mortality by half in a community-controlled trial in Costa Rica. Bj. Cancer. 2007; 97 (7): 837-834.
- 119.Yumiko Sasagawa 1) , Tsuyoshi Sasagawa 1) , Ken TAKASAKI 1) Cribado de cáncer gástrico en Costa Rica. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2002; 99 :. 577-583

120. Sasagawa T., Solano H., Mena F. La detección temprana del cáncer gástrico: proyecto en zona de alto riesgo seleccionado en Costa Rica. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50: 594-595.
121. Siewert J.R., et al. Factores pronósticos relevantes en el cáncer gástrico: resultados de diez años del Estudio de Cáncer Gástrico alemán. *Ann. Surg.* 1998; 228 (4): 449-61.
122. Kim J.P., et al. Características clínico-patológicas y factores pronósticos en 10.783 pacientes con cáncer gástrico. *Cáncer Gástrico.* 1998; 1 (2): 125-133.
123. Deng J.Y., Liang H. Significado clínico de metástasis en los ganglios linfáticos en el cáncer gástrico. *J. Gastroenterol. Mundial.* 2014; 20 (14): 3967-75.
124. Lee S.R., et al. Significado pronóstico de la relación de ganglio linfático metastásico en pacientes con cáncer gástrico. *Mundial J. Surg.* 2012; 36 (5): 1096-101.
125. Qiang Xue, et al. Publicado en Internet el 07 de septiembre. Efectos de la linfadenectomía extendida y la quimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico ganglios negativos. *Mundial J. Gastroenterol.* 2013; 19 (33): 5.551 a 5.556.
126. Asoglu O., et al. Metastatic lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56 (91-92): 908-13.
127. Asoglu O., et al. Directrices para la linfadenectomía ampliada en el cáncer gástrico: un estudio comparativo. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (1): 218-25.
128. Tsutomu Namieno, et al. Patrón general de metástasis en los ganglios linfáticos en el carcinoma gástrico temprano. *World Journal of Surgery.* 1996; 20 (8): 996-1000

129. Datos proporcionados por el Centro de Detección del Cáncer Gástrico en Cartago, Costa Rica. Enero 2013.
130. Tasas de supervivencia para el cáncer de estómago según la etapa. American cancer society.
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeestomago/guiadetallada/cancer-de-estomago-early-survival-rates>
131. Zu H., et al. Características clínico-patológicas y pronóstico de valor de los distintos tipos histológicos en avanzado cáncer gástrico. *Int J. Clin. Pathol. Exp.* 2014; 7 (9): 5692-700.
132. Siddavaram Nagini. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *Mundial J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 4 (7): 156-169.
133. McCulloch P., et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach (Review). *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008. N.4 Oxford. Disponible en <http://www.update-software.com>.
134. Jemal A., et al. Los patrones globales de cáncer de incidencia y las tasas de mortalidad y tendencias. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2010; 19 (8): 1893-907.
135. Dikken J., et al. El tratamiento del cáncer gástrico reseccable. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012; 5 (1): 49-69.

136. Fuerte V., et al. Comparación de cáncer gástrico supervivencia después de la resección R0 en los Estados Unidos y Corea utilizando un nomograma validado internacionalmente. *Ann. Surg.* 2010; 251 (4): 640-6.
137. Fuerte V.E., et al. La comparación de la supervivencia específica de la enfermedad en los Estados Unidos y Corea después de la resección de ganglios negativos en etapa temprana gástrica de carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107 (6): 634-40.
138. Memon M.A., et al. Meta-análisis de D1 frente gastrectomía D2 para adenocarcinoma gástrico. *Ann. Surg.* 2011; 253 (5): 900-11.
139. Hiki N., Sano T., Fukunaga T., Ohyama S., Tokunaga M., Yamaguchi T. J. Beneficios en la sobrevida de la gastrectomía con preservación del píloro en el cáncer gástrico temprano *Am. Coll. Surg.* 2009; 209(3): 297-301.
140. Viúdez A. Situación actual en el tratamiento del cáncer gástrico. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012; 104 (3).
141. Bruno C., Cabrera J., Molina H. Análisis de supervivencia en gastrectomía subtotal por cáncer gástrico. Concepción, Chile *Revista: CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana.* 2006; 11 (2): 56-61.
142. National Cancer Center Korea. Cancer incidence. Korea 2011. <http://ncc.re.kr/english/infor/kccr.jsp>.

