

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



NEOADYUVANCIA DE CÁNCER GÁSTRICO

Wilson Manuel López Juárez

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica

Enero 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.142.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Wilson Manuel López Juárez

Registro Académico No.: 100020225

No. de CUI: 2292067941109

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Cirugía Oncológica**, el trabajo de TESIS **NEOADYUVANCIA EN CÁNCER GÁSTRICO**


Que fue asesorado por: Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila, MSc.

Y revisado por: Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**

Guatemala, 10 de octubre 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

Ciudad de Guatemala, 13 de Junio de 2019

Dr. Héctor Ricardo Fong Véliz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Respetable Dr. Fong:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **WILSON MANUEL LOPEZ JAUREZ carné 100020225**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula **"NEOADYUVANCIA DE CÁNCER GÁSTRICO"**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **López Juárez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Eduardo Gharzouzi B.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 9939

Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila MSc.

Aseso de Tesis

Ciudad de Guatemala, 13 de *Junio* de 2019

Dr. Héctor Ricardo Fong Véliz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Respetable Dr. Fong:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **WILSON MANUEL LOPEZ JAUREZ** *carne* 100020225 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula **"NEOADYUVANCIA DE CÁNCER GÁSTRICO"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **López Juárez**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Eduardo Gharzouzi B.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 9939

Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila MSc.
Revisor de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Roilán Gómez Aceytuno**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
INCAN

Fecha Recepción: 21 de junio 2019

Fecha de dictamen: 29 de agosto 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Wilson Manuel López Juárez

“Neoadyuvancia en cáncer gástrico”

Sugerencias de la Revisión: Autorizar examen privado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSC
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

INDICE DE CAPÍTULOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
	2.1. Epidemiología	3
	2.2. Factores de riesgo	4
	2.3. Factores de Quimiorresistencia	5
	2.4. Clasificación	5
	2.5. Vías de diseminación	8
	2.6. Cuadro Clínico	9
	2.7. Tratamiento	9
	2.7.1 Quimioterapia Neoadyuvancia	11
	2.7.2 Tratamiento Adyuvante	14
III.	OBJETIVOS	16
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
V.	RESULTADOS	22
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	30
	6.1 CONCLUSIONES	33
	6.2 RECOMENDACIONES	34
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII.	ANEXOS	39

INDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica 1. Tratamiento inicial ofrecido de todos los casos de Cáncer Gástrico que se presentaron en 2016-2018. 22

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Hallazgos y características de 63 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que recibieron Quimioterapia Neoadyuvante. 23
- Tabla 2. Esquemas de Quimioterapia Neoadyuvante en 63 pacientes. 24
- Tabla 3. Neoadyuvancia en 63 pacientes con cáncer gástrico que completaron al menos 4 ciclos de Quimioterapia. 24
- Tabla 4. Causa de falta de adherencia a tratamiento Neoadyuvante en 27 pacientes con Cáncer Gástrico 25
- Tabla 5. Tipos de Toxicidad de los pacientes con falta de adherencia a tratamiento 25
- Tabla 6. Respuesta por Imágenes(TAC) según RECIST de 36 pacientes que cumplieron 4 ciclos de Qt neoadyuvante 26
- Tabla 7. Tipos de tratamiento quirúrgico en 22 pacientes que por criterios de RECIST tenían indicación de LPE 27
- Tabla 8. Factores que influyeron en la respuesta para lograr una resección oncológica aceptable (R0) en 36 pacientes que finalizaron Neoadyuvancia. 28
- Tabla 9. Seguimiento de 22 Paciente al Finalizar Estudio a 12 meses post tratamiento quirurgico. 29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer gástrico es el segundo cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer. En Guatemala, es la primera causa de muerte por cáncer y es una de las morbilidades más frecuentes atendidas en el INCAN. La supervivencia del carcinoma gástrico a 5 años sigue siendo muy pobre: entre el 5-15% globalmente. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo, en pacientes con cáncer gástrico o de unión esofagogástrica localmente avanzados durante el periodo de 2016-2018, que recibieron neoadyuvancia, en el INCAN. **RESULTADOS:** La tolerancia hacia la neoadyuvancia fue de un 58 %. La respuesta al tratamiento neoadyuvante fue determinado por el 35% en quienes la enfermedad no progresó. **DISCUSIÓN:** Los pacientes que recibieron neoadyuvancia se logró una resección tipo R0 (resección completa) de un 22% de todos los pacientes que recibieron y completaron el tratamiento de neoadyuvancia. Representando el 36% de todos los postoperados.

Palabras clave: cáncer gástrico, neoadyuvancia, quimioterapia.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la única terapia curativa conocida para el cáncer gástrico no metastásico es la gastrectomía realizada por cirujanos experimentados. (1)

La cirugía por sí sola no consigue curar todos los casos ya que aún con una operación exitosa, la tasa de supervivencia a los cinco años es aproximadamente del 35%; con quimiorradioterapia adyuvante en pacientes seleccionados, la tasa de supervivencia es del 40%. (2)

La administración de quimioterapia y radioterapia después de una gastrectomía por adenocarcinoma de estómago, prolongaría la sobrevida reduciendo el número de recidivas. Esto ha motivado que muchos investigadores se hayan planteado una serie de tratamientos coadyuvantes al tratamiento quirúrgico con el objetivo de mejorar la supervivencia y reducir el número de recaídas. (1)

La Neoadyuvancia se refiere a la quimioterapia o radioterapia que se utiliza antes de una cirugía, los pacientes con cáncer gástrico operable toleran mejor la terapia antes que el estómago haya sido removido. (3)

Además, la terapia preoperatoria posiblemente aumente las posibilidades de una operación exitosa, y varios estudios han mostrado que una respuesta a la terapia preoperatoria es una buena predicción del tiempo estimado de sobrevida. (1)

La posibilidad de reducir el tamaño tumoral antes de la operación se fundamenta en que si se reduce el estadio del tumor antes de la cirugía, el cáncer se va a comportar como si siempre hubiera estado en una fase más temprana lo que podría ser beneficioso para el paciente. (3)

La única terapia curativa es la cirugía sin embargo aproximadamente solo 53% son resecables. De los pacientes resecables la supervivencia a cinco años con solo cirugía es de 35%. (1)

La terapia sistémica adyuvante puede llegar a un 48% de supervivencia a 5 años, sin embargo menos del 10% reciben terapias adyuvantes en el INCAN debido a pérdida de seguimiento y abandono de tratamiento por toxicidad. (2)

El presente trabajo tiene por objeto analizar los pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos a terapia neoadyuvante. Dicho trabajo de investigación se ha realizado debido al alto porcentaje de cáncer gástrico en etapas avanzadas y por consiguiente la alta tasa de casos de irreseccabilidad, esto conlleva a crear datos sobre la cantidad de pacientes que no completan tratamientos ya sea quirúrgicos o de quimioterapia, de igual forma; no hay ningún dato institucional sobre la experiencia en pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos a terapia neoadyuvante.

Nuestro estudio demostró que la neoadyuvancia es factible en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, completando 4 ciclos hasta en un 57.1% de los pacientes, sin embargo con toxicidad considerable. Los pacientes que mejor responden a tratamiento son pacientes con tumores distales con histología de buen pronóstico y mayores de 50 años. 22% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia se logró una resección tipo R0 (resección completa), representando también el 36% de los pacientes llevados a sala de operaciones.

II. ANTECEDENTES

2.1 Epidemiología

Mundialmente, el cáncer gástrico es el segundo cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer, según datos de GLOGOCAN para el 2018. Japón cuenta con la incidencia más alta del mundo (100/100,000 habitantes) y constituye la primera causa de muerte por cáncer en ese país (1).

