

**UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE MEDICINA**



**MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES Y
SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER
GÁSTRICO DEL HOSPITAL PROVINCIAL DEL HUASCO.
SERVICIO DE SALUD ATACAMA
DURANTE LOS AÑOS 2006 A 2008**

JAQUELINE A. ZAMBRA ARRIAGADA

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER
EN CIENCIAS MÉDICAS**

Profesora Guía: Sra. Pola Brenner F.

Vallenar, Septiembre de 2014

Resumen

Antecedente: El cáncer gástrico es una enfermedad de alta prevalencia en Chile y su diagnóstico se realiza comúnmente en etapas avanzadas de la enfermedad. **Objetivo:** Analizar las características de presentación y pronóstico de sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico que fueron atendidos en el Hospital Provincial del Huasco, estimando su tiempo global de sobrevida. **Material y Método:** La investigación correspondió a un estudio longitudinal retrospectivo de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico desde enero de 2006 a diciembre de 2008, atendidos en el Policlínico de Cirugía del Hospital Provincial del Huasco, ciudad de Vallenar. La cohorte incluyó a 38 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico. **Resultados:** La evidencia estadística indicó que un 57.89% fueron hombres y 42.11% mujeres, con promedio de edad de 64.82 y 64.88 años respectivamente. La baja de peso, epigastalgia, vómitos y anemia, fueron los síntomas más frecuente de consulta médica. El 89.47% fueron tumores avanzados y 10.53% incipientes; observándose lesión Borrmann IV en el 36.84%. La localización primaria del tumor más común se presentó en dos tercios o más del estómago en el 42.11% de los pacientes. El 65.79% de los casos con histología fueron de tipo intestinal. El 89.47% pudo ser etapificado, obteniéndose una mayor proporción de la Etapa Clínica IV (60.53%). La sobrevida global a 5 años (60 meses) fue de 15.8%. Al analizar la sobrevida según las distintas variables, sólo fue de un 11.76% cuando existía infiltración de la serosa y de un 50% en cánceres incipientes. Los pacientes que tenían metástasis ganglionares alcanzaron una sobrevida de 10.71% a 5 años. Sólo el 5% de los pacientes con metástasis a distancia sobrevivió 5 años. En cuanto a la sobrevida por etapa clínica de la enfermedad, esta fue: 50% en etapa I; 0% en etapa II; 37.5% en etapa III y 4% en etapa IV. Los pacientes con localización de tumor en tercio medio tuvieron mejor sobrevida (50%). Respecto a la histología intestinal un 8% vivió a 5 años. Mejor sobrevida tuvieron aquellos pacientes sometidos a cirugía (31.25%), en contraste con aquellos sin cirugía (4.55%). No hubo diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes, respecto del tipo de gastrectomía. En el análisis multivariado de la sobrevida, las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron: edad sobre los 60 años, presentación macroscópica del tumor Borrmann IV - V y etapa clínica IV de la enfermedad. **Conclusiones:** Se determinó que existen diferencias en el tiempo de sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad. Por tratarse de una enfermedad en que los síntomas se presentan en la mayoría de los casos en etapas avanzadas, la consulta precoz no incide en la sobrevida del paciente.

Agradecimientos:

Al Sr. Carlos Ortega, Bioestadístico. Jefe del Departamento de Bioestadística del Hospital Provincial del Huasco, por su importante apoyo y colaboración.

A la Médico Oncóloga Dra. Erika Pérez y al Médico Cirujano Jefe de la Unidad de Endoscopia Dr. Julio Rojas, ambos del Hospital Provincial del Huasco por su educadora asesoría.

A todos los docentes formadores del Magister en Ciencias Médicas de la Universidad de Valparaíso, en especial a la Sra. Pola Brenner y al Sr. Patricio Nercelles.

INDICE

Página

Resumen

Capítulo I:

- Introducción 4

Capítulo II:

- Marco Teórico 7

Capítulo III:

- Diseño de Investigación 21
 - o Tipo de Estudio 22
 - o Pregunta de Investigación 23
 - o Hipótesis 24
 - o Objetivo General 25
 - o Objetivos Específicos 25
 - o Operacionalización de las Variables del Estudio 26

Capítulo IV:

- Definición del Ámbito de Representatividad 29
 - o Universo 30
 - o Muestra 30
 - o Unidad de Análisis 30

Capítulo V:

- Planificación del Análisis de los Resultados 31
 - o Recolección de la Información 32
 - o Procesamiento y Análisis de Datos 33

Capítulo VI:	
• Definición y Descripción de la Intervención	35
Capítulo VII:	
• Aspectos Éticos	37
Capítulo VIII:	
• Definición y Medición de los Resultados	39
Capítulo IX:	
• Discusión	81
Capítulo X:	
• Conclusiones	87
Capítulo XI:	
• Bibliografía	91
Capítulo XII:	
• Anexos	96

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Introducción

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

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 8.2 millones de defunciones (aproximadamente el 13% del total) ocurridas en todo el mundo en 2012. Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en 2030 (1).

En Chile el 23.6% de las defunciones son producidas por enfermedades neoplásicas, las que en conjunto ocupan el segundo lugar como causa de muerte en el país. La tendencia de la tasa de mortalidad por tumores malignos ha sido ascendente en las últimas décadas. Durante el año 2010 se produjeron en Chile 23.136 defunciones por tumores malignos de diferentes localizaciones, representando el cáncer gástrico un 14.3% de todas las muertes con 3.316 defunciones anuales y el 3.4% del total del país, ocupando así la primera causa de muerte por tumores malignos en el sexo masculino, la tercera causa en el sexo femenino y la novena causa de muerte específica. En el año 2010 el riesgo de muerte por cáncer gástrico alcanza a 19 muertes anuales por cada 100.000 habitantes (2).

En la III Región de Atacama se presenta una tasa de mortalidad por cáncer gástrico de 10.6 por cada 100.000 habitantes, inferior al promedio nacional, correspondiente a 15.9 por cada 100.000 habitantes. Desde el año 2000, la tasa más alta de mortalidad en la región para este cáncer se registró en el año 2007, (17.1 por cada 100.000 habitantes.),

disminuyendo en un 29.2% en el año 2010, es decir de 17.1 a 12.1, respectivamente, esto significó 34 muertes en el 2010, las que representan el 24% del total de defunciones oncológicas, ubicándose como la primera causa de mortalidad por tumores malignos en el sexo masculino y la cuarta causa en el sexo femenino (2).

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

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

En estudios de sobrevida realizados en Chile para pacientes con cáncer gástrico, el 90% de los casos se diagnostican en etapa avanzada, con una sobrevida cercana al 20%, y no más del 4% a 5 años cuando compromete órganos vecinos y distantes (3).

Dada la importancia de la mortalidad por cáncer gástrico encontrada en la III Región y no habiéndose publicado ninguna investigación de análisis de sobrevida, es necesario conocer los factores pronósticos que tienen mayor impacto en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes con cáncer gástrico, a fin de planear y comparar en el futuro el efecto de nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento que se introduzcan para esta afección.

Considerando los antecedentes aludidos, sumado al hecho que el pronóstico del cáncer gástrico mejora sustancialmente si el tratamiento es adecuado, efectivo y precoz, se propone realizar el presente trabajo que tiene como propósito aportar información descriptiva de las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico, que han sido atendidos en el Policlínico de Cirugía del Hospital Provincial "Monseñor Fernando Ariztía Ruiz", de la ciudad de Vallenar.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

Marco Teórico

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y el número total de casos está aumentando en todo el mundo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013), se prevé que, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. Se estima que durante el mismo período el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030. En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, y los datos epidemiológicos muestran el comienzo de esta tendencia en el mundo menos desarrollado, en particular en los países en transición y países de ingresos medianos, por ejemplo en América del Sur y Asia. Más de la mitad de los casos de cáncer se registran ya en países en desarrollo (1).

La aparición de cáncer se ha asociado a varios factores de riesgo comunes, a saber: un modo de vida poco sano (consumo de tabaco y alcohol, dieta inadecuada, falta de actividad física) y exposición a carcinógenos (por ejemplo amianto) en el entorno laboral o en el medio ambiente (por ejemplo por contaminación del aire en locales cerrados), radiación (por ejemplo ultravioleta o ionizante) y algunas infecciones (por ejemplo hepatitis B o infección por virus del papiloma humano) (1).

A nivel mundial las localizaciones de cáncer que generan mayor cantidad de defunciones en el hombre corresponden a pulmón (22.5%), hígado (11.3%), estómago (11%), colorrectal (7.6%), esófago (6.5%) y próstata (6.1%), en cambio en las mujeres figuran principalmente mama (13.7%), pulmón (12.8%), colorrectal (8.6%), estómago (8.2%) y cuello uterino (8.2%) (4).

En Chile, las tres principales causas de muerte por cáncer en el hombre, son de estómago (26.6 ‰/0000), próstata (22.7 ‰/0000) y pulmón (20.0 ‰/0000), en cambio en la mujer predomina el de mama (15.0 ‰/0000), estómago (12.4 ‰/0000) y vesícula biliar (11.6 ‰/0000) (2).

El cáncer gástrico constituye la primera causa de muerte por tumores malignos en Chile, generando 3.316 muertes y una tasa de 19.4 por 100.000 mil habitantes en el año 2010, ocupando la novena causa de muerte específica (2).

En el año 2000 la proporción de muertes por cáncer gástrico en el total de muertes oncológicas fue de 16.5% y en el año 2010 de un 14.3%, asociándose el cáncer gástrico con el envejecimiento de la población y con mayor frecuencia en hombres (2). Por su parte, Csendes y col., reportaron un aumento significativo de la cantidad de mujeres bajo los 40 años y sobre los 70, en el período 1988-1990 (5).

En un estudio realizado por Venturelli y col., en el período 1994-2000 en Valdivia, se compararon los resultados obtenidos con publicaciones previas sobre el tema, principalmente con dos estudios de Csendes del año 1975 y 1983, constatándose que la edad promedio de los pacientes con cáncer gástrico se incrementó de 57 a 63 años (6).

En Chile en el año 2010 la mayor tasa de mortalidad por cáncer gástrico se presentó en la región de los Ríos con un 31.60 por 100.000 mil habitantes, en cambio la tasa más baja se ubicó en la región de Arica y Parinacota con 9.19 por 100.000 mil habitantes (2).

En lo que respecta a la zona de ubicación del tumor, el cáncer gástrico no se genera en todas las localizaciones del estómago con la misma frecuencia, presentándose en las lesiones incipientes principalmente en el antro y cuerpo gástrico (7) y en las lesiones avanzadas en el tercio superior (8,9,10,11). Además, es más frecuente su ubicación en la curvatura menor que en la curvatura mayor (12). En Chile, en los últimos años ha ido aumentando progresivamente la localización en el tercio superior, en la década de los 60 correspondía alrededor de un 27%, pero ya a los inicios de la década de los 90 representa el

42-46% (5,12). Este cambio de la localización ocurrió principalmente en el cáncer avanzado, con incremento significativo en el tercio superior y disminución de los dos tercios distales (5).

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

Según la profundidad de la infiltración tumoral, el cáncer *incipiente* corresponde a una infiltración tumoral de la mucosa o de la mucosa y submucosa, independiente del tamaño de la lesión o de la presencia de metástasis ganglionares; el *intermedio* o muscular que corresponde a una infiltración tumoral hasta la capa muscular propia, sin compromiso de la subserosa o serosa, y el *avanzado* cuando el carcinoma sobrepasa la serosa y pasa a ser extraseroso (13).

La Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva han clasificado los tumores gástricos incipientes en *tipo I o protruído*, *tipo II o superficial* y *tipo III o excavado*. La lesión tipo II se ha subdividido en elevada (II a), plana (II b) y deprimida (II c), pudiendo también establecerse formas mixtas (coexistencia de dos formas básicas) (14).

Por otra parte Borrmann, definió 5 formas macroscópicas para el cáncer gástrico avanzado: *polipoidea (tipo I)*; *ulcerada de bordes solevantados (tipo II)*; *ulcerada de bordes infiltrativos (tipo III)*; *infiltrativa difusa (tipo IV)* e *inclasificable (tipo V)* (15).

También existen clasificaciones histológicas. Lauren clasifica los adenocarcinomas gástricos en dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anatómo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico *intestinal* que se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas y otro *difuso*, en el cual no existe cohesión celular, de forma que las células aisladas infiltran y aumentan el grosor de la pared del estómago sin formar una masa bien delimitada (16). El primero se caracteriza por tener un patrón de crecimiento expansivo, afectando preferentemente a personas de edad avanzada, con predominio del sexo

masculino (relación hombre: mujer de 2:1) y a tumores localizados en el estómago distal (antro); se asocia a lesiones preneoplásicas como la gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio el tipo *difuso* se caracteriza por tener un patrón de crecimiento infiltrativo, es más frecuente en mujeres, en edades jóvenes, principalmente ubicado en el tercio superior del estómago, no hay lesiones preneoplásicas asociadas (17,18).

Albert C. Broders clasifica los adenocarcinomas gástricos sobre la base de diferenciación celular, en *bien diferenciados* (Broders I), *moderadamente diferenciados* (Broders II), *poco diferenciado* (Broders III) e *indiferenciado* (Broders IV). El concepto de *diferenciación* se refiere al grado de *especialización* de las células neoplásicas. Una célula neoplásica indiferenciada, es una célula más primitiva que aquellas del tejido del cual proviene y por ende, con mayor capacidad mitótica. De ahí el concepto de que una célula neoplásica más diferenciada es aquella más parecida en sus funciones a una célula normal del tejido del cual proviene y una célula poco diferenciada es aquella célula menos diferenciada del tejido original y menos especializada (19). El carcinoma tipo diferenciado afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres (7:1) y la gran mayoría de las mujeres afectadas presentan el tipo indiferenciado. Los pacientes de edad avanzada presentan generalmente carcinomas diferenciados, mientras que en pacientes más jóvenes el tipo preponderante es el indiferenciado (20).

Una de las clasificaciones más utilizadas para definir la extensión de la enfermedad tumoral, es la TNM propuesta por la American Joint Committee (AJC) y la Unión Internacional contra el Cáncer. La letra T identifica el tamaño de la lesión tumoral, la N representa el número y las características de los ganglios comprometidos y la M la situación de las metástasis a distancia. A cada una de las letras se le asigna un número que convencionalmente describe el estado de la lesión (13).