143. Oh Jeong and Young-Kyu Park. Clinicopathological Features and Surgical Treatment of Gastric Cancer in South Korea: The Results of 2009 Nationwide Survey on Surgically Treated Gastric Cancer Patients. *J. Gastric. Cancer.* 2011; 11 (2): 69–77.
144. Kyu-Won, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality and Survival in 2006-2007. *J. Korean. Med. Sci.* 2010; 25 (8): 1113–1121.
145. Nitti D., et al. La linfadenectomia en pacientes con cáncer gástrico. Una revisión crítica. *Supl. Tumori.* 2003; 2 (5): S35-8.
146. Siewert JR., et al. Factores pronósticos relevantes en el cáncer gástrico: resultados de diez años del Estudio de Cáncer Gástrico alemán. *Ann. Surg.* 1998; 228 (4): 449-61.
147. Tapia O. E. Cáncer gástrico sin compromiso ganglionar linfático (pN0): características demográfico-patológicas y factores pronósticos. *Rev. Med. Chile.* 2011; 139: 432-438.
148. J.J. Bonenkamp, J., et al. The Dutch Gastric Cancer Group Extended Lymph-Node Dissection for Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 908-914.
149. Deng J.Y., Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *J. Gastroenterol. Mundial.* 2014; 20 (14): 3967-75.
150. Marchet A., et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34 (2): 159-65.
151. Mickevicius A. Trends and results in treatment of gastric cancer over last two decades at single East European centre: a cohort study. *BMC. Surg.* 2014; 14 (1): 98.

152. Shiraishi N., et al. Estudio multivariado de pronóstico en el cáncer gástrico grande. *J. Surg. Oncol.* 2007; 96 (1):14-8.
153. Sung Ryol Lee., et al. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer. *J. Surg. Coreana Soc.* 2012; 82 (4): 211-218.
154. Zhan Y.Q. Análisis multivariado de pronóstico en pacientes con carcinoma gástrico después de la operación radical. *Ai. Zheng.* 2005; 24 (5):596-9.
155. Wu H., et al. Impacto de las características clínico-patológicas y extensión de la disección de los ganglios linfáticos en el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico tempranos. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2013; 35 (7): 509-13.
156. Xiaowen Liu., et al. Analysis of lymph Node Metastasis correlation with prognosis in patients with T2 Gastric Cancer. *PLOS ONE.* www.plosone.org. August 2014. Volumen 9. Issue 8. e105112.
157. Wei Wang, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chinese Journal of Cancer.* 2010; 29.
158. Kim J.P., et al. Result of 11,946 gastric cancer treatment with immunochemosurgery. *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* 2000; 27 (2): 206-14.
159. American cancer society Tasas de supervivencia de cáncer gástrico según etapa. 2013. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeestomago/guiadetallada/cancer-de-estomago-early-survival-rates>.

160. Butte J. Long term survival of patients operated for early gastric cancer. *Rev. Méd. Chile.* 2008; 136: 1424-1430.
161. Stambuk J. Resultados inmediatos y sobrevida alejada en cáncer gástrico. Estudio de 108 pacientes sometidos a gastrectomía total radical D2 con criterio R0. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2006; 58 (6): 420-430.
162. SEER Supervivencia Monografía: La supervivencia del cáncer en adultos: Programa SEER Estados Unidos, 1988-2001, paciente y del tumor Característica. <http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/>
163. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis Roberta De Angelisa. *European Journal of Cancer.* 2009; 45: 909 – 930.
164. Heise K., et al. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (15): 1854–1862.
165. J.J. Bonenkamp. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patient. *The Lancet.* 1995; 39 (21).
166. Jing Shi, Yi-ping Qu, Peng Hou. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (38):13804-13819.
167. Hiroyuki Yamamoto, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and vice. Versa. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (14): 3927-3937.

