

Aplicación de la linfadenectomía estándar en el adenocarcinoma gástrico

Application of the standard lymphadenectomy in gastric adenocarcinoma

**Roberto Eduardo Aguirre Fernández,^I Gerardo de la LLera Domínguez,^{II}
María Peñón Guerra,^{III} Álvaro Álvarez Pérez^{IV}**

^I Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Cuba.

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor de Mérito. Profesor Titular y Consultante. Hospital Universitario "Calixto García Iñiguez". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Asistente. Hospital Universitario "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Cuba.

^{IV} Especialista de II Grado en Cirugía General. Asistente. Hospital Universitario "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: informar los resultados de la aplicación de la linfadenectomía estándar en el adenocarcinoma gástrico en el Hospital Clínicoquirúrgico Universitario "Celia Sánchez Manduley", de Manzanillo, Granma.

Métodos: se analizó la supervivencia postoperatoria para 5 años de 132 pacientes operados por adenocarcinoma gástrico, a los cuales se les realizó linfadenectomía de los 2 primeros niveles ganglionares. Se determinaron los resultados de parámetros epidemiológicos y se definió la supervivencia por el método de Kaplan-Mier.

Resultados: las infecciones respiratorias, la anemia y la sepsis de la herida fueron las complicaciones más frecuentes, pero la oclusión intestinal mecánica tuvo significación con la mortalidad. La supervivencia fue superior a todos los reportes obtenidos en Cuba y mejor que algunos internacionales.

Conclusiones: el empleo de la linfadenectomía estándar en el adenocarcinoma gástrico constituye un elemento esencial para establecer y mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Palabras clave: neoplasia gástrica, cirugía, pronóstico, complicaciones, clasificación.

ABSTRACT

Objective: to report the results of the application of the standard lymphadenectomy in cases of gastric adenocarcinoma admitted in the "Celia Sánchez Manduley" Clinical Surgical University Hospital of Manzanillo, Granma province.

Methods: the 5-years postoperative survival of 132 patients operated on due to gastric adenocarcinoma that underwent lymphadenectomy of the two first ganglionic levels. The results of the epidemiological parameters were determined and the survival by Kaplan-Meier method was defined.

Results: the respiratory infections, anemia and wound sepsis were the more frequent complications, but the mechanical intestinal occlusion had a significance related to mortality. Survival was higher to all reports obtained in Cuba and better than some internationals.

Conclusions: the use of standard lymphadenectomy in cases of gastric adenocarcinoma is an essential element to establish and to improve the prognosis in these patients.

Key words: gastric neoplasm, surgery, prognosis, complications, classification.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas constituyen la segunda causa de muerte en el mundo,¹ y el cáncer gástrico se encuentra en el octavo lugar en Cuba, según el último Registro Nacional de Cáncer de Cuba.² El hecho de tener Japón una alta incidencia del carcinoma gástrico,³ promovió un extenso estudio, que incluyó la anatomía aplicada, la histología e histopatología, la epidemiología, los medios diagnósticos, la oncología, la gastroenterología y la cirugía. De esos estudios aparece, el concepto del drenaje linfático progresivo y por regiones, y se establecieron perfectamente estaciones ganglionares para cada región, lo que, unido a los conceptos oncológicos en relación con la linfadenectomía, dieron paso a la creación de una técnica quirúrgica muy bien fundamentada por la Sociedad Japonesa para la Investigación del Cáncer Gástrico (SJICG),⁴ paradigma mundial en el establecimiento de normas y patrones de conducta para esta enfermedad.

La observación de que los linfáticos participaban en la diseminación de células malignas hacia la circulación, originó el concepto de que la extirpación quirúrgica de las metástasis en los linfáticos provocaría la cura. La situación actual del cáncer gástrico revela una disminución de su incidencia, sin embargo sigue entre las 10 primeras localizaciones, y la esperanza de vida de los pacientes, en la mayoría de los países, no es superior al 20 % al transcurrir 5 años.⁵ En Cuba las estadísticas arrojan una pobre supervivencia,^{6,7} por no realizarse una cirugía estandarizada (D2), o acudir los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad. Desde 1990 se protocolizó en nuestro centro una investigación para evaluar los resultados de la implantación de las reglas de la SJICG en nuestra institución. Consecuentemente, el

propósito de este trabajo es informar los resultados de la aplicación de la linfadenectomía estándar en el adenocarcinoma gástrico.