En Guatemala, es la primera causa de muerte por cáncer y es una de las morbilidades más frecuentes atendidas en el INCAN, ocupando el segundo lugar en frecuencia en el sexo masculino con un 10.3% (86 casos) y un cuarto lugar en mujeres con un 3.3 % (70 casos) para el 2015. (2)

El pronóstico sigue siendo pobre, excepto en algunos países. Las explicaciones son multifactoriales. La falta de factores de riesgo definidos, síntomas específicos, y la baja incidencia ha contribuido a la etapa tardía del diagnóstico que se observa en la mayoría de los países occidentales. (3)

La cantidad de casos nuevos de cáncer proximal y de unión esofagogástrica se ha multiplicado por seis desde mediados de la década de 1980. Estos tumores son biológicamente más agresivos y más complejo para tratar. La única posibilidad de cura es la resección quirúrgica. Sin embargo, incluso después de lo que se cree que es una gastrectomía "curativa", recurre en la mayoría de los pacientes. Esfuerzos para mejorar estos pobres resultados se han centrado en el desarrollo de pre y terapias adyuvantes sistémicas y regionales postoperatorias. (3)

Entre el 2010 y 2011, los pacientes tratados por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S, se agruparon en cuerpo, antro, píloro, y curvatura mayor dentro de una sola región (unidad gástrica distal), observamos que un 62.9% de los tumores se encuentra dentro de esta unidad. De éstos, el 57.53% fueron resecables. Mientras que la unidad gástrica proximal, conformada por tumores de la unión gastroesofágica, fondo y curvatura menor, solo fueron resecables un 46 %.(4)

La supervivencia del carcinoma gástrico a 5 años sigue siendo muy pobre: entre el 5-15% globalmente, debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican con la enfermedad avanzada. (3, 6)

Se han puesto en marcha programas de detección precoz de cáncer gástrico, a través de estudios radiológicos y endoscópicos. En países como Japón, esto ha permitido el diagnóstico de tumores en estadios más precoces y un incremento en la supervivencia de los pacientes. (3, 7).

2.2 Factores de riesgo

No se conocen las causas específicas, pero se han señalado gran cantidad de agentes ambientales sospechosos. El consumo de alimentos ahumados o salados o con gran contenido de nitritos se relaciona con mayor probabilidad de sufrir cáncer gástrico. Se ha observado que esta neoplasia es menos frecuente en regiones donde se consumen altas cantidades de verduras, frutas y cereales ricos en vitaminas A y C, y donde los alimentos son refrigerados. (6)

Dentro de los factores de alto riesgo de cáncer gástrico se encuentran: la presencia de displasia de alto grado, antecedentes de poliposis adenomatosa familiar, cáncer colo-rectal hereditario sin poliposis, presencia de adenomas, esófago de Barrett, la metaplasia intestinal, gastritis crónica atrófica, infección por *Helicobacter pylori* y otros factores probables como pacientes post-gastrectomía o con anemia perniciosa quienes presentan un riesgo de 4-6 veces mayor. Otros factores de riesgo considerados como posibles, son la enfermedad de Menetrier, la presencia de hamartomas, el bajo nivel socio económico, hábito de tabaquismo e Ingesta elevada de alcohol. La presencia de pólipos hiperplásicos en el estómago, así como pólipos de glándulas fúndicas, la presencia de úlceras gástricas de tipo benigno y grupo sanguíneo A, se consideran factores de riesgo cuestionables. Algunos factores ocupacionales como: carbón, cerámica, caucho, madera, también incrementan el riesgo. (9,6)

El *Helicobacter pylori* está fuertemente implicado en la etiología del cáncer gástrico. En 1994 la agencia internacional para el estudio del cáncer (OMS), clasifica al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno grupo 1. (3)

El riesgo de infección a lo largo de toda la vida en países desarrollados es del 40 a 60%. En países en desarrollo puede alcanzar hasta el 90%(condición socioeconómica). Se asocia a un mayor riesgo del cáncer gástrico distal de tipo diferenciado (intestinal) y linfomas gástricos. Aunque menos de 1% de los sujetos infectados padece adenocarcinoma, 40 a 50% de los cánceres gástricos se relaciona con la infección (3, 8).

2.3 Factores de Quimiorresistencia

Algunas de estas y otras características tumorales celulares o moleculares son asimismo importantes porque pueden conferir quimiorresistencia, frente a algunos de los fármacos más utilizados en tratamientos coadyuvantes del carcinoma gástrico, entre ellas, se encuentra la presencia de mutaciones en el gen p-53, detectadas en el 40 % de estos tumores, que puede generar resistencia a la adriamicina, el 5-fluorouracilo y el etopósido, y modular a otros factores de quimiorresistencia, como la glucoproteína-P.37 Esta proteína de membrana actúa como bomba expulsora de un amplio abanico de fármacos que impide su acumulación intracelular y su acción citotóxica. (5)

Estos hallazgos experimentales tienen su correspondencia clínica en un estudio realizado con carcinomas gástricos irresecables, donde se observó que los tumores sin alteración en el gen p-53 tenían una tasa de respuesta mayor a la quimioterapia, que permitió la resección posterior en algunos enfermos. (5)

Paralelamente, la sobreexpresión de 2 proteínas, como la timidilato sintetasa y la ERCC(proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada) que actúan, respectivamente, en la síntesis y el proceso de escisión y reparación de ADN, pueden tener incidencia en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en 5-fluorouracilo y cisplatino, así como en la supervivencia. (5)

2.4 Clasificación

En 1965, Lauren describió dos variedades histológicas de cáncer gástrico: el tipo intestinal y el tipo difuso. El primero se desarrolla a partir de lesiones consideradas precancerosas, como la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal de inicio completa, posteriormente incompleta y, por último, displasia. (3) Es el tipo más frecuente en el varón, prevalece en la

población de mayor edad y es la variedad dominante en zonas donde el cáncer gástrico es epidémico, lo cual parece relacionarse con factores ambientales como posibles causas de la neoplasia como la dieta, el tabaquismo y alcoholismo. (3,5)

El tipo difuso no se origina en todos los casos en lesiones precancerosas reconocibles y constituye el tipo histológico predominante en zonas endémicas; se reconoce más a menudo en mujeres y población joven, así como en personas con sangre tipo A, lo cual sugiere cierta contribución hereditaria.(6)

Estos dos subtipos tienen distintas vías de carcinogénesis. El tipo intestinal intervienen genes como k-ras(oncogen), p-53 y DDC(genes de supresores de tumor), que intervienen en diferentes escalones evolutivos. En el tipo difuso no pueden distinguirse lesiones pre neoplásicas y son otros factores moleculares, como la ausencia de cadherinas, las que intervienen en su carcinogénesis. (3,11)

La escala de **TNM**(tamaño, diseminación a ganglios ó nodulos, metástasis) es la recomendada por la AJCC (American Joint Committee on Cancer), NCI (National Cancer Institute) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para la estadificación del cáncer gástrico: (7)

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX:	El tumor primario no puede evaluarse
T0:	No hay evidencia de tumor primario
Tis:	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia
T1:	El tumor invade la lámina propia, muscularis mucosa o la submucosa T1a: invade la lámina propia o muscularis mucosa T1b: invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscularis propia
T3	El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes.
T4	El tumor invade la serosa o las estructuras adyacentes T4a. invade la serosa (peritoneo visceral) T4b. Invade estructuras adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No hay metástasis hasta los ganglios linfáticos regionales*
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales
	N3a: 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
	N3b: más de 16 ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)	
MX	La metástasis a distancia no puede evaluarse
M1	No hay metástasis a distancia
M0	Metástasis a distancia

Clasificación por estadios según la AJCC en la 8va edición 2017.

		No. Linfon.+ Profundidad	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
			0	1-2	3-6	7-15	>16	
M0	T1	Mucosa, sub mucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
	T2	Muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
	T3	Subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV
	T4a	Serosa	IIB	IIIA	I IIB	IIIC	IIIC	IV
	T4b	Estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV
M1			IV	IV	IV	IV	IV	IV

A pesar de ello, la sobrevida a los 5 años se sitúa entre el 5-15 % globalmente, y alrededor de 60 % de los pacientes se diagnostican en estadio III o IV de la enfermedad, según demuestran distintos estudios realizados en países occidentales. (7)

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para estos enfermos, pero alrededor de 80 % presentará una recurrencia, con un pronóstico fatal ante la inexistencia de un tratamiento efectivo. Aún en países desarrollados como Estados Unidos, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados (etapas III y IV). Podemos observar como la sobrevida es mejor en estadios tempranos llegando hasta un 71% en estadio I a los 5 años, en tanto que en estadio IV solo observamos una sobrevida de un 5% a 5 años. (6)

Supervivencia en función del estadio			
	1 año (%)	2 años (%)	5 años (%)
Ia	78	74	71
Ib	81	72	56
II	72	55	37
IIIa	54	33	18
IIIb	49	28	11
IV	23	9	5

2.5 Vías de diseminación

La diseminación del cáncer gástrico puede seguir las diferentes vías conocidas: hematogena, por vecindad, linfática y celómica. Cerca del 70% de los tumores tienen metástasis ganglionares al momento del diagnóstico y cerca del 15% tienen metástasis hepáticas. La vía hematogena da metástasis con mayor frecuencia al hígado, pulmón, suprarrenales, etc. Esta es la vía de diseminación preferente de los tumores de tipo intestinal según Lauren. La vía celómica es la que usarían células tumorales para implantarse en la superficie peritoneal distante. (3).