El transporte por los vasos linfáticos es la vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas. Las metástasis ganglionares se producen habitualmente en el sentido de la corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los ganglios que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente, alejándose (19).

La frecuencia de compromiso ganglionar varía de acuerdo a la profundidad de invasión en la pared. Se aprecia que a medida que el tumor se profundiza en la pared gástrica, aumenta el porcentaje del compromiso ganglionar (18). En los enfermos con cáncer avanzado se observa compromiso metastásico ganglionar en el 75-94%, siendo el compromiso más frecuente de la primera o segunda barrera ganglionar (9,10,21,22).

Otra vía de diseminación es la hematógena, que da metástasis a distancia, siendo el hígado el órgano más frecuentemente comprometido (23).

En relación al cuadro clínico, el cáncer gástrico tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica y en numerosas ocasiones, estos síntomas se presentan sólo en etapas avanzadas de la enfermedad. El cáncer incipiente es asintomático en el 80% de los casos, apareciendo en el 20% restante síntomas de úlcera péptica, náuseas, anorexia o saciedad temprana. Otros síntomas como hemorragia, dolor abdominal no relacionado a cuadro ulceroso o pérdida de peso están presentes en menos del 2% de los casos. En el cáncer avanzado, el dolor abdominal y la baja de peso se observan en el 60% de los pacientes, náuseas o vómitos y anorexia en el 30%, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad temprana en el 20%. Esta forma de presentación ha determinado que la mayoría de los adenocarcinomas gástricos son detectados en etapas avanzadas, correspondiendo a lesiones incipientes aproximadamente el 10% de los casos (24).

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente endoscópico, que permite además de visualizar la lesión, tomar muestras de biopsias para certificar y documentar el tipo de neoplasia (24). Se ha demostrado que la realización de endoscopia en población

sospechosa, priorizando a adultos sintomáticos digestivos de 40 años y más, tiene un mayor rendimiento que realizar estudios masivos, ejemplo de ello es que en Japón desde la década de los 60, se han realizado estudios masivos para detección de cáncer gástrico en personas asintomáticas, con lo cual han logrado elevar la proporción de incipientes desde un 4% a cifras actuales que van entre 40 a 60%, impactando favorablemente en la mortalidad. En Chile para aumentar el rendimiento de la endoscopía se ha priorizado el estudio en pacientes sintomáticos digestivos, mayores de 40 años, preferentemente hombres. Esta medida ha sido más efectiva que la detección masiva, siendo el rendimiento en ellos de 1.2% de cánceres. Al realizar endoscopía en pacientes sintomáticos digestivos, la importancia relativa de cáncer gástrico incipiente es de un 20% (25).

En relación al tratamiento de la enfermedad, no hay duda que el único tratamiento efectivo en la actualidad, es la resección quirúrgica completa del tumor y de los ganglios linfáticos afectados (15). Actualmente los resultados inmediatos de la cirugía del cáncer gástrico son muy superiores a los publicados antes, debido principalmente a la mejoría de las condiciones técnicas en que se efectúa la cirugía radical, tanto por la experiencia adquirida por los diversos grupos quirúrgicos que operan a lo largo de Chile, como por el apoyo postoperatorio intensivo a que se han sometido estos pacientes (13). Así, se puede observar que la resecabilidad de los tumores gástricos en Chile, ha ido en aumento desde un 40% en el año 1975 a un 58% en 1983 hasta el actual que varía entre un 71% -78% (5,6).

El tratamiento quirúrgico en el cáncer gástrico puede ser curativo o paliativo dependiendo la etapa en que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico. La cirugía paliativa está indicada en casos considerados irresecables y tiene como objetivo básico mejorar la calidad de vida del paciente al solucionar una complicación de la enfermedad. Las causas de irresecabilidad más frecuentes son carcinomatosis peritoneal, compromiso masivo del retroperitoneo y metástasis hepáticas (26).

El tipo de resección practicada depende de la ubicación del tumor en el estómago y de la profundidad de infiltración del tumor en la pared gástrica. En nuestro país como regla general, en los casos de tumores *incipientes* ubicados en los dos tercios inferiores se practica gastrectomía subtotal, en cambio en aquellas lesiones localizadas en el tercio proximal del estómago se efectúa gastrectomía total (17,27). En aquellos pacientes con tumores *avanzados e intermedios* con lesiones ubicadas en los tercios superior y medio también se requiere de gastrectomía total y, solamente si el tumor se localiza en el tercio inferior se practica gastrectomía subtotal (27).

La técnica más utilizada hoy en día es la gastrectomía total (GT) que representa más del 70% de las cirugías resectivas para el cáncer gástrico en nuestro país (28). El incremento de esta técnica en los años recientes tiene varias explicaciones. En la década de los 60, la gastrectomía total se acompañaba de una elevada mortalidad operatoria, lo que significó que solamente se la empleaba en casos muy seleccionados. En los últimos años, con la introducción de la alimentación parenteral y enteral pre y postoperatoria, el uso de unidades de cuidados intensivos, la introducción de nuevos antibióticos y el aprendizaje de todos los detalles de la técnica quirúrgica, han significado un drástico descenso de la mortalidad operatoria, a cifras cercanas al 10% (13,5). Otra explicación a este hecho, está dado principalmente por la mayor frecuencia de cáncer de tipo indiferenciado y localizado en el tercio superior del estómago lo que obliga a que sea la única alternativa terapéutica (6).

En el último tiempo, apareció la alternativa de la resección endoscópica para el cáncer incipiente, pero se debe considerar que existe entre 30% y 80% de probabilidades de tumor residual, ya que al no resecar los ganglios hay 5% de ganglios en la barrera N1 que son positivos y que permanecerán ahí (14).

El uso de terapia adyuvante, sea quimioterapia o radioterapia, se ha intentado dado la pobre sobrevida que se observa en lesiones avanzadas, a pesar de cirugías aparentemente curativas. Se han utilizado múltiples esquemas pero los resultados son muy variables,

habiendo estudios que apoyan el uso de quimioterapia y otros que no le encuentran mayor beneficio (29,30).

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

Variables relacionadas con el paciente:

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, no parece influir en la sobrevida a largo plazo (31,32,33,34). Coniglio y col., al evaluar el impacto de la edad avanzada sobre la morbilidad, la mortalidad y el resultado a largo plazo después de la cirugía curativa, encuentra que la sobrevida es similar en los dos grupos comparados (jóvenes y ancianos), solo correlacionada a la etapa del cáncer (35). Asimismo Kim y col., al investigar la relación entre pronóstico y edad, encuentra que la sobrevida a 5 años en pacientes ancianos y jóvenes no presenta diferencias estadísticamente significativas (52.8% contra el 46.5%), mostrando en el análisis multivariado que el tipo histológico y la invasión ganglionar son factores pronósticos significativos y que la edad en si misma no es un factor de pronóstico en la sobrevida (36). Otros autores opinan, en cambio, que es la presencia de las patologías agregadas la que condiciona la mayor morbi-mortalidad en estos pacientes, y su manejo adecuado en el pre, intra y postoperatorio mejoraría de manera importante los resultados de la cirugía (8,31).

El sexo tampoco parece influir en el pronóstico de forma significativa. Así, Jarufe y col., en su estudio en pacientes con cáncer gástrico menores de 40 años, encuentra una sobrevida a 5 años para las mujeres de 54% y de 58% para los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa (37,38).

Variables relacionadas con el tumor:

Localización del tumor: Anatómicamente se encuentra una mejor sobrevida, en aquellos pacientes con lesiones localizadas en el tercio inferior del estómago en comparación con el tercio superior y medio, tal vez debido a que los síntomas precoces causados por una obstrucción de salida gástrica, conduce a un diagnóstico más temprano. Algunos autores sugieren que mientras más proximal el tumor peor es la sobrevida, situación que ha permanecido invariable durante los últimos años (39,40). Alvarez y col., encuentra un 20% de sobrevida global a los 5 años en 120 pacientes con carcinomas localizados en el tercio proximal del estómago y cardias (41). El mismo autor, en una serie de 93 pacientes resecados por cáncer de cardias, encuentra una sobrevida global a los 5 años de 14.7%, observando además que no hay pacientes vivos a los 5 años cuando el tumor compromete el margen esofágico (39). En cambio, Csendes y col., en pacientes con cáncer gástrico de localización distal, en dónde fue necesario efectuar gastrectomía subtotal, aprecia una sobrevida global a 5 años de 44.4%, con diferencia importantes según la profundidad de la infiltración tumoral y así en el grupo de pacientes con cáncer incipiente, intermedio y avanzado es de 95%, 87% y 26% respectivamente (42).

Diversos estudios internacionales señalan una sobrevida a 5 años de 60% si el tumor se localiza en el tercio distal, 42-57% si se ubica en el tercio medio y 33-49% si se localiza en el tercio proximal (43,44,45,46). Pacelli y col., señala que los determinantes principales del peor pronóstico del cáncer de localización proximal con respecto al de localización distal, son la edad como la etapa más avanzada del tumor al momento del diagnóstico y la morbilidad

más alta postoperatoria por cirugía ampliada (47). Kim y col., por su parte, refiere que la invasión linfática es más común en pacientes con cáncer gástrico proximal lo que explicaría en parte el peor pronóstico de estos pacientes (46).

Invasión de la pared gástrica: La profundidad de invasión tumoral en la pared del estómago, es uno de los factores pronósticos de mayor importancia. Diversos estudios muestran que el pronóstico del carcinoma gástrico está relacionado con su detección precoz y empeora a medida que la lesión se extiende más allá de la muscular propia (37,38,42). La sobrevida a 5 años del cáncer incipiente en la gran mayoría de las publicaciones nacionales, es superior a 85%; en cáncer intermedio 65% y si es avanzado sólo el 12 al 26% de los pacientes sobrevive a los cinco años (13,17,37,38,42).

Si analizamos la literatura internacional la sobrevida a 5 años es para el cáncer incipiente mucoso de 92-99%; incipiente submucoso: 85-93%; intermedio: 50-70%; y avanzado:15-20% (14).

Presentación macroscópica del tumor: Ya en 1969, Nishi comunicaba que el pronóstico de los Borrmann I y II era mejor que el de los Borrmann III y IV, cuando la lesión era de pequeño tamaño (menos de 4 cm), pero que en diámetros mayores ocurre lo contrario. El mismo autor estudió la relación de la profundidad de la invasión cancerosa con el pronóstico a 5 años de observación, señalando que el de los Borrmann I y II es peor que el de los Borrmann III y IV con invasión sólo hasta la muscular propia (cáncer gástrico intermedio), pero éste se revierte cuando el cáncer traspasa la muscular propia (7). Yokota y col., al evaluar el efecto de varias variables clinicopatológicas sobre la sobrevida a 5 años, en una serie de 87 pacientes con Borrmann IV resecados, encuentra que el 14.8% se encontraba vivo a los 5 años, apreciando que la microinvasión capilar, ubicación del tumor y carcinomatosis peritoneal son los factores predictores más importantes en la sobrevida de estos pacientes (48). Asimismo Kim y col., encuentra una sobrevida a 5 años de 90.9% para

Borrmann tipo I, 39.5% para Borrmann II, 18.6% para Borrmann III y 8.7% para Borrmann IV (49).

Tipo histológico del tumor: El tiempo de sobrevida de los pacientes con tumores de tipo intestinal es mayor que en los pacientes con tumores de tipo difuso. Valenzuela, encuentra una sobrevida a 5 años de 91.6% para el tipo intestinal y de 67.8% para el tipo difuso, observando que el riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores de tipo difuso, es casi 4 veces mayor que los pacientes con tumores de tipo intestinal (50).

En el cáncer gástrico avanzado se aprecia una mayor sobrevida para los tumores intestinales, pero en el cáncer incipiente este pronóstico se iguala entre los dos tipos histológicos (17,51).

Grado de diferenciación celular: Las formas menos diferenciadas son las más frecuentes y parecen asociarse con un peor pronóstico. Pozo y col., en una serie de 78 pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total, encuentra una mejor sobrevida a 5 años para los tumores bien diferenciados en comparación con las formas poco diferenciados e indiferenciados (37). En cambio, Alvarez y col., en una serie de 93 pacientes con carcinoma localizado en el cardias y resecados, refiere que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida entre tumores bien y poco diferenciados (39).

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

Así lo demuestra Doglietto y col., en su estudio con una serie de 639 pacientes con cáncer gástrico primario, en donde refiere una sobrevida a 5 años de 91.9% para el estadio IA, 71.5% para IB, 62.4% para II, 37.5% para IIIA y 31.5% para IIIB (52). Yan-Quiroz y col. por su parte, en una serie de 137 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta, encuentra mayor sobrevida en el estadio clínico II (46.3%) en comparación con los estadios III y IV (14.5% vs. 11.8% ; $p=0.0327$) (40). Por otra parte

Alvarez y col., en un estudio realizado a un grupo de 51 pacientes gastrectomizados con intención paliativa en estadio IV, encuentra que ninguno de ellos se encontraba vivo a los 5 años, ya que todos habían fallecido antes de los 36 meses de su postoperatorio (10).

Según la AJCC-TNM la sobrevida a 5 años de pacientes en estadio IV es de un 7% y según la JRSGC es de un 8.9% (10).

Compromiso ganglionar: Otro factor importante para el pronóstico es la presencia o ausencia de metástasis ganglionares linfáticas. Los pacientes sin metástasis de los ganglios linfáticos regionales tienen de dos a tres veces mejor sobrevida que aquellos con invasión tumoral (37,53). Así Pozo y col., en una serie de 78 pacientes, encuentra una sobrevida notoriamente superior en aquellos enfermos que no tenían metástasis en ganglios linfáticos regionales en comparación con aquellos que si tenían metástasis, 25% vs. 8.3% respectivamente (37).

Maruyama y cols., en su revisión de los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en los pacientes japoneses, realizan un exhaustivo análisis de los diferentes factores; respecto a la relación entre la sobrevida y el compromiso linfático, esta fue de 85.4% en los N0, 60.6% en los N1, 30.9% en los N2, 10.4% en los N3 y 2.0% en los N4 (23).

Kim y col., al examinar los factores relacionados con metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico incipiente, encuentra una diferencia estadísticamente significativa de sobrevida a 5 años, de 94.5% para aquellos sin metástasis ganglionar y 87.3% para aquellos con metástasis (54).