MÉTODOS

El diseño metodológico se estableció realizando un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, con fases analíticas (cohorte de supervivencia) de todos los pacientes operados de cáncer gástrico (n= 132) en el período de septiembre de 1990 a diciembre de 2008, en el Hospital Provincial Universitario Clínicoquirúrgico "Celia Sánchez Manduley", en Manzanillo, Granma, a los cuales se les aplicaron las reglas de la SJICG,³ previo consentimiento informado, por lo que todos los pacientes incluidos tenían realizada linfadenectomía del primer y segundo nivel ganglionar, y contaban con más de 15 ganglios resecados. Se excluyeron 13 pacientes a los que no se les aplicaron las reglas japonesas.

Se estableció un equipo multidisciplinario para la valoración del posoperatorio con una consulta mensual para el seguimiento de los pacientes operados, que incluía, a un cirujano, un clínico, un gastroenterólogo y un radiólogo, y a partir de 1999, un oncólogo. A todos se les aplicó el mismo régimen de tratamiento pre y posoperatorio (preparación gástrica y del colon), así como el uso de antibióticos profilácticos (cefalosporinas de primera generación). Se evitó, en lo posible, la utilización de transfusiones, no se utilizó quimioterapia neoadyuvante ni radioterapia. Se administró como quimioterapia posoperatoria el 5-fluoracilo a dosis de 500 mg/m² de superficie corporal durante 4 días alternos cada 28 días, realizando 6 ciclos, excepto ante reacciones adversas que no aconsejaran seguir su uso, lo cual sucedió en 2 pacientes. El tratamiento quirúrgico se realizó a través de resecciones estándares con conservación (siempre que se pudo) del bazo y de la cola del páncreas.^{8,9}

La recolección de los datos se realizó a través de fuentes primarias: la observación, el interrogatorio y el examen físico. Se tomó el resultado de los estudios histopatológicos y quirúrgicos realizados, cuyos datos fueron posteriormente introducidos en una microcomputadora personal Pentium IV, con el sistema Windows XP y el paquete estadístico SPSS versión 10,0. Se utilizó el sistema estadístico descrito por Kaplan-Meier para determinar la supervivencia que lograrían alcanzar en 5 años.

RESULTADOS

Nuestra población constó de 132 pacientes que fueron operados siguiendo las reglas japonesas (RSJICG). La caracterización de nuestros pacientes (tabla 1) muestra un predominio de pacientes por encima de 60 años, y del sexo masculino. El mayor número de casos fue del municipio Manzanillo, aunque, según la tasa por 100 mil habitantes, Bartolomé Masó fue el que prevaleció. Existió un predominio marcado de la localización en antro y píloro de nuestros pacientes, y en relación con la penetración en la pared, predominaron los pacientes con enfermedad localmente avanzada (T2 y T3). La clasificación histológica de Lauren de tipo intestinal predominó más de 3 veces sobre el difuso, y la mayor parte de los tumores se encontraban entre 1 y 5 cm. Se les realizó cirugía con fines curativos a 103 pacientes, y predominaron los tumores bien diferenciados (G1), infiltrantes difusos (Borrmann IV), y cuando tomaron la serosa, la mayor parte se operaron

con ella expuesta (SE). Nuestros pacientes tenían, en su mayor parte, entre 7 y 15 metástasis ganglionares.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con adenocarcinoma gástrico

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad | (35-82 años) Media: 65,03 años |
| Sexo | 5/1 proporción a favor del masculino. |
| Procedencia municipal | Mayor número de casos de Manzanillo (29) |
| Localización tumoral | Distal: 91 Cuerpo: 22 Proximal: 19 |
| Penetración en la pared | Carcinoma in situ (Tis)/T1:12 T2:37 T3:57 T4:8 |
| Clasificación de Lauren | Intestinal: 93 Difuso: 27 Indeterminado: 12 |
| Tamaño del tumor | Menor de 1 cm: 9 Entre 1 y 5 cm: 81 Mayor de 5 cm: 43 |
| Tipo de cirugía realizada | Curativa: 103 Paliativa: 29 |
| Grado de diferenciación celular | G1: 53 G2: 45 G3: 16 G4: 18 |
| Borrmann | I: 12 II: 38 III: 37 IV: 35 V: 11 |
| Invasión serosa | Subserosa (SS): 26 Serosa expuesta (SE): 45 Serosa infiltrada y expuesta (SI/SEI): 12 |
| Metástasis ganglionar | N0: 24 N1: 43 N2: 65 |

Fuente: base de datos.