La vía linfática es la vía de diseminación preferente de los tumores de tipo difuso según Lauren y está directamente relacionada con el desarrollo embrionario. De ahí, la frecuencia de compromiso de ganglios linfáticos del tronco celiaco en tumores gástricos del tercio superior y del tercio inferior del esófago. Además de la diseminación a grupos ganglionares peri-gástricos, los tumores del fondo gástrico se comportan en parte como tumores retroperitoneales y dan metástasis hacia los ganglios para-aórticos izquierdos y del hilio renal izquierdo. (3, 6).

Los ganglios de drenaje linfático gástricos se distribuyen en 3 grupos ganglionares, así tenemos que el nivel I: incluye los ganglios paracardiales izquierdos y derechos, los supra e infra pilóricos, los de la curvatura menor y los de la curvatura mayor. El nivel II incluye los ganglios de la arteria gástrica izquierda, los de la arteria hepática, los del tronco celiaco, del hilio esplénico y de la arteria esplénica y el nivel III incluye los del ligamento hepatoduodenal, retro pancreáticos, vena mesentérica, arteria cólica media y los para-aórticos. (5).

2.6 Cuadro Clínico

El cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica. El cáncer gástrico incipiente (aquella lesión que compromete la mucosa o submucosa) es asintomático el 80% de los casos, y en el 20% restante aparecen síntomas inespecíficos similares a un síndrome ulceroso y ocasionalmente náuseas, anorexia o saciedad precoz. Síntomas más alarmantes como una hemorragia digestiva alta o pérdida de peso significativa se presenta en menos del 2% de los casos precoces. En el cáncer gástrico avanzado, la sintomatología es más florida siendo frecuentes el dolor abdominal y la baja de peso (60% de los casos). También suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos, anemia, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad precoz. La diseminación del cáncer gástrico ocurre preferentemente al hígado y peritoneo dando síntomas específicos como masa abdominal palpable en hipocondrio derecho o hepatomegalia neoplásica y ascitis. (8)

2.7 Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento del cáncer gástrico es la cirugía. El objetivo de esta es lograr una resección R0. (3)

Estudios grandes con más de 1,500 pacientes operados demuestran una notable diferencia en la sobrevida de los pacientes con una resección quirúrgica R0 vrs. pacientes en quienes hubo residual microscópico (R1) o macroscópico (R2). (8).

Los puntos controversiales de la cirugía R0 en cáncer gástrico avanzado son:

- La gastrectomía con intención curativa debe asegurar suficiente márgenes del tumor primario que garanticen su erradicación completa. Se recomienda un margen proximal de 3 cms para lesiones tipo Borrmann I y II y de 5 centímetros para lesiones Borrmann III y IV (9)

La *Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer (JRSCG)*, agrupa los linfonódulos regionales en 3 estaciones, niveles o relevos ganglionares:

- El nivel 1 (N1) los linfonódulos perigástricos, del grupo 1 al 6.
- El nivel 2 (N2) los linfonódulos periarteriales, del grupo 7 al 12.
- El nivel 3 (N3) los linfonódulos del grupo 13 al 16, metástasis a distancia.(3)

Así mismo para poder estadificar adecuadamente es importante hacer una linfadenectomía por lo menos D1 (primer nivel ganglionar N1). Cuando se habla de una linfadenectomía D2, se incluyen los niveles I y II, y cuando se habla de una D3 se incluyen los 3 niveles ganglionares. Dentro de las ventajas que se mencionan en varios estudios para la linfadenectomía D1 encontramos menor morbi-mortalidad, menor tiempo quirúrgico, menos estancia hospitalaria y menos casos que necesiten reintervención quirúrgica. (5)

Si para los autores japoneses la superioridad de la cirugía D2 es un hecho indiscutible, se plantearon la necesidad de evaluar el valor de realizar una cirugía aún mas extendida, como la linfadenectomía para-aórtica. La serie que probó dicha postura fue llevada a cabo por Sasako, en un estudio randomizado y prospectivo. Los resultados fueron publicados el año 2008, y no se demostró una mejor supervivencia del grupo con disección para-aórtica versus la disección estándar D2. Por estas razones, la disección linfática de la segunda barrera (D2) es aceptada actualmente como la linfadenectomía estándar para el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico avanzado.(10,11)

Otros estudios apoyan la linfadenectomía D2 pues han demostrado mayor sobrevida a 5 años y menor tasa de recurrencia, aunque en estudios de meta-análisis, no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global. (5)

En algunos pacientes, un procedimiento derivación (bypass) quirúrgica puede brindar alivio a los síntomas por obstrucción antro pilórico, usualmente a través de una gastro-yeyunostomía. (5)

Para los pacientes en los cuales la cirugía no es una opción o se consideran inoperables, la quimioterapia y la radioterapia pueden ser de utilidad. (14)

Radioterapia: Se utiliza como método complementario adyuvante o paliativo si hay tumor microscópico residual o bordes positivos cuando no sea posible una reintervención para ampliar los márgenes. (13)

Quimioterapia: Neoadyuvancia se utiliza como tratamiento con quimioterapia antes de realizar la cirugía en tumores localmente avanzados, para permitir una resección quirúrgica posterior o como tratamiento complementario postoperatorio que permite en algunos grupos de pacientes mejorar la sobrevida. (14)

2.7.1 Quimioterapia Neoadyuvante:

En el estudio grupo CROSS el papel de la quimiorradioterapia neoadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de unión esofagogástrica. Se comparó la quimiorradioterapia seguido de cirugía con cirugía sola en esta población de pacientes. Se asignó aleatoriamente a pacientes con tumores resecables para que reciban cirugía sola o administración semanal de carboplatino y paclitaxel durante 5 semanas y radioterapia simultánea (41.4 Gy en 23 fracciones, 5 días por semana), seguido de cirugía. (12)

Desde marzo de 2004 hasta diciembre de 2008, se seleccionaron 368 pacientes, 366 de los cuales se incluyeron en el análisis: 275 (75%) tenían adenocarcinoma, 84 (23%) tenían escamosas carcinoma de células, y 7 (2%) tuvieron carcinoma indiferenciado de células grandes. Del 366 pacientes, 178 fueron asignados aleatoriamente a quimio radioterapia seguida de cirugía, y 188 a cirugía sola. Los efectos tóxicos hematológicos mayores más comunes en el grupo de quimio radioterapia y cirugía fue leucopenia (6%) y neutropenia (2%); los efectos tóxicos no hematológicos más comunes fueron anorexia (5%) y fatiga (3%). La resección completa sin tumor dentro de 1 mm de los márgenes de resección (R0) fue logrado en el 92% de los pacientes en el grupo de quimio radioterapia-cirugía versus

69% en el grupo de cirugía ($p < 0,001$). Se logró una respuesta patológica completa en 47 de 161 pacientes (29%) sometidos a resección tras quimio radioterapia. (12)

En el postoperatorio las complicaciones fueron similares en los dos grupos de tratamiento y la mortalidad hospitalaria fue 4% en ambos. La supervivencia global media fue de 49,4 meses en la quimio radioterapia versus 24.0 meses en el grupo de cirugía. La supervivencia global fue significativamente mejor en el grupo de quimio radioterapia-cirugía (índice de riesgo, 0.657; 95% intervalo de confianza, 0,495 a 0,871; $P = 0,003$). (12)