Variables relacionadas con el tratamiento:

Los pacientes que no son susceptibles de resección quirúrgica, tienen un pésimo pronóstico. Se observa que, independiente del tratamiento efectuado, la vida media es muy corta, de 2 a 3 meses, y a los 12 meses, el 94% de los pacientes ha fallecido (27).

Si la enfermedad se detecta en etapas más avanzadas, la cirugía no es curativa, y sólo podrá ser paliativa. Diversos estudios señalan que según el criterio de curabilidad de la resección, la sobrevida a 5 años es mayor en aquellos pacientes con resección curativa que en aquellos con resección paliativa. Un estudio realizado en nuestro país en un grupo de pacientes con cáncer avanzado, encuentra una sobrevida global de 26% a los 5 años, pero, al dividir según el tipo de operación se aprecia una diferencia muy significativa: mientras pacientes con operación curativa tuvieron una sobrevida a 5 años de 65%, en pacientes sometidos a operación paliativa esta sobrevida fue solamente del 2% (42).

De acuerdo al tipo de cirugía, varios autores señalan que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a 5 años, entre enfermos con una resección curativa sometidos a gastrectomía total o subtotal, lo que indicaría que el pronóstico de los pacientes es independiente del tipo de resección empleada (26,55). Además, los resultados de estudios muestran, que la adición de la disección ganglionar completa, a la gastrectomía subtotal o total en pacientes con cáncer gástrico avanzado, prolonga en forma significativa la sobrevida a 5 años, cuando se compara a la evolución de pacientes sometidos a gastrectomía sola. Esta adición de la disección ganglionar, aumenta en promedio tres veces la sobrevida de los pacientes. Csendes y col., en una serie de 253 pacientes con cáncer gástrico avanzado, encuentra una sobrevida promedio de 25.8% en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal con disección ganglionar contra 9.9% en pacientes con gastrectomía sola. Igualmente la sobrevida de pacientes con gastrectomía total y disección ganglionar es significativamente mayor que en pacientes con gastrectomía sola, 18.9% versus 0% (55).

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

CAPITULO III

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de Estudio

La investigación corresponde a un estudio longitudinal retrospectivo de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico desde enero de 2006 a diciembre de 2008, atendidos en el Policlínico de Cirugía del Hospital Provincial del Huasco de la Ciudad de Vallenar.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes atendidos en el Hospital de la Provincia del Huasco diagnosticados de cáncer gástrico en la cohorte enero de 2006 a diciembre de 2008?.

Hipótesis

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

Objetivos

Objetivo General

Analizar las características de presentación y el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico en el período enero de 2006 – diciembre de 2008 que fueron atendidos en el Hospital Provincial del Huasco “Monseñor Fernando Ariztía Ruiz” de la Ciudad de Vallenar.

Objetivos Específicos

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

Operacionalización de las Variables del Estudio

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

			6: <u>Formas Mixtas</u>: Coexistencia de dos formas básicas. 7: <u>Borrmann I</u>: Lesión solevantada o polipoidea que destaca nítidamente del resto de la mucosa, con una amplia base de implantación. 8: <u>Borrmann II</u>: Lesión ulcerada bien circunscrita con bordes solevantados. 9: <u>Borrmann III</u>: Lesión ulcerada que infiltra hacia la periferia en forma difusa. 10: <u>Borrmann IV</u>: Extensa infiltración de la pared gástrica, de consistencia dura, no existe delimitación precisa entre el tumor y el tejido sano. 11: <u>Borrmann V</u>: Es el llamado no clasificable.
Tipo histológico	Cualitativa	Nominal	1: <u>Intestinal</u>: Las células epiteliales tienen tendencia a formar glándulas. 2: <u>Difuso</u>: Las células tumorales están dispersas dentro del estroma, sin constituir estructuras glandulares.
Grado de diferenciación celular	Cualitativo	Ordinal	1: Bien diferenciado 2: Moderadamente diferenciado. 3: Poco diferenciado 4: Indiferenciado
Etapa clínica	Cualitativa	Ordinal	1 : Etapa IA: T1,No,Mo 2 : Etapa IB: T1,N1,Mo T2,No,Mo 3 : Etapa II : T1,N2,Mo T2,N1,Mo T3,N0,Mo 4 : Etapa IIIA : T2,N2,Mo T3,N1,Mo T4,N1,Mo 5 : Etapa IIIB : T3,N2,Mo T4,N1,Mo 6 : Etapa IV : T1-T2-T3,N3,Mo T4,N1-N2-N3,Mo Cualquier T o N y M1
Compromiso Ganglionar	Cualitativa	Nominal	0: <u>Negativo</u> (sin evidencia de compromiso linfático regional). 1: <u>Positivo</u> (metástasis en linfonodos regionales).
Metástasis a distancia	Cualitativa	Nominal	0: No hay metástasis a distancia. 1: Con metástasis a distancia.
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	0: <u>No operado</u> (paciente que no fue sometido a ningún tipo de intervención quirúrgica) .

			1: <u>Operado</u> (paciente sometido a una intervención quirúrgica ya sea con intención curativa, paliativa o diagnóstica).
Tipo de cirugía	Cualitativa	Nominal	1: <u>Curativa</u> (resección completa, sin tumor residual y márgenes macro y microscópicos negativos). 2: <u>Paliativa</u> (resección incompleta del tumor, con márgenes microscópicos positivos, dirigida a eliminar o aliviar las complicaciones propias de la tumoración). 3: <u>Laparotomía exploradora</u> (incisión sobre la pared abdominal que permite el acceso a la cavidad y su contenido, frecuentemente con fines exploratorios, que no incluye resección del tumor, por lo que es incapaz de modificar de alguna forma el curso de la enfermedad).
Tipo de gastrectomía	Cualitativa	Nominal	1: <u>Subtotal</u> (extirpación parcial del estómago). 2: <u>Total</u> (extirpación total del estómago).
Evento	Cualitativa	Nominal	0: Censura 1: Muerte
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa	Continua	Meses

CAPITULO IV

DEFINICIÓN DEL ÁMBITO DE REPRESENTATIVIDAD

Universo del Estudio

Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico con confirmación de biopsia que se hayan atendido en el Policlínico de Cirugía del Hospital Provincial “Monseñor Fernando Ariztía Ruiz” de Vallenar, en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre 2008, con un tiempo de observación de 5 años.

Criterios de exclusión:

- Paciente diagnosticado de cáncer gástrico por endoscopia sin biopsia o cuyo diagnóstico haya sido efectuado con anterioridad al inicio de este estudio.
- Paciente con diagnóstico de linfoma y leiomioma gástrico.
- Paciente que sólo fuera diagnosticado de cáncer gástrico en el Policlínico de Cirugía del Hospital Provincial de Vallenar, y cuyo tratamiento realizado en otra Institución de Salud de la Región o del país.

Muestra del Estudio

De acuerdo al universo y los criterios definidos, la muestra quedó conformada por 38 pacientes.

Unidad de análisis

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

CAPITULO V

PLANIFICACIÓN DEL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Recolección de la Información

Fuentes de información:

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008. Asimismo, se procedió a la revisión de la base de datos electrónica de registros de endoscopías. La fecha y causa del fallecimiento del paciente se constató en base a la revisión de los certificados de defunción.

Opinión de expertos: Para asegurar la exactitud de los datos se contó con la supervisión de la médico Oncóloga del Hospital Provincial de Vallenar. Asimismo, para clasificar a los pacientes según etapa de la enfermedad, se contó con la asesoría del médico Jefe de la Unidad de Endoscopia del hospital.

Instrumento de recolección de la información:

La investigadora realizó la recolección de los datos desde la historia clínica de los pacientes y registros electrónicos disponibles. Se utilizó un formulario codificado en el desarrollo de esta investigación, donde fue consignada la información recolectada.

Procesamiento y Análisis de Datos

Se construyó una máscara de captura de datos ajustada al formulario de levantamiento de la información, utilizando el programa Epidata 3.1, con la intención de evitar errores de registro y estructurando una base de datos que se exportó al programa STATA 12; el mismo que fue utilizado para el análisis estadístico.

El análisis descriptivo se realizó, conforme al tipo de variable, sobre la base de las principales medidas de resumen y variabilidad, esto es: frecuencias absolutas, porcentajes, promedios, desviación estándar, mediana, etc.

Para el análisis de sobrevida se consideró lo siguiente:

- *Tiempo de sobrevida:* Tiempo de vida transcurrido desde que el sujeto ingresa al estudio y la ocurrencia del evento de interés (muerte) o el tiempo en que se detiene el estudio transcurridos los 60 meses (5 años) de seguimiento.
- *Censura:* Aquella observación en que el evento de interés no ha ocurrido al momento de terminar el período de observación. La censura puede ocurrir por término del estudio, pérdida de seguimiento, salida del estudio por muerte por causa ajena al estudio, o por otra razón.
- El seguimiento o período de observación es definido por fecha de inicio y por fecha de cierre; las fechas son diferentes para cada individuo, pues los pacientes se incorporan en momentos diferentes.
- Se consideró como punto de inicio del estudio la fecha del diagnóstico, la cual corresponde al día en que se estableció el diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico. El cierre del estudio corresponde al término del seguimiento de cada individuo.

Para estimar las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan – Meier y el Test Log – Rank para comparar las curvas de supervivencia. El Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox se empleó para evaluar el impacto de cada variable como factor de riesgo en la supervivencia observada. El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo; lo que significa que los contrastes estadísticos utilizaron un nivel de significación del 5% o una confianza del 95%.

Posteriormente, se utilizó el modelo de regresión múltiple de la supervivencia, en el cual se incluyó todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado; luego utilizando la metodología stepwise, considerando un poder de retención de 0.10, se obtuvo un modelo general de mejor ajuste.

CAPITULO VI
DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Definición y Descripción de la Intervención

Este estudio tiene el propósito de aportar información descriptiva de las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico, que han sido diagnosticados y tratados en el Hospital Provincial del Huasco “Monseñor Fernando Ariztía Ruiz” de la ciudad de Vallenar y poder evaluar los resultados obtenidos en su sobrevida, considerando aquellas variables que tienen más relevancia en la presentación y evolución de la patología.

A nivel local no existen estudios epidemiológicos en ésta materia. El resultado de éste estudio puede contribuir directamente en la calidad de la atención otorgada a nuestros usuarios, dado que se conocerían mayores antecedentes del comportamiento del cáncer gástrico en la Provincia del Huasco. Así como también, la oportunidad con la que se está diagnosticando la enfermedad.

CAPITULO VII

ASPECTOS ÉTICOS

Aspectos Éticos

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

CAPITULO VIII
DEFINICIÓN Y MEDICIÓN DE LOS RESULTADOS

Definición y Medición de los Resultados

Caracterización de la unidad de análisis

El grupo de estudio correspondió a 38 pacientes de ambos sexos que presentaron adenocarcinoma gástrico diagnosticados entre enero del 2006 y diciembre del 2008 que fueron atendidos en el Policlínico de Cirugía. Estos pacientes fueron referenciados desde servicios clínicos de hospitalización, atención ambulatoria, Unidad de Emergencia y desde consultorios urbanos y rurales de las distintas localidades periféricas a Vallenar. El Hospital Provincial del Huasco se constituye como el establecimiento de referencia para comunas como Huasco, Freirina y Alto del Carmen.

Descripción de los casos de cáncer gástrico

De los 38 pacientes afectados por CG, 22 (57.89%) fueron hombres y 16 (42.11%) mujeres, obteniendo una relación *hombre - mujer* de 3 : 2 (tres es a dos).

El promedio de edad del grupo fue de 64.84 años y desviación estándar de 12.46; siendo de 64.82 años para los hombres y de 64.88 años para las mujeres, diferencia que no resulta significativa ($p>0.05$). El rango de edad estuvo entre los 32 y 89 años, siendo de 32 - 89 años para las mujeres y de 33 – 85 años para los hombres. Al momento del diagnóstico de la enfermedad más de un 50% de los pacientes tenían entre 57 y 73 años. La estratificación por edades según sexo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1
Distribución de 38 pacientes con cáncer gástrico, según edad y sexo

Edad (años)	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
30 – 39	1	6.25	1	4.55	2	5.26
40 – 49	1	6.25	0	0.00	1	2.63
50 – 59	2	12.50	5	22.73	7	18.42
60 – 69	5	31.25	8	36.36	13	34.21
70 – 79	6	37.50	7	31.82	13	34.21
80 – 89	1	6.25	1	4.55	2	5.26
Total	16	100.00	22	100.00	38	100.00

Presencia de patología previa: El 44.74% de los pacientes presentaron al momento del diagnóstico alguna patología crónica asociada, siendo la más frecuente la hipertensión arterial con un 34.2% (tabla 2 – 3).

Tabla 2
Distribución según presencia de patología previa

Patología previa	n	%
Sin	21	55.26
Con	17	44.74
Total	38	100.00

Tabla 3
Distribución según tipo de patología previa

Patología asociada	Con	Sin	Total
Hipertensión Arterial	34.2%	65.8%	100.0%
Cardiopatía Coronaria	15.8%	84.2%	100.0%
Diabetes Mellitus	13.2%	86.8%	100.0%
Patología Pulmonar	10.5%	89.5%	100.0%

Sintomatología previa al diagnóstico: En el 13.2% de los 38 pacientes estudiados, no se obtuvo información sobre sintomatología previa al diagnóstico por no encontrarse registrado en la historia clínica. Los pacientes con registro de este dato, presentaron uno o más síntomas.

Dentro de la sintomatología, lo más frecuente fue la baja de peso corporal. La epigastralgia es la segunda causa de consulta y el vómito constituye la tercera causa más importante junto con la anemia.

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

Tabla 4
Distribución según sintomatología previa al diagnóstico

Síntomas	n	%
Baja de peso	20	52.63
Epigastralgia	17	44.74
Vómitos	11	28.95
Anemia	11	28.95
Hemorragia digestiva Alta	9	23.68
Compromiso estado general	8	21.05
Náuseas	6	15.79
Masa palpable	5	13.16
Disfagia	5	13.16
Retención gástrica	4	10.53

Tiempo de evolución de los síntomas: De los 33 pacientes donde se obtuvo el dato, el 60.6% consultó antes de los 90 días de inicio de los síntomas (tabla 5). El tiempo promedio que demoran los pacientes en efectuar la consulta médica fue de 83.2 días, con un rango de 3 y 365 días.