Las principales complicaciones en el posoperatorio (tabla 2) lo constituyeron las infecciones respiratorias, la anemia y las complicaciones relacionadas con la herida. Las complicaciones intraabdominales no fueron frecuentes, y se encontraron en pocos casos dehiscencias de sutura, hemorragia y oclusión intestinal, teniendo esta última significación estadística con la supervivencia. La estimación del producto límite de Kaplan-Mier (Fig.) mostró una supervivencia actual de 55,30 % a los 5 años, superior a los resultados publicados anteriormente en nuestro país.

Tabla 2. Morbilidad y supervivencia en el adenocarcinoma gástrico

| Variables | Frecuencia absoluta | B | Error estándar | Grado de libertad (GL) | Significación estadística (sig) | R |
|-------------------------------------------|---------------------|----------|----------------|------------------------|---------------------------------|--------|
| Morbilidad | - | - | - | 8 | ,0806 | ,0000 |
| Anemia | 12 | ,9663 | 76,9440 | 1 | ,9796 | ,0000 |
| Infecciones respiratorias | 10 | 1,2378 | 43,9693 | 1 | ,9775 | ,0000 |
| Complicaciones relacionadas con la herida | 9 | 1,0807 | 38,4711 | 1 | ,9776 | ,0000 |
| Dehiscencias | 6 | 3,4404 | 61,5556 | 1 | ,9554 | ,0000 |
| Hemorragia | 3 | 1,8858 | 51,2957 | 1 | ,9707 | ,0000 |
| Tromboembolismo pulmonar (TEP) | 3 | -12,4525 | 307,7617 | 1 | ,9677 | ,0000 |
| Oclusión intestinal | 3 | -1,8728 | ,9306 | 1 | ,0442 | -,0684 |
| Dumping | 2 | 3,0729 | 102,5886 | 1 | ,9761 | ,0000 |

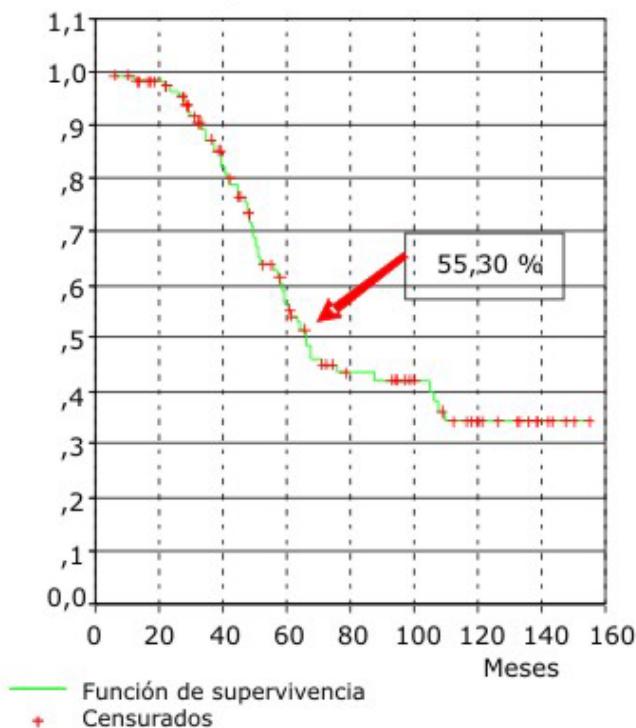
2 LL: 426,020 Log rank: ,0233

| Variable | Prueba de Wald | GL | Sig | R | Exp (B) | Bajo | Alto |
|------------|----------------|----|-------|-------|---------|-------|--------|
| Morbilidad | 0,5703 | 1 | ,4502 | ,0000 | 1,0330 | ,9496 | 1,1237 |

Fuente: base de datos.

Supervivencia acumulativa en el adenocarcinoma gástrico

Función de supervivencia

**Fig.** Estimación de supervivencia según el producto límite de Kaplan-Meier en el carcinoma gástrico, 1990-2008. Hospital Universitario "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Granma.