En el estudio grupo MAGIC es un estudio fase III se evaluó si la adición de un régimen perioperatorio con epirubicina, cisplatino y fluorouracilo mejora la supervivencia entre los pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado o metastásico. Se asignó aleatoriamente pacientes con adenocarcinoma de estómago, unión esofagogástrica o esófago inferior a quimioterapia perioperatoria y cirugía (250 pacientes) o cirugía sola (253 pacientes). La quimioterapia consistió de tres ciclos preoperatorios y tres postoperatorios de epirubicina intravenosa y cisplatino en día 1, y una infusión intravenosa de fluorouracilo cada 21 días. Las tasas de complicaciones postoperatorias fueron similar en el grupo de quimioterapia perioperatoria y el grupo de cirugía (46 por ciento y el 45 por ciento, respectivamente), al igual que el número de muertes dentro de los 30 días posteriores a cirugía. Los tumores resecados fueron significativamente más pequeños y menos avanzados en el Grupo de quimioterapia perioperatoria, mejora la supervivencia global (SVG) a 5 años (36% vs. 23%) (HR 0,75; 95% CI 0,6-0,93; $p = 0,009$), la supervivencia libre de progresión (30% vs. 18%) (HR 0,66; 95% CI 0,53-0,81; $p = 0,001$) y la subestadificación (51% vs. 36%) ($p = 0,002$). (13)

En el 2011 se realizó un meta-análisis de los estudios publicados para valorar la quimioterapia neoadyuvante. (NAC) para el cáncer gástrico avanzado vs ninguna terapia antes de la cirugía. Bases de datos incluidas Cochrane Biblioteca de ensayos clínicos comparativos, MEDLINE, Embase, y la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 1978 a 2010. Un total de 2271 pacientes con gástrico avanzado. Se dividió en NAC Grupo ($n = 1054$) y grupo control ($n = 1217$). Los pacientes fueron seguidos durante un tiempo medio de 54 meses. NAC mejoró significativamente la tasa de supervivencia [OR = 1.27, Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.04-1.55], estadio tumoral (OR = 1.71, IC 95%: 1.26-2.33) y

tasa de resección R0 (OR = 1.51, IC 95%: 1.19-1.91). NAC mejoro el estadio del tumor y la supervivencia. (14)

FFCD 9703 es un estudio fase III de pacientes con adenocarcinomas gástrico y de esófago distal resecables; compara cisplatino/5-fluoracilo neoadyuvante x 2-3 ciclos frente a cirugía sola. La quimioterapia neoadyuvante aumentó la tasa de resección curativa: 87% vs. 74% (p = 0,04), la Supervivencia Libre de Enfermedad (SVLE) a 5 años (34% vs. 21%) (HR 0,65 95% CI, 0,48-0,89 p = 0,003), la SVG a 5 años (38% vs. 24%) (HR 0,69 95% CI, 0,5-0,9 p = 0,02); por el contrario, no aumentó la mortalidad ni la morbilidad post-operatoria. Con base en esta evidencia, las guías de manejo NCCN y ESMO recomiendan, con un nivel de evidencia I-A, el esquema MAGIC y FFCD perioperatorio en pacientes con cáncer gástrico resecable (18).

El agregar taxanos(FLOT) al tratamiento ha demostrado una frecuencia superior de resección R0(85% frente al 78% ECF/ECX(epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina)(19,20). Se realizó un estudio en el instituto oncológico de Alemania en donde informan sobre el esquema FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) como terapia perioperatoria para pacientes con tumores resecables localmente avanzados. En este ensayo controlado, abierto, de fase 2/3, asignamos al azar a 716 pacientes con estadio clínico avanzado confirmado histológicamente cT2 o estadio positivo superior o ganglionar (cN +), o ambos, tumores resecables, sin evidencia de metástasis a distancia, grupo control recibirecibir tres preoperatorios y tres ciclos postoperatorios cada 3 semanas de epirubicina de 50 mg / m² y cisplatino de 60 mg / m² el día 1 más 200 mg / m² 5-fluorouracilo como infusión intravenosa continua o 1250 mg / m² de capecitabina por vía oral en los días 1 a 21 (ECF / ECX; grupo control) y el otro grupo recibió cuatro ciclos preoperatorios y cuatro postoperatorios de 2 semanas de 50 mg / m² de docetaxel, 85 mg / m² de oxaliplatino, 200 mg / m² de leucovorina y 2600 mg / m² de fluorouracilo como infusión de 24 h el día 1 (FLOT; grupo experimental). Se asignaron 360 pacientes a ECF / ECX y 356 pacientes a FLOT. La supervivencia global aumentó en el grupo FLOT en comparación con el grupo ECF / ECX (cociente de riesgos [HR] 0 · 77; Intervalo de confianza del 95% [IC; 0,63 a 0 · 94]; mediana de supervivencia global, 50 meses vs 35 meses)(21,22)

Según la Revista Colombiana de Cancerología dentro del protocolo de manejo, se inicia con quimioterapia neoadyuvante a partir de tumores T2a- N1, y según la respuesta que se tenga van a cirugía o a quimioterapia paliativa. (16)

2.7.2 Tratamiento adyuvante

A pesar de una resección quirúrgica adecuada, la SVG a 5 años en el carcinoma gástrico es de un 30-50% en estadíos II y del 10-20% en estadíos III en estudios occidentales; en estudios japoneses es del 70% para estadíos II y 40% para estadíos III. (10,14).

La quimioterapia adyuvante (indicada posterior a cirugía) ha sido investigada desde hace bastante tiempo para tratar de disminuir las recurrencias y mejorar la supervivencia en cáncer gástrico avanzado). Los resultados iniciales fueron desalentadores. Sin embargo en el año 2007 se publicaron los resultados de un estudio cooperativo y randomizado japonés que comparó la supervivencia a 5 años entre pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria en base a S1 (fluoropiridimina oral) versus cirugía exclusiva. El grupo que recibió S1 presentó una supervivencia a 3 años superior en 10% con el grupo de cirugía exclusiva. Con estos resultados, en Oriente, la adyuvancia estándar para el cáncer gástrico es la quimioterapia en base a S1(23). Los resultados publicados por McDonald empleando quimio y radioterapia posoperatoria en cáncer gástrico avanzado también son interesantes y alentadores, aunque controversiales. El tratamiento adyuvante consistió en cinco ciclos post-operatorios de 5-fluoruracilo y Leucovorina más 45 Gy de radioterapia externa. Esta serie demostró una supervivencia a tres años significativamente mayor para pacientes sometidos a quimio-radioterapia post operatoria. Las críticas fundamentales a este trabajo se refieren a la calidad de la cirugía, ya que en el 90% de los casos fue una resección gástrica D1. Además se critica la tolerancia limitada del tratamiento ya que sólo el 64% del grupo total completo el tratamiento planeado. Todos estos elementos han hecho que la quimio y radioterapia posoperatoria no sean aceptadas ampliamente en Japón y en Europa. Existe además publicada una serie coreana con quimio radioterapia posoperatoria más cirugía D2, con resultados favorable a la adyuvancia, sin embargo este es un estudio no aleatorio. (8)

El fallo local en pacientes sometidos a cirugía radical es del 30-40% según los diferentes estadios. Este es el motivo por el que en 1,991 se puso en marcha un ensayo randomizado multicéntrico que ha comparado la cirugía radical sola con la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante basada en 5-fluoruracilo. Con 556 pacientes reclutados y una mediana de seguimiento de 3,3 años, el tratamiento adyuvante ha demostrado un beneficio significativo del 44% en la SVLE y del 28% en la SVG. Este estudio ha determinado que el tratamiento adyuvante después de cirugía con radioterapia y quimioterapia se considere estándar en tumores de alto riesgo. (17).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Evaluar el uso del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y la respuesta al mismo en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. en los años 2016 a 2018.

3.2 Objetivos Específicos

- Evaluar la tolerabilidad del tratamiento neoadyuvante (necesidad de modificación de esquema, abandono de tratamiento, etc.)
- Evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante y los factores determinantes de estas respuestas.
- Determinar el porcentaje de pacientes que llegan a cirugía y se logra una resección completa (R0).