Tabla 5
Distribución según tiempo de evolución de los síntomas

Tiempo evolución síntomas	n	%
< 90 días	20	60.61
=>90 días	13	39.39
Total	33	100.00

Localización del tumor en la pared gástrica: En la ubicación anatómica del tumor se destaca que el 42.11% de los pacientes presentaron lesiones que ocupan dos tercios o más del estómago (tabla 6).

Tabla 6
Distribución según localización del tumor

Localización del tumor	n	%	% acum.
Tercio inferior	7	18.42	18.42
Tercio medio	6	15.79	34.21
Tercio superior	9	23.68	57.89
Tercio medio y tercio inferior	8	21.05	78.95
Tercio superior y tercio medio	6	15.79	94.74
Tres tercios del estómago	2	5.26	100.00
Total	38	100.00	

Profundidad de infiltración tumoral: En los 38 carcinomas gástricos, 34 casos fueron avanzados lo que constituye el 89.47%, mientras sólo 4 casos (10.53%) fueron incipiente. No se evidencia pacientes con profundidad de la invasión tumoral intermedia.

Tabla 7
Distribución según profundidad de la invasión tumoral

Profundidad	n	%	% acum.
Incipiente	4	10.53	10.53
Intermedio	0	0.00	10.53
Avanzado	34	89.47	100.00
Total	38	100.00	

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

Profundidad	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Incipiente	3	7.89	1	2.63	4	10.53
Avanzado	13	34.21	21	55.26	34	89.47
Total	16	42.11	22	57.89	38	100.00

En la tabla 9 se puede observar que la localización de las lesiones incipientes resultó más frecuente en el tercio medio y tercio medio e inferior (ambos 50%). En los casos avanzados, 26.5% la localización fue en el Tercio superior; al considerarse la localización del tercio superior, más aquellas que comprometen el tercio medio junto con el tercio superior, vemos que presentan el 44.1% de las lesiones avanzadas.

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

Localización tumor	Incipiente		Intermedio		Avanzado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tercio inferior	0	0.0	-	-	7	20.6	7	18.4
Tercio medio	2	50.0	-	-	4	11.8	6	15.8
Tercio superior	0	0.0	-	-	9	26.5	9	23.7
Tercio medio y tercio inferior	2	50.0	-	-	6	17.6	8	21.1
Tercio superior y tercio medio	0	0.0	-	-	6	17.6	6	15.8
Tres tercios del estómago	0	0.0	-	-	2	5.9	2	5.3
Total	4	100.0	-	-	34	100.0	38	100.0

Tamaño del tumor: En 20 datos consignados se pudo apreciar que el promedio del tumor alcanza 6.7 cm. de diámetro mayor, con un rango de 0.6 a 18 cm. El 75% de los pacientes presentaron tumores de 11.5 o menos cm de diámetro. En un 47.37% de los casos no está registrado ni se pudo pesquisar, la información referente al tamaño del tumor.

Presentación macroscópica del tumor: La presentación macroscópica de los cánceres avanzados mostró un menor porcentaje del tipo Borrmann I. Se destaca el tipo Borrmann IV que constituyó la mayor frecuencia de los casos (36.84%). El tipo morfológico de los cánceres incipientes, el del tipo mixto (5.26%) fue el que mostró un mayor porcentaje (tabla 10).

Tabla 10
Presentación macroscópica del tumor

Presentación macroscópica	n	%	% acum.
Tipo II a	1	2.63	2.63
Tipo II c	1	2.63	5.26
Formas Mixtas	2	5.26	10.53
Borrmann I	1	2.63	13.16
Borrmann II	5	13.16	26.32
Borrmann III	10	26.32	52.63
Borrmann IV	14	36.84	89.47
Borrmann V	4	10.53	100.00
Total	38	100.00	

Tipo histológico: De acuerdo a la Clasificación de Lauren, cabe destacar la mayor proporción de tumores de tipo intestinal, un 65.79% de los casos (tabla 11).

Tabla 11
Distribución según tipo histológico

Tipo histológico	n	%
Intestinal	25	65.79
Difuso	13	34.21
Total	38	100.00

Grado de diferenciación celular: La mayor frecuencia se presentó en poco diferenciado e indiferenciado, con 28.95% y 39.47%, respectivamente (tabla 12).

Tabla 12
Distribución según grado de diferenciación celular

Grado de diferenciación	n	%	% acum.
Bien diferenciado	2	5.26	5.26
Moderadamente Diferenciado	10	26.32	31.58
Poco Diferenciado	11	28.95	60.53
Indiferenciado	15	39.47	100.00
Total	38	100.00	

Compromiso ganglionar: La presencia de ganglios positivos se pesquisó en el 73.68% de los pacientes en estudio, solamente a un 5.26% de los pacientes no les fue posible investigar el compromiso ganglionar (tabla 13).

Tabla 13
Distribución según invasión ganglionar

Invasión ganglionar	n	%	% acum.
Sin	8	21.05	21.05
Con	28	73.68	94.74
No consignado	2	5.26	100
Total	38	100	

Metástasis a distancia: El 52.6% de los pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico, en este ámbito y de manera descendente: Hígado y peritoneo fueron las dos localizaciones más frecuentes (tabla 14).

Tabla 14
Distribución según metástasis a distancia

Metástasis a distancia	n	%
Con Metástasis	20	52.6
<i>hígado</i>	8	40.0
<i>peritoneo</i>	5	25.0
<i>hígado y pulmones</i>	3	15.0
<i>hígado y peritoneo</i>	2	10.0
<i>pulmones</i>	2	10.0
Sin Metástasis	18	47.4
Total	38	100.0

Etapas de la enfermedad: En los pacientes que fueron etapificados, el 60.53% se encontraba al momento del diagnóstico en etapa IV de la enfermedad.

Tabla 15
Distribución según etapa de la enfermedad

Etapas	n	%	% acum.
I (I A + I B)	2	5.26	5.26
II	1	2.63	7.89
III (III A + III B)	8	21.05	28.95
IV	23	60.53	89.47
Sin etapificar	4	10.53	100.00
Total	38	100.00	

Tratamiento: De los 38 pacientes diagnosticados, 22 de ellos no se operaron, ya sea porque la enfermedad estaba muy avanzada o bien porque rechazaron la operación. De los 16 pacientes que fueron a cirugía, sólo a 1 paciente se le realizó laparotomía exploradora ya que la extensión del tumor no justificaba de forma alguna el tratamiento quirúrgico. En 11 pacientes se efectuó cirugía con intención paliativa y en 4 con intención curativa, que equivale a un 68.8% del grupo operatorio. El tipo de gastrectomía realizada con mayor frecuencia correspondió al tipo de Gastrectomía total (60%), lo que podría atribuirse al diagnóstico tardío de la enfermedad (tabla 16).

Tabla 16
Distribución según tratamiento

Tratamiento	n	%
a. No Operado	22	57.9%
<i>Avanzado</i>	13	
<i>Fallece</i>	5	
<i>Rechaza operación paciente</i>	2	
<i>No justificado</i>	2	
b. Operado	16	42.1%
b.1. Curativa	4	25.0%
<i>Gastrectomía Subtotal</i>	1	
<i>Gastrectomía Total</i>	3	
b.2 Paliativa	11	68.8%
<i>Gastrectomía Subtotal</i>	5	
<i>Gastrectomía Total</i>	6	
b.2. Laparotomía Exploradora	1	6.3%
Total	38	100.0%

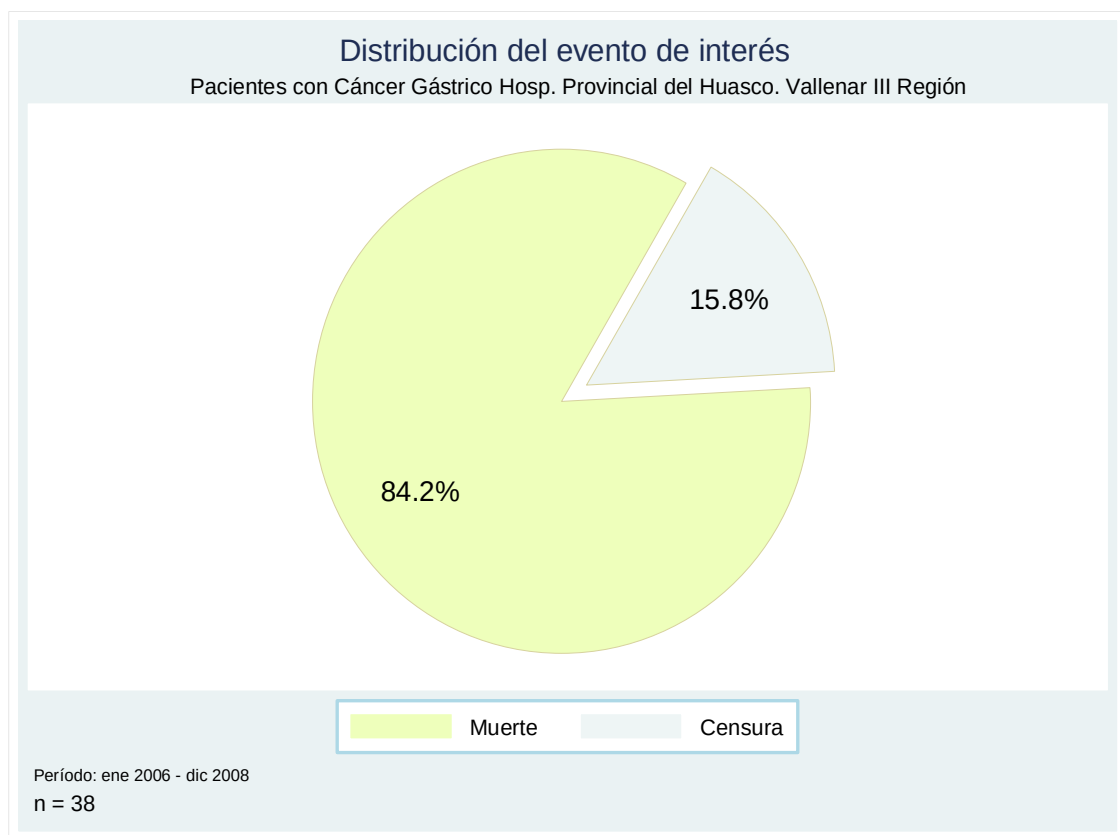
La relación de las distintas variables independientes y el evento de interés (Censura/Muerte), luego de un análisis de significación estadístico, se muestran en Anexo 2.

Análisis de Sobrevida

Caracterización del evento de interés (muerte):

El estudio partió con un total de 38 pacientes que se siguieron a lo más por 60 meses. Durante este seguimiento 32 pacientes fallecieron y a 6 de ellos no les ocurrió el evento de interés (gráfico 1).

Gráfico 1



Se encontró diferencia significativa en la edad promedio de los pacientes de acuerdo a la ocurrencia o no del evento de interés ($p= 0.0239$). Por tanto, el promedio de edad del grupo de pacientes que falleció, fue significativamente mayor al que no falleció, lo cual se traduce en que la sobrevida de los pacientes evaluados podría verse afectada por la edad.

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

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
.066	38	1	0	0.9737	0.0260	0.8275	0.9963
.263	37	1	0	0.9474	0.0362	0.8056	0.9866
.493	36	2	0	0.8947	0.0498	0.7434	0.9591
.69	34	1	0	0.8684	0.0548	0.7123	0.9430
.887	33	1	0	0.8421	0.0592	0.6819	0.9258
1.018	32	1	0	0.8158	0.0629	0.6521	0.9076
1.413	31	1	0	0.7895	0.0661	0.6229	0.8887
2.201	30	1	0	0.7632	0.0690	0.5942	0.8690
2.267	29	1	0	0.7368	0.0714	0.5661	0.8488
3.351	28	1	0	0.7105	0.0736	0.5385	0.8280
3.515	27	1	0	0.6842	0.0754	0.5115	0.8067
3.647	26	1	0	0.6579	0.0770	0.4848	0.7849
3.68	25	1	0	0.6316	0.0783	0.4586	0.7627
4.402	24	1	0	0.6053	0.0793	0.4329	0.7400
4.862	23	1	0	0.5789	0.0801	0.4075	0.7169
6.242	22	1	0	0.5526	0.0807	0.3826	0.6934
6.604	21	1	0	0.5263	0.0810	0.3581	0.6695
8.115	20	1	0	0.5000	0.0811	0.3340	0.6452
10.58	19	1	0	0.4737	0.0810	0.3103	0.6206
12.02	18	1	0	0.4474	0.0807	0.2870	0.5955
13.37	17	1	0	0.4211	0.0801	0.2642	0.5700
14.03	16	1	0	0.3947	0.0793	0.2418	0.5441
15.54	15	1	0	0.3684	0.0783	0.2198	0.5178
18.43	14	1	0	0.3421	0.0770	0.1983	0.4911
20.14	13	1	0	0.3158	0.0754	0.1773	0.4639
25.73	12	1	0	0.2895	0.0736	0.1568	0.4363
27.53	11	1	0	0.2632	0.0714	0.1369	0.4081
34.04	10	1	0	0.2368	0.0690	0.1176	0.3794
36.53	9	1	0	0.2105	0.0661	0.0989	0.3501
37.26	8	1	0	0.1842	0.0629	0.0811	0.3201
39.39	7	1	0	0.1579	0.0592	0.0641	0.2894
60.03	6	0	6	0.1579	0.0592	0.0641	0.2894