168. Ha Song Shin, Sung Jin Oh, and Byoung Jo Suh. Factors Related to Morbidity in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomies. *J. Gastric Cancer*. 2014; 14 (3): 173–179.
169. Hartgrink et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2069-77.
170. Domínguez L., et al. Opciones quirúrgicas en carcinoma gástrico. *Universitas Médica*. 2006; 47 (3).
171. Abarca A. and Ramírez J. Factores predictores de sobrevida en pacientes con diferentes patologías cancerosas, mediante el modelo de regresión de Cox: caso estómago. Tesis. Enero 2004. Disponible <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/4046>. Accesada noviembre 2014.
172. Villalobos M. Cáncer Gástrico. *Rev. Med. De C.R. y Centroamérica*. LXV (583) 99-1001; 2008.
173. Mora D. Evolución de algunos aspectos epidemiológicos y ecológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. *Rev. Costarricense de Salud Pública*. 2003; 12 (21).
174. Rigueiro M., et al. Cáncer gástrico: características de presentación y posibilidades terapéuticas. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2003; 12:837-843.
175. Degiuli M., et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Cancer*. 2004; 90:1727-1732.

176. Atsushi Tashiro, et al. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (30): 4873-4874.
177. Corte Z., et al. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas. 2010. www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/45/00450052_LR.pdf. accesado setiembre 2014.
178. Bettina Müller, et al. Conclusiones del Primer Consenso Latinoamericano en Cáncer Gástrico: Terapias peroperatorias y tratamiento paliativo. *Revista Chilena de Cancerología y Hematología.* 2009; www.slacom.org/src/download.php?adjunto=28042009.0.pdf accesado setiembre 2014.
179. Tapia O., et al. Cáncer gástrico sin compromiso ganglionar linfático (pN0): características demográfico-patológicas y factores pronósticos. *Rev. Med. Chile* 2011; 139: 432-438.
180. Hoo-Yeon Lee, et al. Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(2): 245-250
181. Yamamoto H., et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and viceversa. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(14): 3927-3937.
182. Correa P. Cáncer Gástrico una enfermedad infecciosa. *Rev. Colom. Cirug.* 2011; 26: 111-117.

183. Alicia F.C. Okines and David Cunningham. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Ther Adv. Gastroenterol.* 2012; 5 (5) 301–318.
184. Yassir Sbitti, et al. Is there any advantage to combined trastuzumab and chemotherapy in perioperative setting her2neu positive localized gastric adenocarcinoma? *World Journal of Surgical Oncology.* 2011, 9:112
185. Bouche O., Penault-Llorca F. HER2 and gastric cancer: a novel therapeutic target for trastuzumab]. *Cancer Bull.* 2010; 97(12):1429-1440.
186. Chao He., et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *J. Gastroenterol. Mundial.* 2013; 19 (14): 2171-8.
187. Narikazu Boku. *Cancer Gástrico Her 2-positivo Cáncer gástrico.* 2014; 17 (1): 1-12.
188. Mora D. Evolución de algunos aspectos epidemiológicos y ecológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. *Rev. Costarric. Salud Pública.* 2003; 12 (21).
189. C Wesseling, et al. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28 (3): 365-374.
190. Mercedes Elena Moreno Moreno. *Epidemiología descriptiva del cáncer de estómago en la comunidad de Madrid: análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense Madrid, 2014.*