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio:

Estudio descriptivo longitudinal prospectivo, durante el periodo de 2016-2018.

4.2 Población y Sujeto a estudio

4.2.1 Población

Constituida por los pacientes con Cáncer Gástrico o unión esofagogástrica localmente avanzado.

4.2.2 Sujeto a estudio

Pacientes con cáncer gástrico estadios localmente avanzados o de unión esofagogastrica localmente avanzados que recibieron neoadyuvancia.

4.3 Muestra:

Se tomó como muestra del estudio, pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado tratados en el INCAN en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018.

4.4. Unidad de Análisis.

Se utilizó porcentaje y prueba de Fisher.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión:

4.5.1 Criterios de Inclusión:

- Cáncer Gástrico Localmente avanzado.
- Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que recibieron neoadyuvancia.
- Pacientes menores de 80 años con Karnofsky mayor de 70%.

4.5.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con cáncer Gástrico que fueron tratados fuera de la institución.
- Pacientes operados fuera de la institución.
- Estadios tempranos de Cáncer Gástrico.
- Cáncer gástrico metastásico.

4.6 Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Medición
Edad	Años vividos	20-90 años
Escala de Karnofsky	Grado de funcionalidad corporal	0 a 100 puntos
Síntomas	Molestias en el paciente asociadas al cáncer gástrico	Descriptiva acompañada de tiempo de evolución
Signos	Hallazgos al examen físico asociados al cáncer gástrico	A clasificar en masas palpables y su localización, ganglios palpables y su localización, ascitis y otros.
Datos de imagenología	Hallazgos descritos en tomografía, ultrasonido o RMN.	Tamaño del tumor (área de mayor grosor de la pared gástrica y/o volumen tumoral)
		Localización (región gástrica afectada)
		Presencia de Ascitis
		Adenopatías (ganglios o estructuras nodulares sospechosas mayores de 1 cm)
		Metástasis (afección de otros órganos)
Datos de endoscopia	Características del tumor	Tamaño del tumor
		Localización del tumor
		Clasificación de Bormann

		Clasificación de Lauren
Datos del informe de patología	Características del tumor	Tipo histológico
		Grado de diferenciación
Datos de laparotomía	Hallazgos descritos de la laparotomía	Carcinomatosis peritoneal
		Tamaño tumoral
		Compromiso Ganglionar
		Ascitis (cantidad en mililitros de líquido intraperitoneal)
		Invasión a órganos vecinos
		Metástasis (afección de otros órganos intra-abdominales)
Neoadyuvancia	Quimioterapia antes de realizar cirugía.	Quimioterapia c/21 días
		Toxicidad
Tomografía Axial computarizada	Criterios de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Criterios de Evolución de Respuesta en tumores sólidos)	Respuesta radiológica completa.
		Respuesta Parcial: $\geq 30\%$ de reducción
		Progresión: Más del 20% de aumento o aparición de nuevas lesiones.
		Enfermedad Estable: Entre respuesta parcial y progresión(<30% respuesta y < 20% de progresión)
Resección quirúrgica.	Laparotomía	R0 (sin enfermedad residual microscópica)
		R1 (con enfermedad residual microscópica)

		R2 (Enfermedad macroscópica en ausencia de metástasis a distancia)
--	--	--

4.7 Instrumentos para recolección de datos:

- 1) Boleta recolectora de datos.
- 2) Expediente médico de los pacientes con cáncer gástrico en estudio, incluyendo informes de laboratorio y estudios de imágenes, reportes de endoscopias, records operatorios.
- 3) Libro de registro de pacientes en sala de operaciones.

4.8 Procedimiento para la recolección de datos:

Se realizó el protocolo de investigación, el cual fue aprobado por el comité de docencia e investigación del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. Los casos fueron identificados a su ingreso a la unidad III (unidad encargada de tumores gastrointestinales). Todos los pacientes considerados con cáncer gástrico localmente avanzado fueron enviados a la unidad de quimioterapia en donde recibieron 4 o 6 ciclos de quimioterapia cada 21 días, luego de cumplir estos 4 ciclos, fueron evaluados en la unidad III para ver criterios RECIST por tomografía evaluar la reseabilidad y programar cirugía en caso de ser considerados reseables.

Posteriormente se revisaron los expedientes de los casos y se procedió a llenar los datos contenidos en la boleta recolectora. (Anexo 1)

4.9 Aspectos éticos

Este estudio no representó ningún tipo de riesgo para el paciente, ya que no hubo intervención adicional en el paciente, puesto que se trabajó únicamente con los datos contenidos en los expedientes clínicos.

Se mantuvo el anonimato de los pacientes estudiados en todo momento.

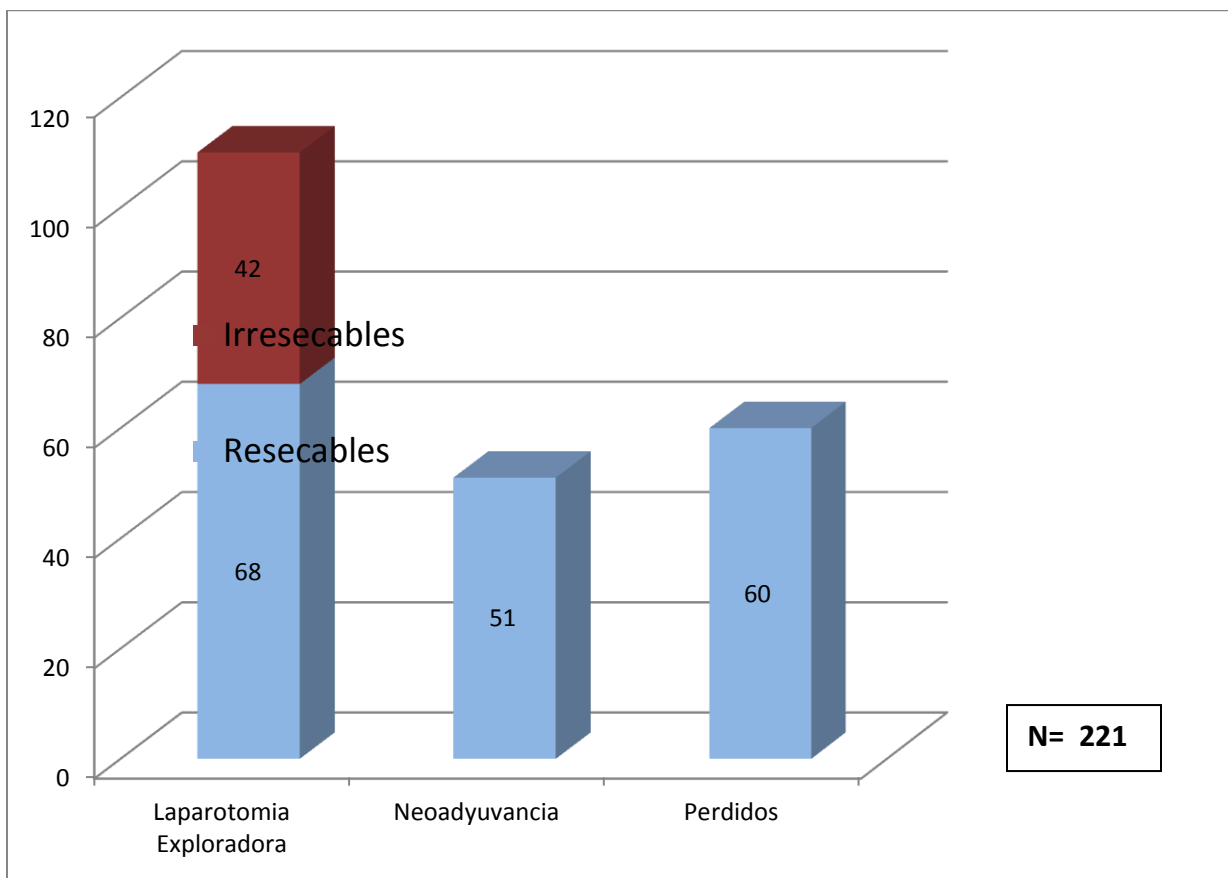
4.10 Procedimiento de análisis de datos

Se realizó un instrumento para la recolección de datos, el cual contiene información sobre datos del examen clínico, de análisis de laboratorio, de métodos diagnósticos de imagen usados como rayos X, USG y TAC, datos del informe de endoscopia, así como de la histología de la biopsia tomada y datos de la video laparoscopia. Luego se procedió a localizar cada uno de los casos de cáncer gástrico que son llevados a quimioterapia neoadyuvante y a cirugía con intención curativa. Se llenó la información pertinente sobre cada caso, según consta en el expediente médico y en el libro de registro de sala de operaciones del INCAN. Se realizó la tabulación respectiva luego se procedió al análisis e interpretación de los mismos el cual se presenta en las tablas de resultados.