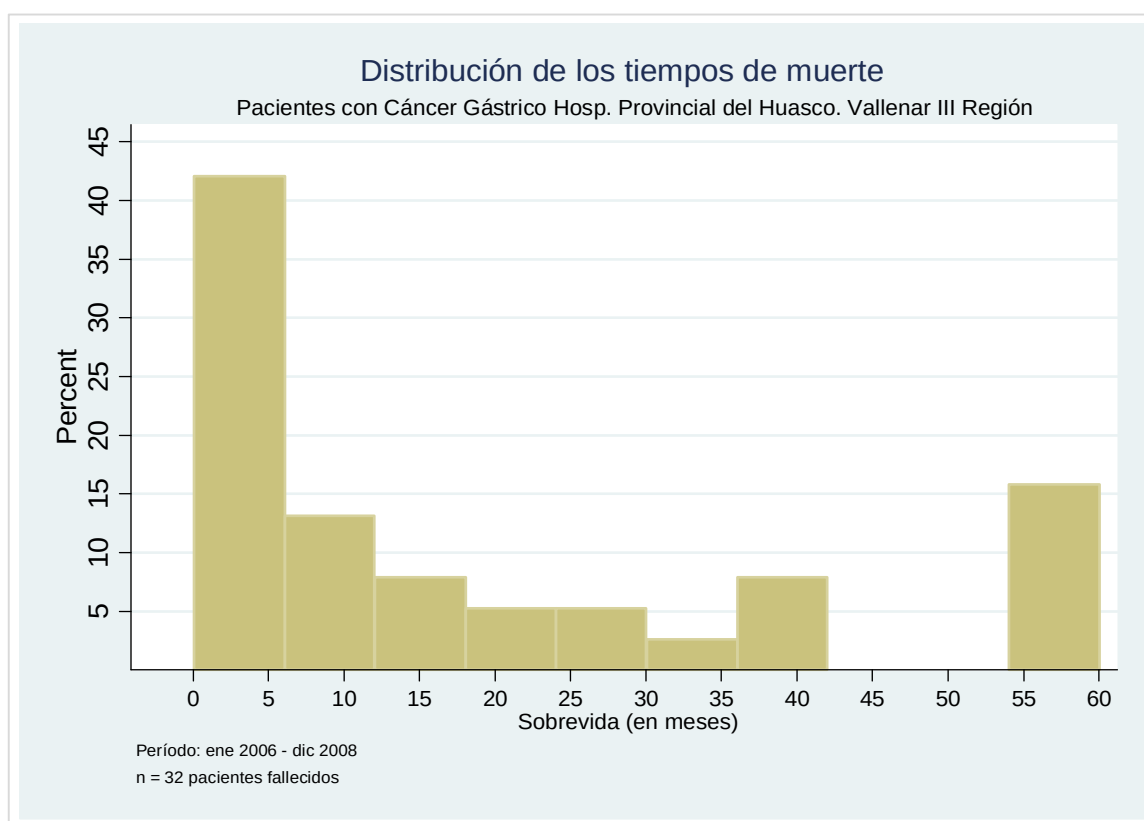
La estadística descriptiva para el tiempo de sobrevida se presenta a continuación:

Tabla 17

failure _d: Evento						
analysis time _t: Sobrevida						
	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Total	718.952	.045	38	2.27	8.12	34.04

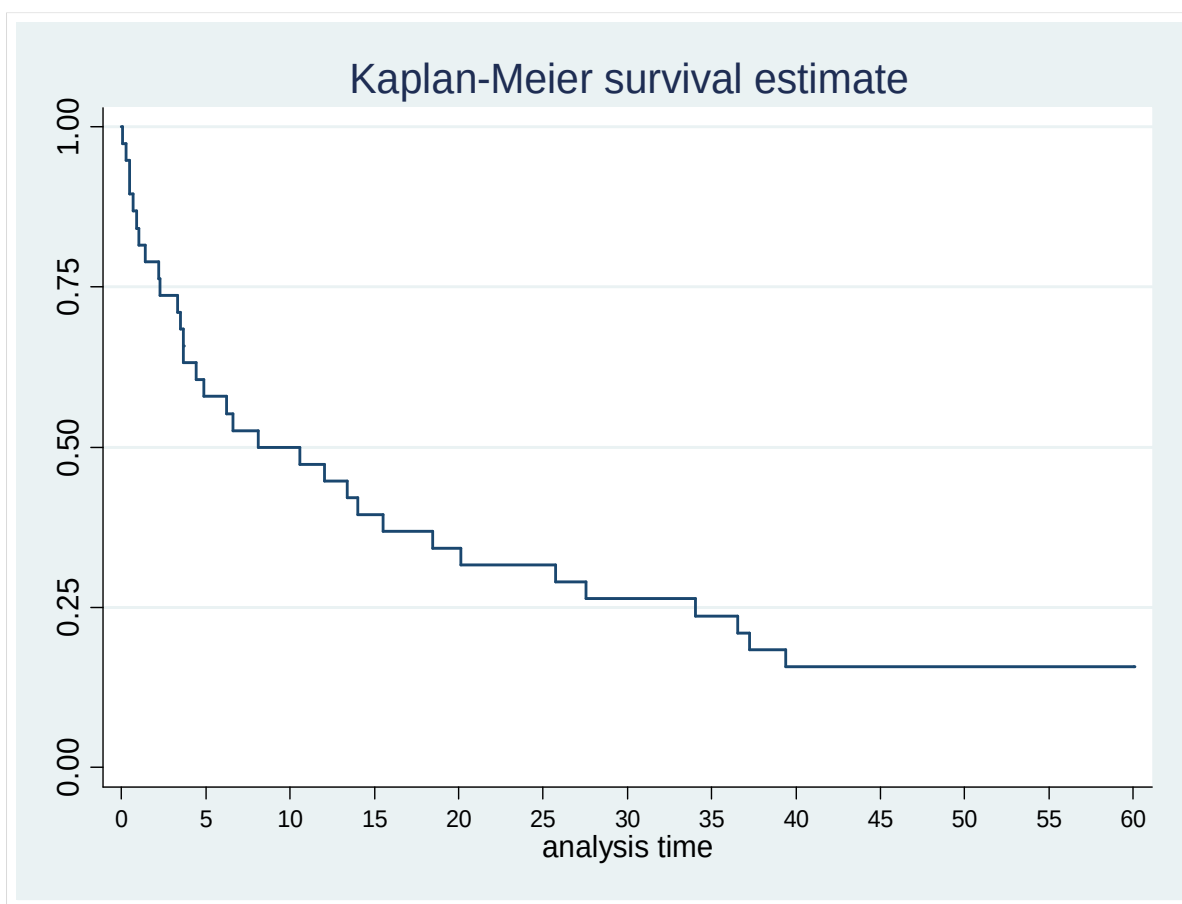
El 75% de los pacientes falleció antes de los 34 meses tras el diagnóstico de cáncer gástrico. La distribución de los tiempos de muerte se muestra en el siguiente histograma (Gráfico2).

Gráfico 2



El gráfico 3 muestra la sobrevida global de los pacientes con cáncer gástrico, cuya curva de sobrevida evidencia un decrecimiento rápido el primer mes en que la probabilidad de sobrevivir es de 0.82. Esta probabilidad sigue decreciendo en forma acelerada hasta alrededor de los 14 meses que alcanza un valor de 0.4. La curva continúa decreciendo más lentamente hasta llegar a una probabilidad de sobrevida estimada de 0.16 a los 60 meses.

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



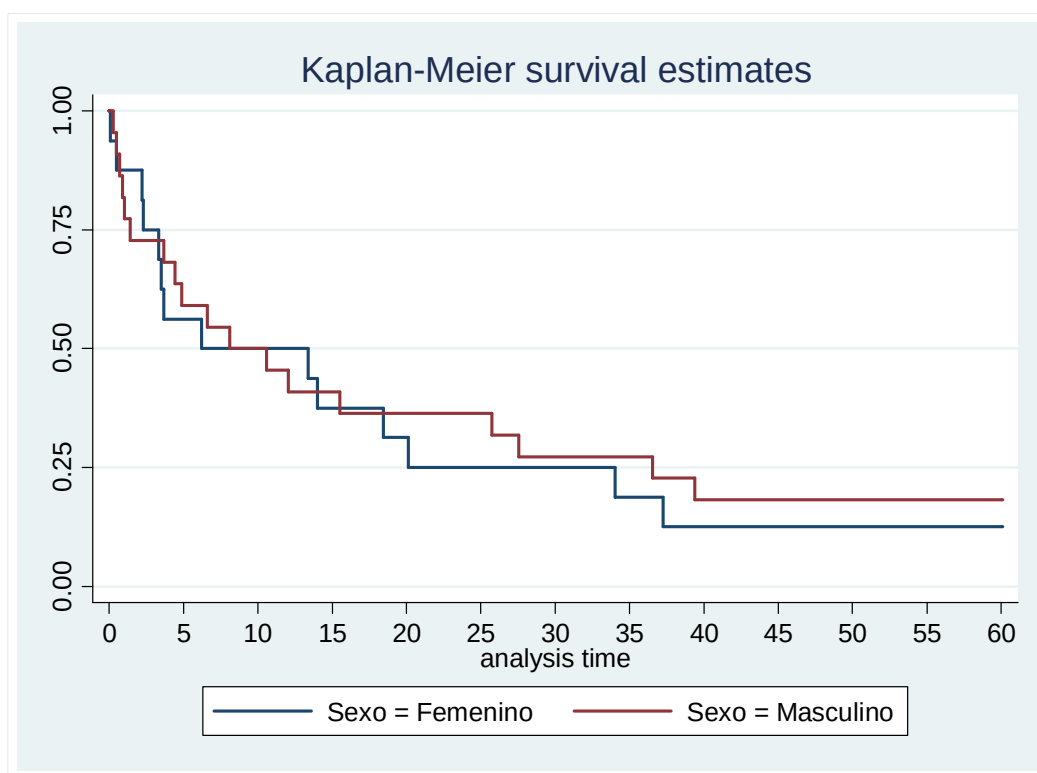
Sexo: Al analizar el tiempo de sobrevida según la variable sexo, la tabla 18 muestra que el 75% de los hombres sobrevivieron hasta los 37 meses, en cambio las mujeres no sobrevivieron más allá de los 20 meses.

Tabla 18

Sexo	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	----tiempo sobrevida----		
				25%	50%	75%
Femenino	279.131	.050	16	2.27	6.24	20.14
Masculino	439.821	.041	22	1.41	8.12	36.53
total	718.952	.045	38	2.27	8.12	34.04

Las curvas de sobrevida estimada en ambos sexos son similares hasta aproximadamente 15 meses de diagnosticada la enfermedad, posterior a ese tiempo las curvas se separan, siendo levemente la sobrevida para los hombres.

Gráfico 4 **Sobrevida según sexo.**



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

Tabla 19

Log-rank test for equality of survivor functions		
Sexo	Events observed	Events expected
Femenino	14	12.95
Masculino	18	19.05
Total	32	32.00
chi2(1) =		0.14
Pr>chi2 =		<u>0.7054</u>

De la tabla 19 y del análisis efectuado, se puede señalar que no existe diferencia significativa en las curvas de sobrevivencia según sexo, lo cual indicaría que el tiempo de sobrevivencia no se ve afectado por esta variable ($p=0.7054$).

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

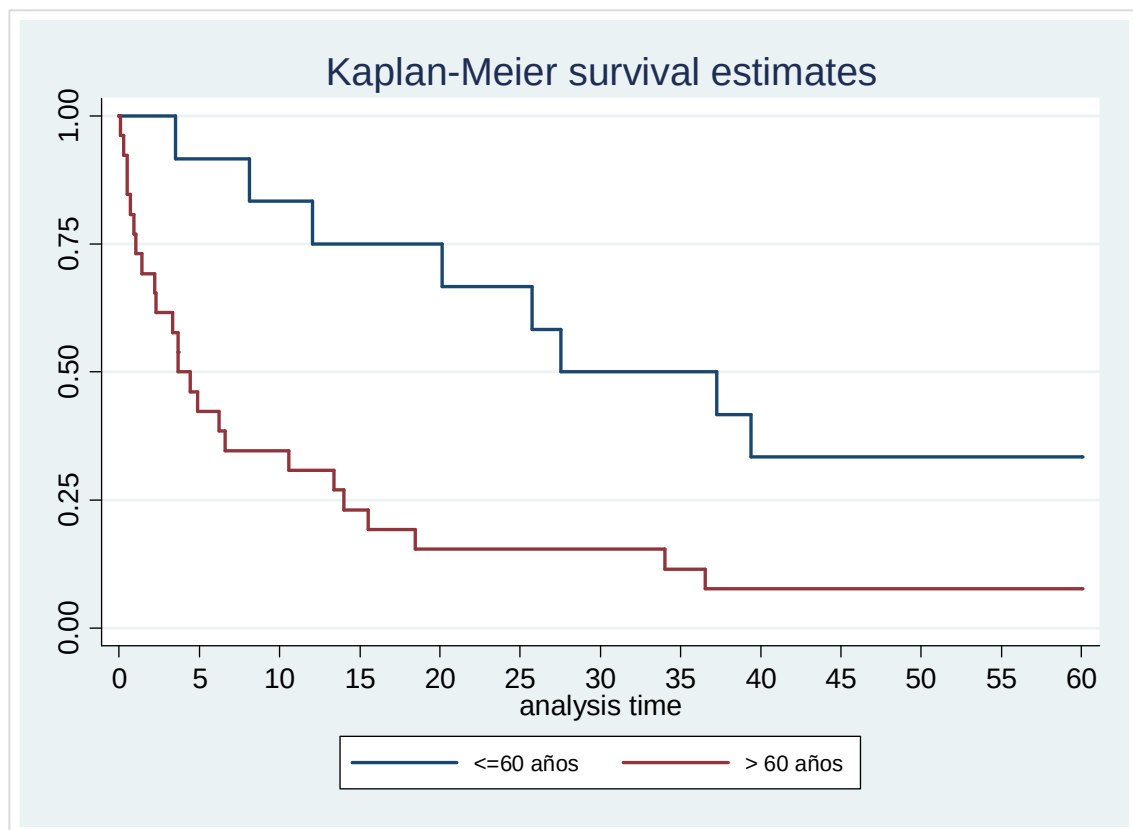
Tabla 20

		Survivor Function	
cat_Edad60		<=60a	> 60a
time	0	1.0000	1.0000
	7	0.9167	0.3462
	14	0.7500	0.2692
	21	0.6667	0.1538
	28	0.5000	0.1538
	35	0.5000	0.1154
	42	0.3333	0.0769
	49	0.3333	0.0769
	56	0.3333	0.0769
	63	.	.

El gráfico 5 y los valores obtenidos en la tabla 20, exhiben que la probabilidad de sobrevida no es similar en ambos grupos. Se produce una estabilización de la curva de sobrevida en el grupo de los menores de 60 años. Situación contraria se produce en los mayores de 60 años, donde la probabilidad sigue decreciendo conforme transcurre el tiempo. Al comparar las curvas de sobrevida a través de la dística de Log-Rank, ésta arroja un valor $p=0.0035$, por lo que las curvas difieren significativamente, evidenciando que la sobrevida de los pacientes se ve afectada por la edad.