DISCUSIÓN

A medida que aumenta la edad, existe mayor probabilidad de tener cáncer gástrico, por cuanto los factores predisponentes¹⁰ (genéticos y ambientales), y los iniciadores (infección por Helicobacter pylori,¹¹ hábito de fumar,¹² factores dietéticos¹³ y cirugía gástrica previa¹⁴) pueden llegar a propiciar la transformación en célula neoplásica, teniendo presente que el sistema inmunológico (células T y sus citoquinas) pierde capacidad para enfrentar a células malignas.¹⁵ El sexo masculino predominó más que en otros estudios realizados anteriormente,¹⁶ posiblemente por existir en nuestros pacientes masculinos mayor cantidad de lesiones predisponentes, ingerir alimentos con mayor cantidad de sal y tal vez estar mayormente infectados por Helicobacter pylori. Aunque Manzanillo fue el municipio de mayor frecuencia, no constituyó significación en el estudio al realizar el análisis univariado utilizando regresión de Cox de la procedencia, lo que habla de características epidemiológicas similares en la población del sur de la provincia Granma. Los tumores mantuvieron su orientación hacia la parte distal gástrica, en contraposición a últimas publicaciones que resaltan una tendencia a ubicaciones proximales.¹⁷

La existencia de obesidad, el incremento del índice de masa corporal, el reflujo gastroesofágico y el hábito de fumar, han sido considerados como factores que predisponen a su localización proximal, tal vez provocando una mayor permanencia y actividad del Helicobacter pylori en esa región.¹⁸ Nuestros pacientes no presentaron esas características, lo cual pudieran ser las causas de su predominio distal. La mayor parte de nuestros pacientes se diagnosticaron con la enfermedad localmente avanzada (T2 y T3), debido a no lograrse el diagnóstico en etapas iniciales, lo que impide obtener los resultados en otros países, donde, por su incidencia alta, existen programas de detección temprana, como es el caso de Japón y Corea del Sur. Nuestra investigación arrojó una mayor incidencia de la forma intestinal (se observan en áreas endémicas y predominan en el hombre, menos agresiva que la difusa, tiene predominio de localización distal y en lesiones precancerosas, sobre todo inflamatorias, por lo que se supone, el Helicobacter pylori juega un papel importante),¹⁸ lo que incide favorablemente en la supervivencia de estos pacientes. En muy pocas ocasiones el tumor fue menor de 1 cm. A medida que aumenta el tamaño, existe mayor posibilidad de desprenderse células que provoquen metástasis.¹⁹

Se constató un predominio de tumores de tamaño intermedio, los que, si bien permiten progresión generalmente limitada, mantienen a los pacientes con una enfermedad localmente avanzada capaz de poder realizar en ellos el tratamiento quirúrgico con intención curativa. El grado de diferenciación celular constituye un elemento en el cual se tiene en cuenta de manera comparativa la distorsión celular en relación con la célula no alterada.^{20,21} De esta manera, las células malignas que más se parecen a las normales (bien diferenciadas) deben tener el mejor pronóstico, y el grupo celular que tenga una apariencia totalmente diferente a la célula normal (indiferenciado), el peor. De esta manera, la agresividad de las células malignas en nuestros pacientes no fue intensa, lo que también fue un factor favorecedor en el pronóstico. Desde hace casi 80 años se conoce la clasificación macroscópica de Borrmann, que mantiene vigencia para establecer pronóstico en el cáncer gástrico.¹⁸ Los tumores polipoides o de forma fungoide (tipo I) son de mejor pronóstico, y los infiltrantes difusos (tipo IV) y los inclasificables (tipo V) poseen las más bajas tasas de supervivencia. El hecho de que 70 de nuestros pacientes se encontraron con grados de Borrmann entre I y III, constituyó un elemento importante para observar un pronóstico más favorable, debido a tener tumores

localizados, y no de forma difusa, que permitió resecciones con mayor margen de seguridad.

La invasión serosa define la posibilidad de favorecer metástasis por contigüidad, y a través de la descamación por vía transcelómica originar metástasis peritoneal,²¹ en el fondo de saco de Douglas, o insertarse en el ovario (tumor de Krukenberg), lo cual se observó macroscópicamente en 45 de nuestros pacientes, que puede ser definida a través de una videolaparoscopia, con lavado peritoneal, previa al acto quirúrgico. La metástasis ganglionar define una de las vías más importante de propagación de esta enfermedad, por cuanto son células que se han desprendido y migrado a través del sistema linfático. A mayor número de ganglios afectados, mayor será la posibilidad de alcanzar la circulación general y originar metástasis a distancia, lo que implicaría un pronóstico malo.²¹ En nuestro estudio pocos pacientes estaban libres de metástasis ganglionar, lo que es reflejo de realizar pocos diagnósticos en etapas tempranas, comportamiento similar al resto del mundo, excepto en Japón y Corea del Sur, lugares donde, por su alta incidencia, se efectúan programas de detección precoz.