V. RESULTADOS

Grafica 1.

Tratamiento inicial ofrecido de todos los casos de Ca Gástrico que se presentaron en 2016-2018



Fuente: Boleta de Recolección de datos

De los 110 que fueron a laparotomía exploradora 38.2% (42) fueron irresecables. De estos 42 irresecables, 12 (28.6%) fueron a QT Neo. El total de pacientes que fueron a QT NEO son $51 + 12 = 63$.

Tabla 1
Hallazgos y características de 63 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado
que recibieron Quimioterapia Neoadyuvante.
Tratados en el INCAN del 2016 al 2018

Variable	N.	%
Sexo		
Femenino	29	46
Masculino	34	54
Edad (Años)		
< 50	24	38
≥50	39	62
Karnofsky		
100%	6	9
90%	41	65
80%	9	14
70%	7	11
Región gástrica afectada		
Proximal	24	38
Distal	35	56
Linitis Plástica	4	6
Histología		
*Buen pronostico	36	57
*Mal pronostico	27	43

Fuente: Boleta de Recolección de datos

*Buen pronóstico (Adenocarcinoma tipo intestinal, bien diferenciado) *Mal pronóstico (Adenocarcinoma tipo difuso, Poco diferenciado)

Se encontró que un 54% son de sexo masculino, haciendo una relación hombre-mujer de 1.2 a 1. La gran mayoría de pacientes son mayores de 50 años (62%) con un Karnofsky mayor de 90 (74%) y que afectaban la región distal (56%).

Tabla 2

Esquemas de Quimioterapia Neoadyuvante en 63 Pacientes.

ESQUEMA	F	%
*5-Fu, Cisplatino, Docetaxel.	53	84
5-Fu. Adriblastina, Mitomicina C.	2	3
5-Fu, Leuvocorina, Oxaliplatino	2	3
Paclitaxel, Carboplatino	1	1
Otros.....	5	8
Total	63	100

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

*5-FU(5 fluorouracilo)

Cincuenta y cuatro pacientes (85%) recibieron esquemas basados en platino y taxanos.

Tabla 3

Neoadyuvancia en 63 pacientes con Cáncer Gástrico que completaron al menos 4 ciclos de Quimioterapia.

	F	%
Si	36	58
No	27	42
Total	63	100

Fuente: Boleta de Recolección de datos

Solo 36 (58%) completaron el tratamiento neoadyuvante. Las causas de tratamientos incompletos se pueden ver en la Tabla 4. Los 36 pacientes que completaron 4 ciclos recibieron esquemas basados en taxanos y platinos. Los pacientes que recibieron otros esquemas no completaron 4 ciclos.

Tabla 4
Causa de falta de adherencia a tratamiento Neoadyuvante en
27 pacientes con Cáncer Gástrico.

Causa de Falta de Adherencia a Tratamiento	F	%
Toxicidad	12	19%
Falta de Recursos Económicos	8	12%
Progresión Clínica	2	3%
No se Describe	4	6%
Fallecido	1	1%
Total	27	42%

N= 63

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Los efectos adversos de los esquemas utilizados son significativos. Doce de los 63 pacientes (19%) abandonaron tratamiento por toxicidad, principalmente relacionada a los efectos hematológicos de los taxanos (TABLA 5). Como sucede frecuentemente en nuestra institución, la falta de recursos económicos es una causa importante de abandono de tratamiento (12%).

TABLA 5
Tipos de Toxicidad de los Pacientes
Con falta de adherencia a tratamiento.

TOXICIDAD	F	%
LEUCOPENIA	8	29
ANEMIA	2	7
MUCOSITIS	1	3
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	1	3
TOTAL	12/27	44

Fuente: Boleta de Recolección de datos

TABLA 6

Respuesta por Imágenes*(TAC) según *RECIST de 36 pacientes que cumplieron 4 ciclos de Qt Neoadyuvante.

RESPUESTA RECIST	F	%
PARCIAL	14	22
ESTABLE	8	13
PROGRESION	14	22
TOTAL	36/63	57

Fuente: Boleta de Recolección de datos

*TAC(tomografía axial computarizada) RECIST(Response Evaluation Criteria in solid Tumors. Criterios de Evolución de Respuesta en tumores sólidos)

No se obtuvo ninguna respuesta radiológica completa (veintidós pacientes tuvieron respuesta parcial o estable (35%) según criterios de RECIST). Estos pacientes fueron llevados a sala de operaciones, mientras que los que progresaron (14 pacientes, 22%) fueron referidos a cuidados paliativos.

TABLA 7
Tipos de Tratamiento quirúrgico en 22 pacientes que por criterios de RECIST tenían indicación de *LPE

TIPOS DE TRATAMIENTO QUIRURGICO	F	%
GASTRECTOMIA SUBTOTAL	10	27
GASTRECTOMIA TOTAL	2	5
GASTRO-YEYUNOANASTOMOSIS	3	8
YEYUNOSTOMIA	5	13
*LPE(AVC)	2	5
TOTAL	22/36	61

Fuente: Boleta de Recolección de datos

*LPE(Laparotomía exploradora) AVC(Abrir Ver y Cerrar).

De los 36 pacientes que recibieron al menos 4 ciclos de neoadyuvancia, se consiguió una resección R0 en 8 pacientes (22%). Un paciente fue R1 (2%) y 3 pacientes quedaron con residual macroscópico R2 (8%). Al resto, sólo se les efectuó un procedimiento derivativo o se cerró sin ningún procedimiento.

TABLA 8
FACTORES QUE INFLUYERON EN LA RESPUESTA PARA LOGRAR UNA RESECCIÓN ONCOLOGICA ACEPTABLE (R0) EN 36 PACIENTES QUE FINALIZARON NEOADYUVANCIA

	N	Pacientes R0	%	p
Localizacion				
Proximal (*Union EG, Fondo, Cuerpo)	10	1	10	0.3968
Distal (Antro, Píloro)	26	7	27	
Edad (Años)				
< 50	12	2	16	0.691
>50	24	6	25	
Histología				
Buen pronostico	29	7	24	0.653
Mal pronostico	7	1	14	
RESPUESTA SEGÚN *RECIST.				
Parcial	14	6	43	0.6494
Estable	8	2	25	

Fuente: Boleta de Recolección de datos

*Union EG(Union Esofagogastrica) RECIST(Response Evaluation Criteria in solid Tumors-Criterios de Evolución de Respuesta en tumores sólidos)

Aunque no se demostró una diferencia estadísticamente significativa, los factores que influyeron en lograr una respuesta aceptable para lograr una resección quirúrgica (R0) fueron: localización distal, edad mayor de 50 años, histología de buen pronóstico, respuesta parcial observada en TAC. Consideramos el tamaño de la muestra no permitió que las diferencias logaran significancia estadística.

TABLA 9
Seguimiento de 22 pacientes al Finalizar Estudio a 12 meses post
tratamiento quirurgico.