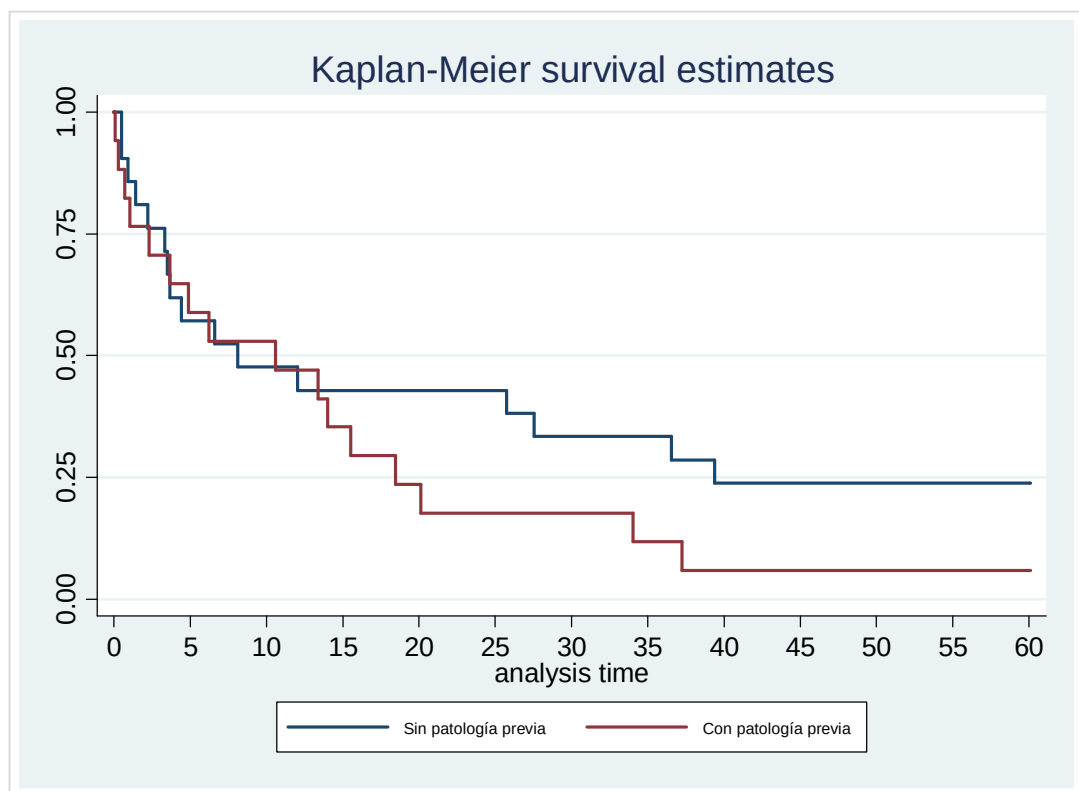
Según el Modelo de Cox aplicado a esta variable, el riesgo de morir por cáncer gástrico que tiene un paciente con edad mayor a 60 años, es 3.21 veces superior referente a una edad por debajo de los 60 años, diferencia que es significativa ($p= 0.005$). (Anexo 3 a)

Gráfico 5 **Sobrevida según edad**



Patología previa: Aquellos pacientes que al momento del diagnóstico de la enfermedad presentaban patología crónica asociada, tuvieron un tiempo de sobrevida similar de los que no la presentaron. Tanto al primer cuartil como en la mediana, los tiempo de sobrevida según la presencia o no de patología previa fueron semejantes. Respectivamente, con patología previa fue: 2.3 – 10.6 y sin patología previa: 3.4 – 8.1 meses respectivamente. La comparación de las curvas de sobrevida, mediante la dística de Log-Rank, indica que sobrevida de los pacientes no se ve afectada por la presencia de patologías previas. ($p=0.2242$)

Gráfico 6. Sobrevida según patología previa



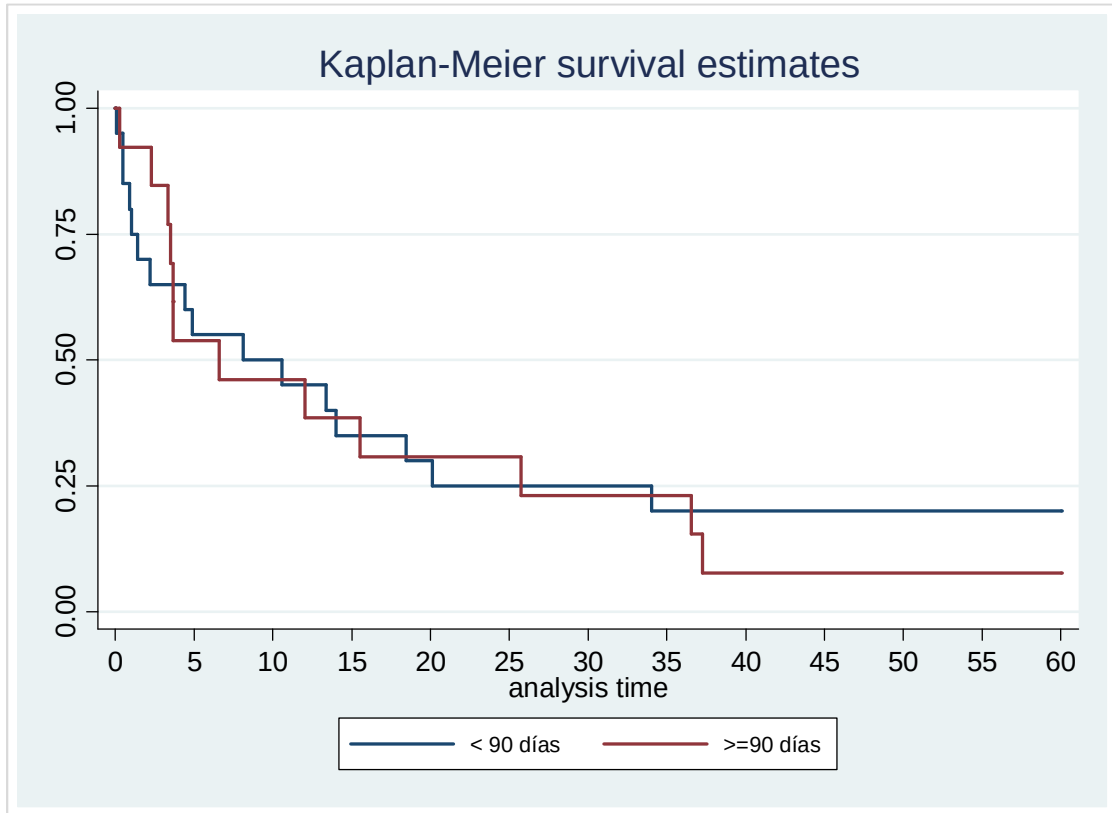
El **tiempo de evolución de los síntomas** mostró que los pacientes con menos de tres meses de enfermedad tuvieron un pronóstico similar de sobrevida en comparación con los pacientes que presentaron mayor tiempo las molestias, encontrándose que el 75% de los pacientes, no logró sobrevivir más allá de los 25 meses, como se muestra en el siguiente cuadro:

Tabla 21

Ev. Síntomas Agr. en días	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	----- tiempo sobrevida -----		
				25%	50%	75%
< 90 días	374.638	.0427	20	1.02	8.12	20.14
=>90 días	210.433	.0570	13	3.52	6.60	25.73
Total	585.071	.0479	33	2.27	8.12	25.73

El siguiente gráfico (gráfico 7) muestra las curvas de sobrevida según tiempo de evolución de los síntomas, en donde ambas curvas presentan un decrecimiento constante y similar, transcurrido año y medio de observación. Posteriormente, estas curvas continúan decreciendo en forma paulatina, pero similar; hasta llegar a una probabilidad de 0.0769 a los 5 años en aquellos pacientes que consultaron después de los 90 días. Al comparar las curvas, se evidencia que la sobrevida no se ve afectada por el tiempo de evolución de la enfermedad ($p= 0.7640$).

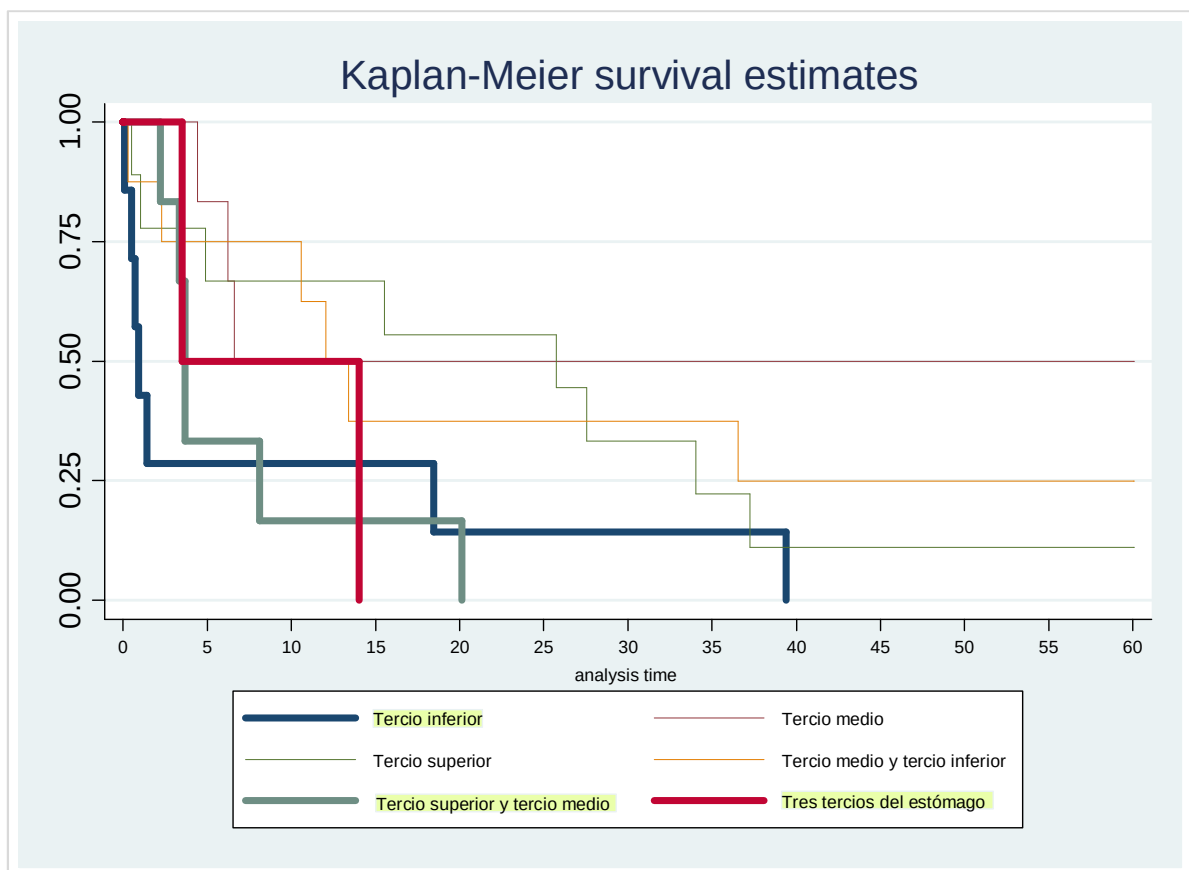
Gráfico 7. **Sobrevida según tiempo de evolución de los síntomas**



Localización del tumor en la pared gástrica: Se puede apreciar que los pacientes con tumores ubicados en: -Tercio Inferior, -Tercio superior y tercio Medio, y -Tres Tercios del estómago, no consiguen sobrevivir al período en estudio. Por tanto la probabilidad de sobrevida es 0.0; tal como exhibe el gráfico 8 esto ocurre aproximada mente a los: 40, 20 y 14 meses respectivamente.

La probabilidad de sobrevida para el resto de las localizaciones del tumor, se vuelven estables a partir de tercer año y medio.-

Grafico 8. Sobrevida según localización del tumor



La dódima de log-Rank determinó que no existe diferencias significativas entre las curvas de sobrevida de acuerdo a la localización del tumor en el estómago ($p= 0.0909$).

Pero, con la intención de identificar entre que pares de curvas de sobrevida podría apreciarse alguna diferencia estadísticamente significativa, se procedió con agrupar aquellas localizaciones que afectan a Dos tercios o más del estómago, luego comparar entre las localizaciones del tumor dualmente; como se muestran en los siguientes gráficos y tablas:

Gráfico 9: Tercio inf. v/s Tercio medio

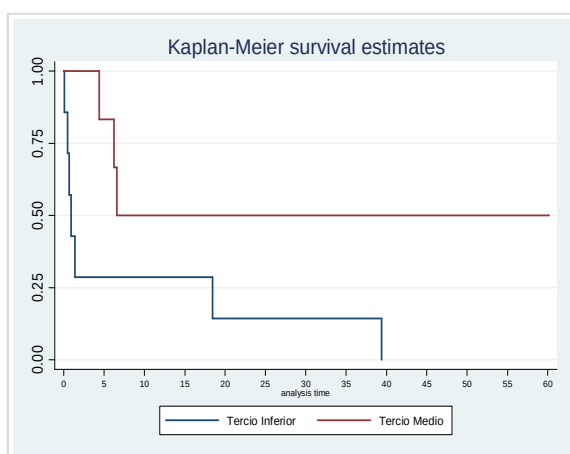


Gráfico 10: Tercio inf. v/s Tercio sup.