191. Bang Y.J., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 687-97.

7. Anexos

Anexo 1

Table 5 Anatomical definitions of lymph node stations

No.	Definition
1	Rightparacardial LNs, including those along the first branch of the ascending limb of the left gastric artery.
2	Leftparacardial LNs including those along the esophagocardiac branch of the left subphrenic artery
3a	Lesser curvature LNs along the branches of the left gastric artery
3b	Lesser curvature LNs along the 2nd branch and distal part of the right gastric artery
4sa	Left greater curvature LNs along the short gastric arteries (perigastric area)
4sb	Left greater curvature LNs along the left gastroepiploic artery (perigastric area)
4d	Rt. greater curvature LNs along the 2nd branch and distal part of the right gastroepiploic artery
5	Suprapyloric LNs along the 1st branch and proximal part of the right gastric artery
6	Infrapyloric LNs along the first branch and proximal part of the right gastroepiploic artery down to the confluence of the right gastroepiploic vein and the anterior superior pancreaticoduodenal vein
7	LNs along the trunk of left gastric artery between its root and the origins of its ascending branch
8a	Anterosuperior LNs along the common hepatic artery
8p	Posterior LNs along the common hepatic artery
9	Celiac artery LNs

10 Splenic hilar LNs including those adjacent to the splenic artery distal to the pancreatic tail, and those on the roots of the short gastric arteries and those along the left gastroepiploic artery proximal to its 1st gastric branch

11p Proximal splenic artery LNs from its origin to halfway between its origin and the pancreatic tail end

11d Distal splenic artery LNs from halfway between its origin and the pancreatic tail end to the end of the pancreatic tail

12a Hepatoduodenal ligament LNs along the proper hepatic artery,

in the caudal half between the confluence of the right and left hepatic ducts and the upper border of the pancreas

12b Hepatoduodenal ligament LNs along the bile duct, in the

caudal half between the confluence of the right and left hepatic ducts and the upper border of the pancreas

12p Hepatoduodenal ligament LNs along the portal vein in the

caudal half between the confluence of the right and left hepatic ducts and the upper border of the pancreas

13 LNs on the posterior surface of the pancreatic head cranial to the duodenal papilla

14v LNs along the superior mesenteric vein

15 LNs along the middle colic vessels

16a1 Paraortic LNs in the diaphragmatic aortic hiatus

16a2 Paraortic LNs between the upper margin of the origin of the celiac artery and the lower border of the left renal vein

16b1 Paraortic LNs between the lower border of the left renal vein and the upper border of the origin of the inferior

Anexo 2

Puntuación inmunohistoquímico para la expresión de HER2 en el cáncer gástrico y unión gastroesofágica utilizado en el ensayo ToGA [11]

Puntuación	Pieza quirúrgica patrón de tinción	Biopsia patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	No reactividad o no reactividad membranosa en cualquier célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en $\geq 10\%$ de las células tumorales; células son reactivas solo en parte de su membrana	Grupo de células del tumor con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible independientemente de porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Débil a moderada completa, basolateral o lateral reactividad membranosa en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células del tumor con una débil a moderada reactividad membranosa completa, basolateral o lateral independientemente de porcentaje de células tumorales se tiñeron	Equívoco
3+	Completa Fuerte, reactividad membranosa basolateral o lateral en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células del tumor con una fuerte reactividad membranosa completa, basolateral o lateral independientemente de porcentaje de células tumorales se tiñeron	Positivo

Anexo 3

Características clínico patológicas

Características Clínico-Patológicas		Número casos y defunciones	Porcentaje del total	Sobreviv 5 años (%)	Sobreviv 6 años (%)	P-valor
Género	Masculino	170(55)	54,7%	57,20	31,7%	0.20
	Femenino	140(29)	43,3%	63,60	52,7%	
				62,1%	39,6%	
Edad	Menor 55	108(20)	35%	70,1%	44,8%	0.012
	Mayor 56	202(64)	65%	59,1%	38,0%	
Profundidad	Temprano	139(20)	46,6%	78,2%	68,1%	0.000
	Avanzado	159(62)	53,4%	56,0%	21,1%	
Localización tumor	Tercio superior	34(10)	11,4%	63,9%	63,9%	0,601
	Tercio medio	64(16)	21,5%	69,3%	39,9%	0,205
	Tercio inferior	91(18)	30,5%	64,3%	52,0%	0,27
	Todo	109(37)	36,6%	55,5%	16,6%	Ns
Tipo histológico	Intestinal	143(36)	50,4%	70,6%	46,8%	0.590
	Difuso	129(39)	45,4%	53,2%	33,2%	Ns
Grado histológico	bien diferenciado	89(19)	30,4%	74,5%	60,2%	0.231
	Moderadamente	65(18)	22,2%	68,4%	31,8%	
	Poco	128(40)	43,7%	50,8%	33,3%	
	Indiferenciado	3(2)	1,0%	50%		200