	Vivos*			Fallecidos o No contestaron			
	R0	R1	R2	.R0	R1	R2	
Operados con Resección.	3	1	0	5	0	3	12
Operados No Resecables.	-	-	-	10			10
Total.							22

***vivos 12 meses de seguimiento.**

Los pacientes que se les opero con resección 4 pacientes seguían vivos a los 12 meses de seguimiento, representando el 11% de los pacientes que recibieron 4 ciclos de quimioterapia y completaron Neoadyuvancia significando el 18% de los pacientes llevados a sala de operaciones.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El cáncer gástrico es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. En Guatemala es la segunda causa de cáncer(1). La posibilidad de sobrevivir a la enfermedad está directamente relacionada al estadio, así en los casos de cáncer temprano, la sobrevida luego de tratamiento quirúrgico o inclusive endoscópico está por encima del 90%. Sin embargo, en el contexto del cáncer gástrico avanzado la técnica quirúrgica es la que ha mostrado los mejores resultados, siempre y cuando se logre el concepto de cirugía con intención curativa a través de una resección tipo R0, es decir, donde no se deje enfermedad residual macro ni microscópica. Sin embargo, aún con una buena cirugía el pronóstico de muchos pacientes con estadio clínico III y IV no sobrepasa 15 a 20% a 5 años (24).

Los pacientes que consultaron durante el estudio y que presentaban cáncer gástrico 221 de los cuales el sexo masculino represento un 54%, haciendo una relación de 1.2 a 1 en relación hombre: mujer, representado en la tabla 1, sin embargo según GLOBOCAN del 2018 la relación a nivel mundial es de 2.2 a 1 hombre: mujer y esto podría corresponder a que el país cuenta con otras instituciones que se encargan de brindar atención hacia los casos.

Desafortunadamente, el cáncer gástrico se sigue presentando en etapas avanzadas en nuestra institución. De (221pacientes) que consultaron en el INCAN, 51 se consideraron irresecables de entrada; y otros 42 resultaron irresecables en sala de operaciones (O sea 93/221 (42%) debutan en etapa avanzada (Irresecable). Y de los 68 que fueron resecables, se logró una resección R0 en 64%. Sesenta casos adicionales se perdieron sin recibir ningún tratamiento. Aunque no se sabe exactamente, podemos asumir que un buen número de estos casos también se encontraban en etapas ya muy avanzadas donde no había mucho que ofrecerles.

Estos datos se comparan con el estudio de Mazariegos, realizado en el 2012 en el INCAN donde el 47% de los pacientes con cáncer gástrico fueron irresecables (4). Sólo en países orientales como Corea y Japón las tasas de detección de cáncer temprano se encuentra por encima del 35 y 50% respectivamente. Sin embargo, en occidente ocurre todo lo

contrario porque la norma sigue siendo detectar la enfermedad en estadios avanzados, lo que disminuye la efectividad del tratamiento (24).

En nuestra muestra de 63 casos enviados a quimioterapia neoadyuvante, llama la atención que hasta un 38% son menores de 50 años, sugiriendo mayor agresividad de estos tumores en edades tempranas como se ha mencionado en otros estudios(25). A pesar de la transición descrita en otros países, hacia localizaciones más proximales de los cánceres de estómago, en Guatemala, sigue siendo la región antro-pilórica la más común, que sabemos se asocia más a infección por *H. pylori*.

La mayoría de estudios sobre quimioterapia neoadyuvante han utilizado esquemas basados en 5-FU y platino y/o Leucovorina. El esquema más utilizado en nuestra institución fue en base a 5FU, platino y Docetaxel. El agregar taxanos(FLOT) al tratamiento ha demostrado una frecuencia superior de extirpación R0(85% frente al 78% ECF/ECX)(19). Esta ha sido la razón de intentar su uso en neoadyuvancia con nuestros pacientes. Desafortunadamente, estos esquemas también se acompañan de toxicidad considerable (principalmente hematológica), razón por la cual un 19% de los pacientes abandonaron su tratamiento. El factor económico sigue siendo una causa de abandono de tratamiento (12% de los abandonos de nuestro estudio).

El objetivo principal de la neoadyuvancia en cáncer gástrico, no es solo hacer resecable lo irresecable, sino últimamente lograr una resección R0, que es el principal factor pronóstico de supervivencia. La respuesta medible por RECIST en donde los pacientes que se mantuvieron en respuesta parcial presento un 22% R0 y la enfermedad estable fue el 13% con R0. El 50% de los pacientes que responden (respuesta parcial por RECIST) logran R0 con esquemas basados en platinos y taxanos. Según los estudios realizados en pacientes jóvenes en Colombia en el año 2010 otros factores que influyen en mejor tasas de R0 son localización distal, edad mayor de 50 años, histología de buen pronóstico y una respuesta objetiva observada en tomografía.

Nuestro estudio demuestra que la neoadyuvancia es factible en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, completando 4 ciclos hasta en un 58% de los pacientes, sin embargo con toxicidad considerable. En los estudios FLOT demuestra que casi el 60% de los pacientes estudiados presento alguna toxicidad hematológica.

En comparación con el estudio europeo Trial 40954 del 2010 en donde se logró R0 en un 84% nuestro estudio es la tercera parte de estos resultados (36%) esto se puede deber a que este y los estudios MAGIC, FNCLCC and FFFCD R0 (84%) FLOT (85%) son estudios en donde los pacientes se presentaban en estadio localmente avanzado pero resecables. siendo un sesgo relevante que pueda afectar la interpretación de los resultados. En el estudio de FLOT se logra una respuesta patológica completa del 16% en este estudio no se logra ningún paciente con esa respuesta haciendo hincapié el estadio de los mismos.

Después de 1 año de finalizado el estudio solo 4 pacientes seguían vivos, representado un 11% de los 36 que completaron al menos 4 ciclos de quimioterapia Neoadyuvante, pero estos se encontraban entre los pacientes que se les realizó algún tipo de resección siendo así el 33%. Los estudios de ECF/X y FLOT lograron similar supervivencia, pero a 3 años siendo este de 48 a 57%.

A pesar de estos valiosos resultados por el tamaño de la muestra no demostró una diferencia estadísticamente significativa, deberá de definirse otros estudios en pacientes totalmente resecables y así poder definirse el impacto de los esquemas en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

6.1 CONCLUSIONES

1. La quimioterapia neoadyuvante basada en platinos y taxanos es bien tolerada por la mayoría de pacientes (58%) y se acompaña de toxicidad importante, que significó el abandono de tratamiento en casi un 19% de los pacientes
2. El 22% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia se logró una resección tipo R0 (resección completa), representando también el 36% de los pacientes llevados a sala de operaciones.
3. La respuesta global a la neoadyuvancia (parcial o estable por RECIST) para los que completan 4 ciclos de tratamiento es del 35%, sin embargo esta respuesta no necesariamente se traduce en una resección R0 que es el objetivo final de la quimioterapia neoadyuvante.
4. Se debe de tomar en cuenta los demás factores asociados a un resultado R0, demostrados en este estudio para tomar la decisión de a que pacientes llevar a laparotomía exploradora con intención de lograr una resección completa R0.
5. Éxito de R0:
 - a. Tumor distal (27%) vrs proximal (10%)
 - b. Edad mayor de 50 años (25%) vrs menor de 50 años (16%)
 - c. Histología de buen pronóstico (24%) vrs Histología de Mal Pronostico (14%).
 - d. Respuesta objetiva por Tomografía (43%) vs Respuesta estable (25%)
(Considerando el tamaño de la muestra no permitió que las diferencias logaran significancia estadística).