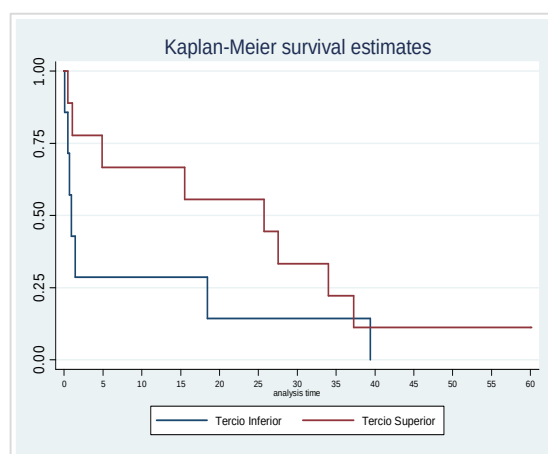


Gráfico 11: Tercio inf. v/s Dos tercios o +

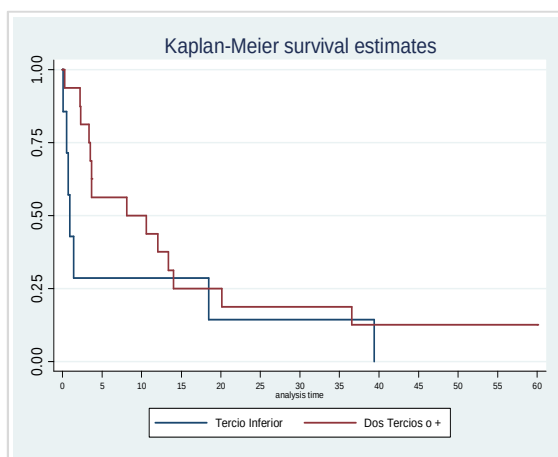


Gráfico 12: Tercio medio v/s Tercio superior

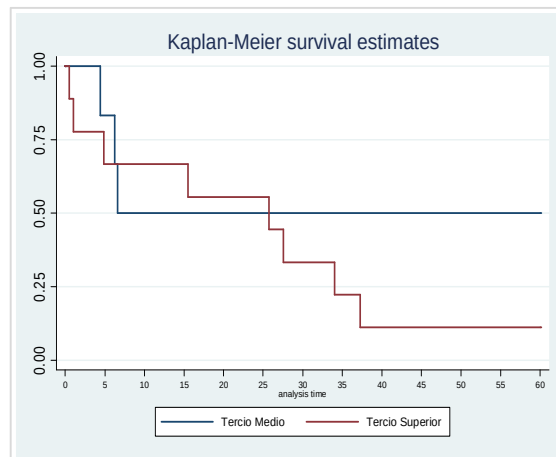
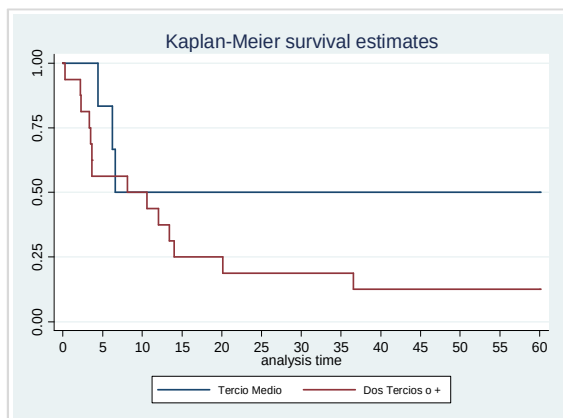
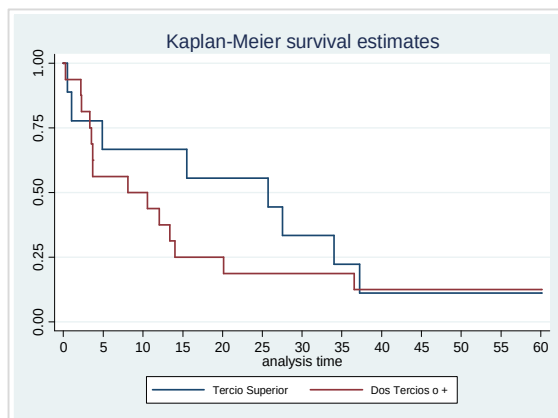


Gráfico 13: Tercio medio v/s Dos tercios o +**Gráfico 14:** Tercio medio v/s dos tercios o +**Tabla 22**

Test Log – Rank según localizaciones del tumor

Localización	Chi2	Probabilidad
Inferior – Medio	4.71	0.0300 (*)
Inferior – Superior	1.66	0.1972
Inferior – Dos tercios o más	1.67	0.1964
Medio – Superior	1.22	0.2698
Medio – Dos Tercios o más	2.03	0.1537
Superior – Dos tercios o más	0.60	0.4378

(*)= Diferencia significativa entre las curvas

Una vez realizadas las respectivas dójimas de log-rank, se determinó que sólo existe diferencia significativa entre las curvas de sobrevida de aquellos pacientes con tumores localizados en el tercio inferior respecto de aquellos que tenían la lesión localizada en el Tercio Medio. De acuerdo al Modelo de Cox el riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores localizados en el Tercio inferior del órgano es 2.31 veces mayor, que en los pacientes con tumores en otras localizaciones. (Anexo 3 b)

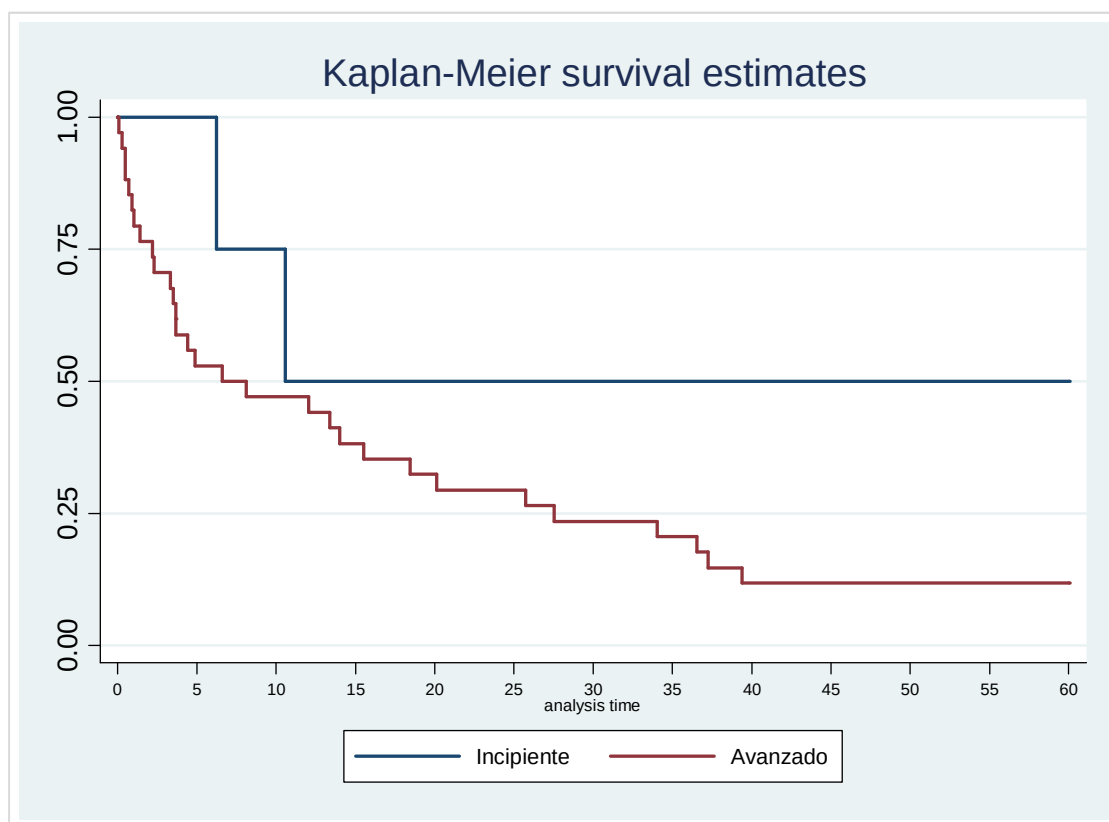
Profundidad de la infiltración tumoral: Al analizar el tiempo de sobrevida de los pacientes de acuerdo a la invasión tumoral de la pared gástrica, se encontró que la mediana para los pacientes con tumores Incipientes fue de 11 meses y para pacientes con tumores avanzados fue de 7 meses.

Tabla 23

Profundidad	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Incipiente	136.871	.015	4	6.24	10.58	.
Avanzado	582.081	.052	34	2.20	6.60	27.53
total	718.952	.045	38	2.27	8.12	34.04

Los pacientes con tumores avanzados tuvieron una menor sobrevida cercana al 11.76% después de cinco años, respecto de aquellos casos con tumores incipientes cuya sobrevida alcanzó al 50% en el mismo tiempo de observación.

Gráfico 15. **Sobrevida según profundidad de la infiltración tumoral**



Se puede observar en los 12 primeros meses un importante decrecimiento en la curva de los pacientes con tumores avanzados, donde alrededor del 53% de ellos no sobrevivió al año; posteriormente la curva continúa decreciendo más lentamente. Se destaca que no se registraron pacientes clasificados con cáncer intermedio. Al comparar las curvas de sobrevida de los pacientes con cáncer avanzado e incipiente, no resultó significativa ($p= 0.1551$). Se establece de esta forma que la sobrevida de los pacientes no se ve influenciada por la profundidad de la invasión tumoral en la pared gástrica. No obstante, aplicando igualmente el modelo de riesgos proporcionales para evaluar el riesgo, se puede señalar que el riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores avanzado es de 2.72 veces mayor, que en los paciente con tumores incipientes. (Anexo 3 c)

Presentación macroscópica del tumor: Para analizar la sobrevida de acuerdo a la presentación macroscópica del tumor, se procedió a efectuar una agrupación (en base a la frecuencia observada) de esta variable ordinal. Agrupándose, para efectos del tratamiento de la información, junto con conocer el impacto de ésta sobre la sobrevida de los pacientes, de la siguiente forma:

- *Presentación Macroscópica Grupo A:* Tipo II a, Tipo II c, Formas Mixtas, Borrmann I, Borrmann II y Borrmann III
- *Presentación Macroscópica Grupo B:* Borrmann IV y Borrmann V

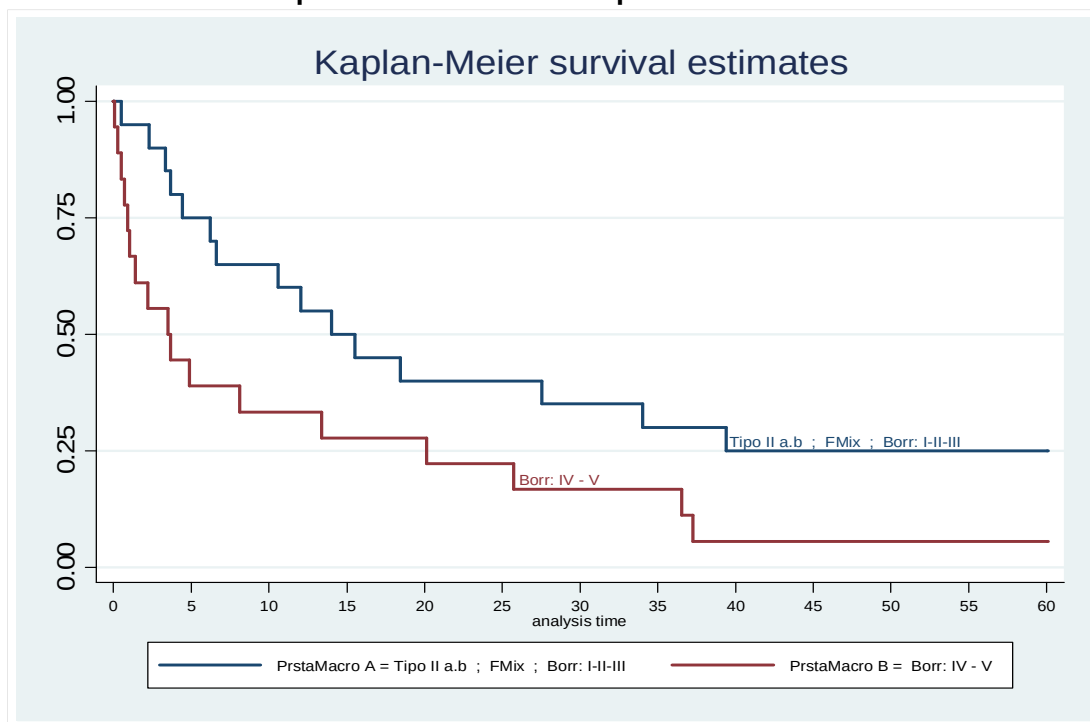
El siguiente cuadro describe los tiempos de sobrevida para esta clasificación:

Tabla 24

PrstaMacro	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	----tiempo sobrevida----		
				25%	50%	75%
PrstaMacro A	498.729	.035	20	4.40	14.03	39.39
PrstaMacro B	220.223	.077	18	.89	3.52	20.14
total	718.952	.045	38	2.27	8.12	34.04

Al analizar el tiempo de sobrevida se encontró que la el 75% de los pacientes con tipo de Presentación macroscópico B no sobrevivieron más allá de los 20 meses.

Gráfico 16 **Sobrevida según clasificación de la presentación macroscópica del tumor**



La décima de Log-Rank detecta que existen diferencias significativas entre las curvas de supervida de acuerdo a la agrupación del tipo macroscópico. El siguiente cuadro muestra el p-value de dicha comparación:

Tabla 25

Log-rank test for equality of survivor functions		
PrstaMacro	Events observed	Events expected
PrstaMacro A (Tipo IIa.b ; FMix ; Borr:I-II-III)	15	20.71
PrstaMacro B (Borr: IV - V)	17	11.29
Total	32	32.00
chi2(1) = 4.55		
Pr>chi2 = 0.0329 (*)		
(*)= Diferencia significativa entre las curvas		

Al evaluar el riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con Presentación Macroscópica Grupo B, este es de 2.11 veces mayor respecto de los pacientes con Presentación Macroscópica Grupo A. (Anexo 3 d)

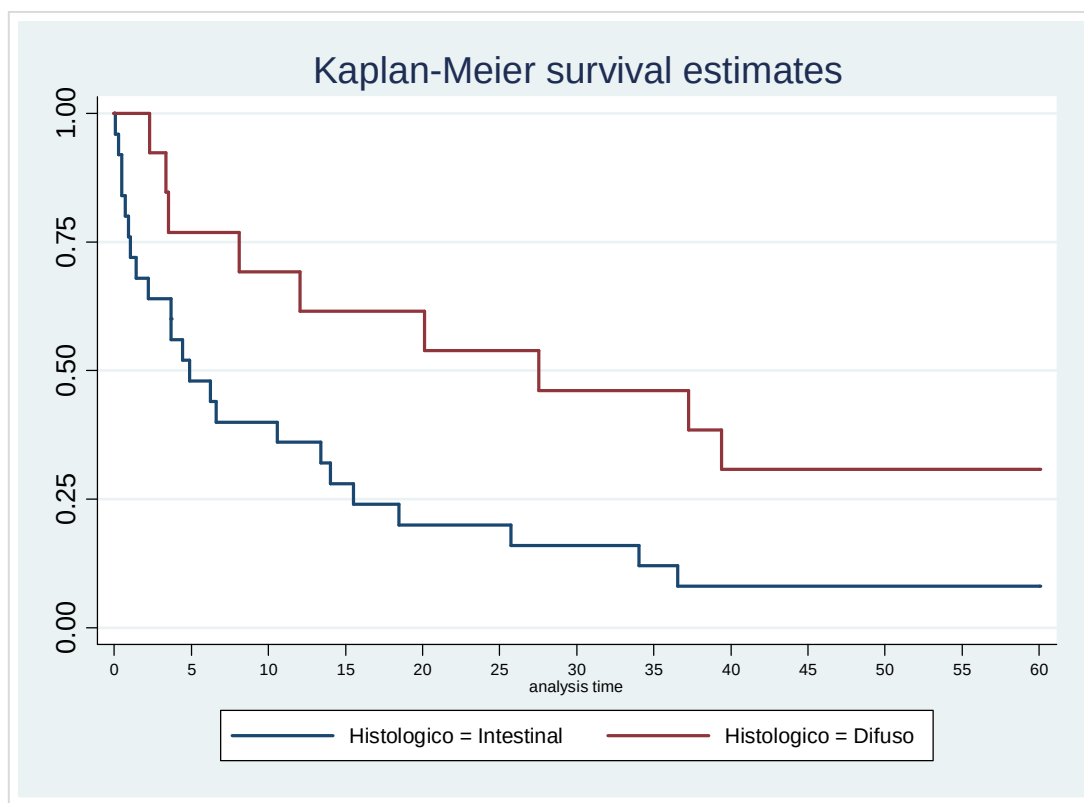
Tipo histológico: De acuerdo a la Clasificación histológica de Lauren, se observó en los pacientes estudiados que el tiempo de sobrevida por lesiones de tipo Intestinal fue menor que en los pacientes con tumores del tipo Difuso. El siguiente cuadro muestra que el 75% de los pacientes con lesiones de tipo intestinal no sobrevivieron más allá de los 15 meses, en cambio aquellos con lesiones de tipo difuso sobrevivieron muy por sobre los 28 meses.