La supervivencia para 5 años alcanzó cifras superiores a estadísticas nacionales anteriores,⁶ debido, en gran medida, a la realización de técnicas quirúrgicas estandarizadas que permitieron la resección de los ganglios presentes en los 2 primeros niveles ganglionares, y donde se alcanzan la exéresis de no menos de 15 ganglios linfáticos y de las características histológicas en las que la mayor parte de nuestros pacientes presentaron patrones favorables. Nuestros resultados indican que la linfadenectomía estándar en el cáncer gástrico mejora la supervivencia, por lo que recomendamos su implementación en todos los hospitales que realicen cirugía oncológica en nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulanov D. Gastric cancer-current state of the problem. Part I. Epidemiology. Pathology. Classification. Staging. Khirurgiia (Sofiiia). 2007;(4):48-59.
2. Anuario Estadístico de Cuba. [homepage en internet]; 2007 [citado 5 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.one.cu/ANUARIO2007.htm>
3. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). Int J Cancer. 2009 Jan 15;124(2):443-8.
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. Gastric Cancer. 1998;1:10-24.
5. Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Romero Y, Talley NJ. Survival trends in patients with gastric and esophageal adenocarcinomas: a population-based study. Mayo Clin Proc. 2008 Oct;83(10):1087-94.
6. Alsina Sarmiento S, Lago Tirador R, Díaz Salas C, Barroso M. Cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 1976 a 1980. Rev Cubana Oncol. 1988;4(3):73-82.

7. Aguirre Fernández RE, Peñón Guerra M, Estévez Trujillo N, Naranjo Escalante R, Fonseca Aldana M. Factores pronósticos en el cáncer gástrico, 1993-1998. Cirugía (CDC). 2000;5(1):37-42.
8. Kang Young Lee, Sung Hoon Noh, Woo Jin Hyung, Jun Ho Lee, Ki Hyeok Lah, Seung Ho Choi, et al. Impact of Splenectomy for Lymph Node Dissection on Long-Term Surgical Outcome in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2001;8:402-6.
9. Aguirre RE, Fonseca Aldana M, Valle Gamboa M, Estévez Trujillo N, Vargas La O F. Indicaciones de la esplenectomía en el cáncer gástrico. Multimed [serie en internet] 2001 [citado 24 de marzo de 2010];5(3). Disponible en: <http://www.golfo.grm.sld.cu/bvirtual/multimed /frasetmulti.htm>
10. Cisco RM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions. Future Oncology. August 2008;4(4):553-9.
11. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. J Clin Gastroenterol. 2008 May-Jun;42(5):448-54.
12. Stewart SL, Cardinez CJ, Richardson LC, Norman L, Kaufmann R, Pechacek TF, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for cancers associated with tobacco use—United States, 1999-2004. MMWR Surveill Summ. 2008 Sep 5;57(8):1-33.
13. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10(2):75-83.
14. Zaragosí JL, Zaragosí A, Zaragoza C, Zaragosí J. Etiopatogenia del cáncer de muñón gástrico. Cir Esp. 2002;71:333.
15. Majan R, El-Omar EM, Lissowska J, Grillo P, Rabkin Ch. S, Baccarelli A, et al. Genetic Variants in T Helper Cell Type 1, 2 and 3 Pathways and Gastric Cancer Risk in a Polish Population. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2008;38(9):626-33.
16. Piñol Jiménez F, Paniagua Estévez M. Cáncer gástrico: factores de riesgo. Rev Cubana de Oncol. 1998;14(3):171-9.
17. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach. Ann Surg. 1997;225:678, discussion 683.
18. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6 - on CD-ROM. 6th. edition. Filadelfia: Lippincot & Wilkins and Williams; 2001. p. 354-401.
19. Wang X, Wan F, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. J Surg Oncol. 2008 Mar 1;97(3):236-40.
20. Harrison's. Principles of Internal Medicine. 15th edition. Part six-Oncology and Hematology. Section 1-Neoplastic Disorders. 83. Angiogenesis. On CD-ROM. México DF; 2001. p. 514-33.

21. Del Casar JM, Corte MD, Álvarez A, García I, Bongera M, González LO, García-Muñiz JL, Allende MT, Astudillo A, Vizoso FJ. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. 2008 Feb;134(2):153-61.

Recibido: 19 de agosto de 2010.

Aprobado: 20 de septiembre de 2010.

Roberto Eduardo Aguirre Fernández. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Celia Sánchez Manduley". Carretera a Campechuela, km 1 y Circunvalación, Manzanillo. Granma, Cuba. Correo electrónico: aguirre@golfo.grm.sld.cu