6.2 RECOMENDACIONES

1. Incluir dentro del protocolo de manejo de cáncer gástrico la opción de recibir tx neoadyuvante(cisplatino, 5 Fu, docetaxel) incluso en pacientes resecables.
2. Tener una comunicación estrecha con los oncólogos médicos para el manejo de las toxicidades de los esquemas basados en platinos y taxanos.
3. Tomar en cuenta los factores asociados con mejores tasa de resección R0 a la hora de tomar decisiones quirúrgicas.
4. Mantener un estándar de informe tomográfico para poder estandarizar basados en RECIST para someter a un paciente a neoadyuvancia.
5. Difundir estos resultados a otras instituciones que manejan pacientes con cáncer realizando un protocolo a nivel nacional para que los pacientes que no tienen el acceso hacia los medicamentos que son utilizados en quimioterapia, sean recibidos en instituciones del ministerio de salud.
6. Los hallazgos en este estudio son motivo para poder realizar estudios de investigación más específicos sobre algunas variables como supervivencia y periodo libre de enfermedad

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on cancer (IARC) [en línea], Organización Mundial de la Salud (OMS); GLOBOCAN 2018. [citado 12 de Julio 2018]. Disponible en <Http://globocan.iarc.fc/factsheet.asp>.
2. Registro de Estadística del INCAN Guatemala 2015. [en línea]. INCAN 2015. [citado 20 agosto 2018]. 2da edición. 1-22. Disponible en www.ligacancerguate.org/boletindigital.
3. Gastric Cancer. En: De Vita, Hellman & Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition USA: wolters Kluwer heath; 2011, pp. 1044 - 1075
4. Orlando Antonio Mazariegos López. Factores asociados a la resecabilidad del cáncer gástrico. Estudio efectuado en pacientes con Cáncer Gástrico que consultaron en el INCAN 2011 – 2012[tesis de maestría] Guatemala. Universidad de San Carlos, Facultad de ciencias Médicas. Marzo 2015
5. Rodríguez FZ, Pina PI. et al. Factores Pronósticos Relacionados con el Cáncer Gástrico. Rev Cubana de Cirugía [en línea] 2011;50(3):263-87. Disponible en [new.medigraphic.com/cgi-bin/búsqueda.cgi]
6. Gómez A, Granados M. Manual de Oncología. Procedimientos Medico Quirúrgicos. 5ta edición, Instituto Nacional de Cancerología, México: McGraw-Hill Interamericana; 2013. Pp 528-568.
7. American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springe [en línea] r; 2017:203. [<https://www.cancer.org>]
8. Garcia C. Update in Diagnosis and treatment of gastric Cancer. Rev Med Clin Condes [en línea] 2013 [citado 12 febrero 2018]; 24(4): 627-636. Disponible en: www.clinicalascondes.cl.

9. Oda I, Gotoda T, sasako M, sano T, Katai H, Fukagawa T, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *British Journal of Surgery* [en línea] 2008, [citado 22 marzo 2017] 95(12): 1495-1500. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov
10. Takeshi S, Mitsuru S, Seiichiro Y, Atsushi N, kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. Japan Clinical Oncology Group study 9501. *Journal of Clinical Oncology* [en línea] 2004, [citado 1 abril 2017] 22(14): 2767-2773. Disponible en: www.ascopubs.org
11. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine* [en línea] 2008 [citado 2 junio 2017] 359(5): 453-462. Disponible en: www.nejm.org
12. Van Hagen P, Hulshof J, Van Lanschot B, Steyerberg E W, et al. For the CROSS Group. Preoperative Chemo radiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of medicine* [en línea] 2012 [citado 2 junio 2017] 366 ; 2074-2084. Disponible en: www.nejm.org.
13. Cunningham D, Allum W, Sternning S, Thompson J, Chir M, et al. for the MAGIC Trial. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine* [en línea] 2006 [citado 3 julio 2017] 355:11-20. Disponible en: www.nejm.org.
14. Wei Li, Jing Q, Yi-hong S, Liu T. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* [en línea] 2010 [citado 4 julio 2018] 16(44): 5621-5628. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov.
15. Ozmen M, Baris z, Ozalp N, Ziraman I, Hengirmen S, Sahin B. Staging Laparoscopy for Gastric Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [en línea] 2003 [citado 15 enero 2018]13: 241-244. Disponible en: www.insights.ovid.com

16. Villalobos G. Cáncer Gástrico, Rev Med Cos Cen [en línea]. [citado 20 agosto 2018]. 2008. 65 (503). Disponible en: new.medigraphic.com/cgi-bin/busqueda.cgi.
17. Ajani JA, barthel JS, Bekaii-saab T, Bentrem DJ, Damico TA, Das P, et al. Gastric Cancer. J Natl Compr Canc Netw [en línea] 2010 [citado 20 agosto 2018] 8:378-409. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov
18. Boige V, Pignon J, Sanint Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O. et al. Final Results of a Randomized Trial Comparing Preoperative 5-Fluorouracil/Cisplatin to Surgery Alone in Adenocarcinoma of Stomach and Lower Esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07- FFCD 9703 Trial. Journal Of Clinical Oncology [en línea] 2007 [citado 25 agosto 2018] 25:4510. Disponible en: www.ascopubs.org
19. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative Chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and fluorouracil/leucovorin(FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine(ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction(GEJ) adenocarcinoma(FLOT 4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. J Clin Oncol [en línea] 2017 [citado 12 agosto 2018] 35: 4004. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov.
20. Yoon-koo kang, Cho H. Perioperative FLOT: New standar for gastric cancer? Rev. THE LANCET, [en línea] 2019.[citado 2 mayo 2019] Volumen 393. Pag 1914-1916. Disponible en www.thelancet.com
21. Zhaolun cai, Yin Y, Zhao Z, Xin C, Yin Y, Shen C, et al. Comparative Efectiveness of Neoadjuvant Treatments for Resectable Gastroesophageal Cancer: A network Meta-analysis. Rev. Frontiers in Pharmacology [en línea] 2018[citado 1 septiembre de 2018] 9:872 Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov.
22. Ajani JA, Damico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. [en línea] 2016 [citado 3 enero de 2017] 14, 1286–1312. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov

23. Norman G, Soarez M, Peura P, Rice S, Suh D, Wright K, Et al. Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. Rev. Health Technology Assessment [en línea] 2010 [citado 4 mayo de 2017] vol, 14 Suppl. 2. Disponible en: www.journalslibrary.nihr.ac.uk.com
24. Portanovar R, Orrego J. Palomino P. Respuesta histológica completa a la neoadyuvancia en cáncer gástrico avanzado,. Rev. Chilena de Cirugía. [en línea] 2013 [citado 6 junio de 2017] Vol 65 - Nº 3, 249-254. Disponible en: www.scielo.conicyt.cl.com
25. Martin G, Otero W, Caminos J. Cancer gástrico en pacientes jóvenes en Colombia. Rev. Col Gastroenterol [en línea] 2012 [citado 6 junio de 2017] 27.3 166-172. Disponible en: www.scielo.org.com

VIII. ANEXOS

Boleta de Recolección de Datos Neoadyuvancia en Cáncer Gástrico.

Número de Historia Clínica: _____

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ años

Sexo: _____ Residencia Actual: _____

Endoscopia Previa a este evento: _____

Endoscopia Actual: _____ Fecha: _____

Localización del tumor:

1 = Unión esófago-gástrica _____

2 = Cardias _____

3 = curvatura menor _____

4 = Curvatura mayor _____

5 = Antro o píloro _____

Rayos X de Tórax: 1 = Normal 2 = Metástasis 3 = No se hizo

Tomografía: Tamaño _____ Localización _____

Afectación a órganos adyacentes: _____ Metástasis: _____

Tratamiento

Quimioterapia neoadyuvante:

¿La recibió? _____

Esquema _____

Número de ciclos _____
Fecha última aplicación _____
Respuesta clínica _____
Toxicidad: _____
Razón de no recibir / finalizar tratamiento _____

Radioterapia Neoadyuvante:

¿Se indicó? _____ ¿La recibió? _____ Fecha última dosis _____
Dosis _____ ¿Completó el tratamiento? _____
Razón de no recibir / finalizar tratamiento _____

Cirugía:

Fecha _____ Laparoscopia diagnóstica previa _____ Resecabilidad _____
Cirugía efectuada _____

Resultado

1 = R0 (sin residual) _____
2 = R1 (residual microscópico) _____
3 = R2 (residual macroscópico) _____

Adyuvancia Quimioterapia: _____

Radioterapia adyuvante: _____

Patología:

Fecha _____

Tipo histológico _____

Grado Diferenciación _____

Permeación linfovascular _____

Invasión

1 = T1 _____

2 = T2 _____

3 = T3 _____

4 = T4 _____

5 = No reportada _____

Número total de ganglios reportados _____

Número de ganglios positivos _____ Estadio: _____

Etapla clínica _____

Fecha de Último contacto: _____

Estado

1 = Vivo sin enfermedad _____

2 = Vivo con enfermedad _____

3 = Muerto por enfermedad _____

4 = Muerto por otra causa _____

5 = Muerto por causas desconocidas _____

6 = Perdido en seguimiento _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “NEOADYUVANCIA EN CANCER GASTRICO” para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.