Estado ganglionar	positivos	133(54)	43,5%	45,9%	19,1%	0.000
	negativos	173(28)	56,5%	76,4%	63,8%	0,912
Estadio	IA	124(20)	41,5%	74,6%	67,7%	0.912
	IB	39(6)	13,0%	95,2%	47,6%	0.658
	II	31(4)	10,4%	71,6%	71,6%	0.000
	IIIA	51(24)	17,1%	39,4%	11,4%	0.000
	IIIB	34(17)	11,4%	23,0%	7%	0.000
	IV	20(11)	6,7%	30,3%	10%	Ns
	Global				62,1%	39,6%

Anexo 4

Tabla. Características quirúrgicas de los pacientes por cáncer gástrico y su p-valor.

Características		Número casos y defunciones	Porcentaje del total	Sobrev.5años	Sobrev.6 años	Significación
Gastrectomía	Total	153(50)	49,2%	61,3%	37,7%	0,027
	Subtotal	158(34)	50,85	62,8%	44,5%	
Disección ganglionar	D2	234(66)	79,6%	59%	39,7%	0,449
	D1-D1+	60(14)	20,4%	73,1%	41,3%	

Disección ganglionar			Porcentaje del total	Sobrev.5años	Sobrev.6años	Significancia-p
	D2	D1-D1+				0,45
masculino	127(43)	35(10)		D1-72,3% D2-53,1%	D1-40,6% D2-29,2%	
femenino	106(23)	24(4)		D1-74,6% D2-65,9%	D1-37,3% D2-54,2%	
						0,013
Menores 55	140(49)	49(12)		D1-68,4% D2-54,6%	D1-42,7% D2-36,8%	
Mayores 56	94(17)	11(2)		D1-90,9% D2-67,9%	D1-45,5% D2-45,4%	

Tabla 2.Procedimientos operatorios según sexo y grupo de edad y su p-valor asociado.

Gastrectomía			Porcentaje del total	Sobrev.5años	Sobrev.6años	
	Total	Subtotal				p-va
						0,32
Masculino	88(34)	82(21)		Total-55,1% Sub-64%	Total-28,5% Sub-39,1%	
Femenino	65(16)	76(13)		Total-70,2% Sub-60,4%	Total-52,1% Sub-60,4%	
						0,92
Menores55	99(35)	103(29)		Total-60,5% Sub-56,6%	Total-38,1% Sub-40,3%	
Mayores 56	54(15)	55(5)		Total-56,7% Sub-81%	Total-37,2% Sub-60,7%	

Anexo 5

Mortalidad 30 días después de la cirugía.

	Número	Porcentaje del total	Porcentaje del estadio	Defunciones según estadio
IA	8	9,5%	40%	20
IB	3	3,5%	50%	6
II	1	1,2%	25%	4
IIIA	4	4,7%	16,6%	24
IIIB	3	3,5%	17,64%	17
IV	2	2,3%	18,8%	11
Total	21	25%		84 (100%)

Anexo 6

Regresión logística

Variable independiente categórica	Valor de p asociado al contraste	OR	Intervalo de confianza al 95% De la OR		B	WALD
			Inferior	Superior.		
Edad agrupada Menores 55 Mayores 56	001	,296	,148	,594	-1,218	11,754
Sexo	097	1,692	,927	3,084	,526	2,937
Estadio	000	-	-	-		39,721
IA	903	1,070	,359	3,920	,068	,015
IB	000	1,072	,325	3,540	,070	,013
II	000	6,114	2,765	13,517	1,811	20,007
IIIA	000	7,122	2,909	17,432	1,963	18,464
IIIB	000	10,592	3,450	32,209	2,355	17,084
IV	000	,173	-		-1,756	30,220
Constante	000	,187			-1,674	14,698