Tabla 26

Histológico	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. De sujetos	----tiempo sobrevida----	25%	50%	75%
Intestinal	325.258	.071	25	1.02	4.86	15.54	
Difuso	393.694	.023	13	8.12	27.53	.	
total	718.952	.045	38	2.27	8.12	34.04	

Los pacientes con lesiones de tipo intestinal tuvieron una sobrevida a cinco años del 8%, y los del tipo difuso del 30%. Se puede observar en ambas curvas un decrecimiento brusco hasta el año aproximadamente, estabilizándose a partir de los 16 meses en el caso de los de tipo difuso y 30 meses los de tipo intestinal (gráfico 17). Al comparar las curvas de sobrevida de esta variable se detecta que existe diferencia significativa ($p= 0.0200$).

Gráfico 17 **Sobrevida según tipo histológico**



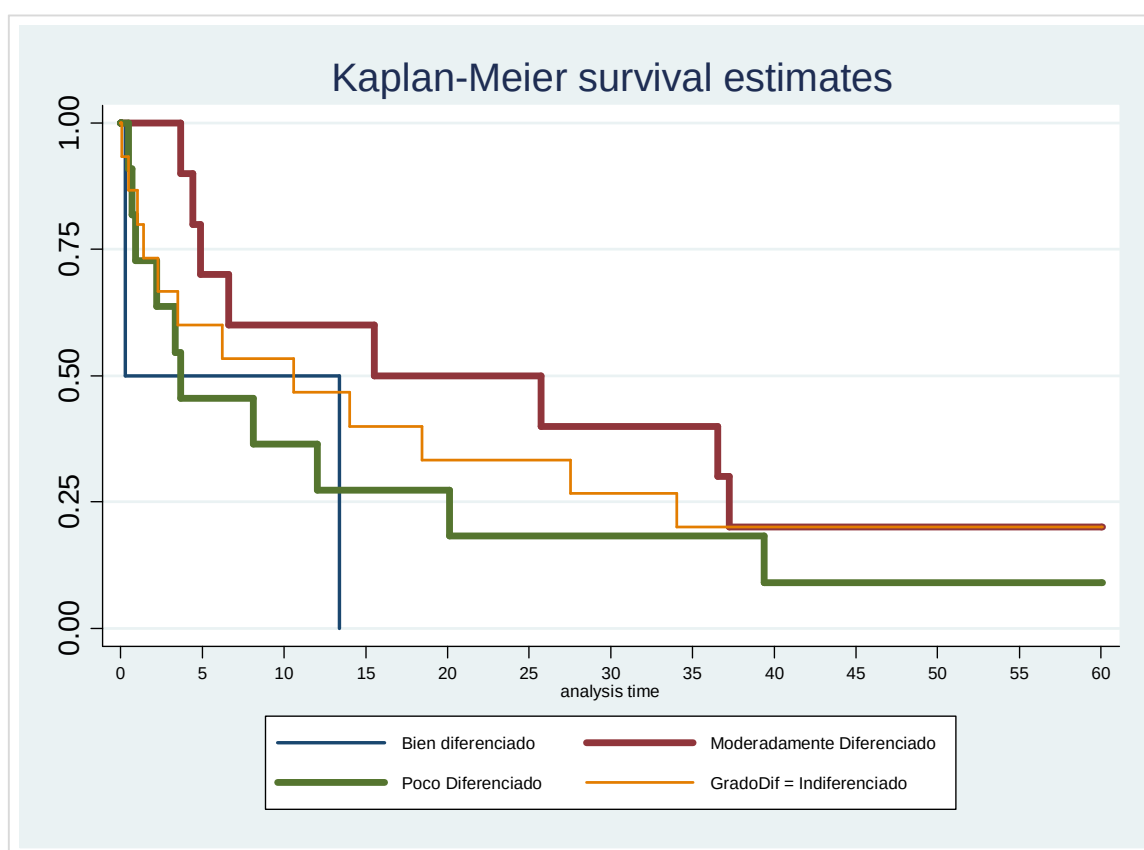
El riesgo de morir por cáncer gástrico en los pacientes con tumores de tipo intestinal es 2.5 veces mayor respecto de los pacientes con tumores de tipo difuso. (Anexo 3 e)

Grado de diferenciación celular: Se encontró un tiempo de sobrevida mayor para aquellos pacientes con lesiones *moderadamente diferenciadas*, siendo la mediana de 15.5 meses lo que cuadruplica el 3.7 alcanzado por los casos con lesiones *poco diferenciadas*.

Tabla 27

Gr. dif celular	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Bien dif	13.635	.147	2	.26	.26	13.37
Mode dif	254.621	.031	10	4.86	15.54	37.26
Poco dif	150.999	.066	11	.89	3.68	20.14
Indiferenciado	299.697	.040	15	1.41	10.58	34.04
total	718.952	.0445	38	2.27	8.12	34.04

Gráfico 18 Sobrevida según grado de diferenciación celular



Al aplicar la décima de Log-Rank se puede observar que no existen diferencia significativas, conjuntamente entre las curvas de sobrevida de los pacientes según el grado de diferenciación celular ($p=0.3963$). El siguiente cuadro muestra el p-value de las comparaciones dos a dos entre curvas:

Tabla 28

Test Log – Rank según Grado de Diferenciación celular

Grado de diferenciación celular	Chi2	Probabilidad
Bien diferenciado - Mod. diferenciado	2.49	0.1149
Bien diferenciado - Poco diferenciado	0.28	0.5983
Bien diferenciado - Indiferenciado	1.22	0.2685
Mod. diferenciado - Poco diferenciado	1.62	0.2036
Mod. diferenciado - Indiferenciado	0.42	0.5165
Poco diferenciado - Indiferenciado	0.50	0.4774

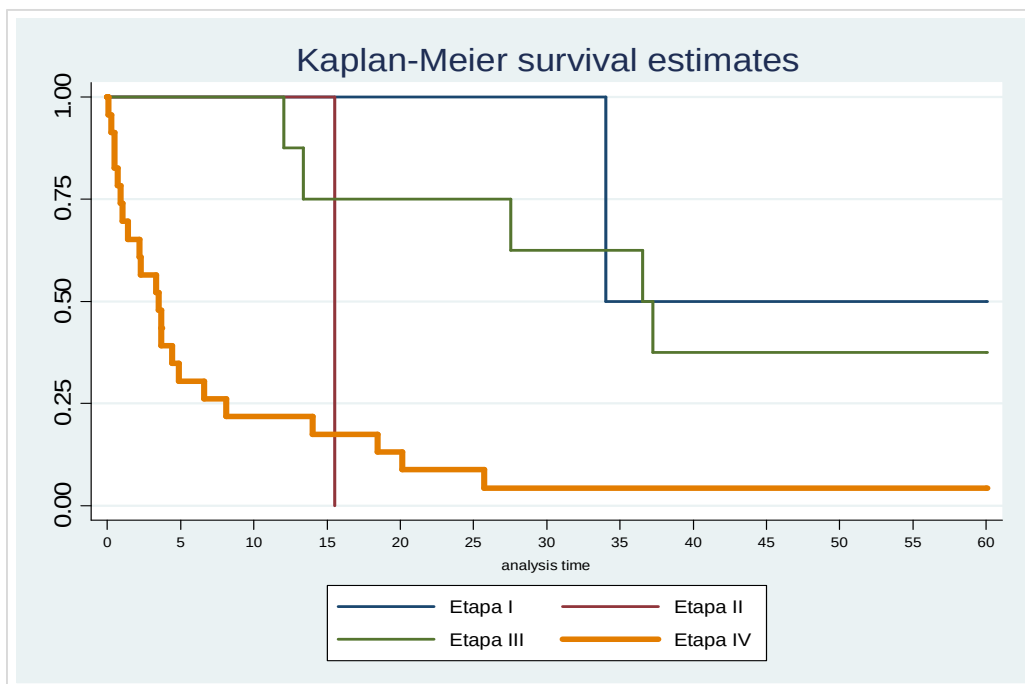
El riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con células poco diferenciada es 1.5 veces mayor, respecto del resto de los pacientes controlados; a pesar de no existir diferencia significativa entre las curvas.

Etapas clínicas de la enfermedad: En etapa IV, se concentra la mayor frecuencia de pacientes, el 75% de ellos no logró sobrevivir más allá de 8.1 meses, sólo un caso sobrevivió a los 5 años, siendo la sobrevida de un 4% al final del estudio para esta etapa.

Tabla 29

Etapa	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	---tiempo 25%	sobrevida 50%	--- 75%
Etapa I	94.062	.010	2	34.04	34.04	.
Etapa II	15.540	.064	1	.	.	.
Etapa III	306.795	.016	8	13.37	36.53	.
Etapa IV	186.317	.118	23	.89	3.52	8.12
total	602.714	.048	34	2.20	6.60	27.53

Gráfico 19 **Sobrevida según etapa clínica**



Al aplicar la décima de Log Rank se puede establecer que existen diferencias en las curvas de sobrevida de los pacientes en etapa IV cuya sobrevida es notoria y más abundante en cuanto a casos observados, respecto del resto de las etapas I, II, III de los pacientes. Las diferencias entre las distintas etapas se presentan en el siguiente cuadro:

Tabla 30

Test Log – Rank según Etapa Clínica

Etapa Clínica	Chi2	Probabilidad
Etapa I - Etapa II	2.00	0.1573
Etapa I - Etapa III	0.10	0.7483
Etapa I - Etapa IV	4.12	0.0425 (*)
Etapa II - Etapa III	1.17	0.2801
Etapa II - Etapa IV	0.32	0.5737
Etapa III - Etapa IV	10.99	0.0090 (*)

(*)= Diferencia significativa entre las curvas

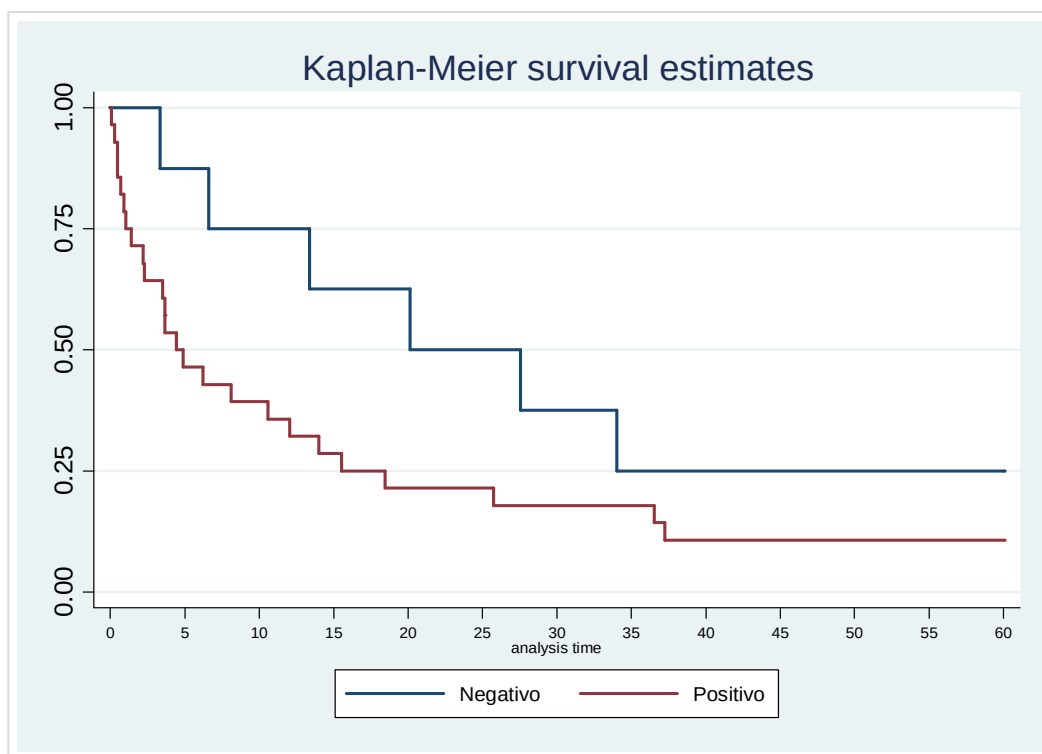
El riesgo de morir por cáncer gástrico en etapa IV, es 5.15 veces mayor respecto de las otras etapas clínicas. (Anexo 3 f)

Compromiso ganglionar: El tiempo de sobrevida en los pacientes sin compromiso fue mayor que en aquellos con compromiso. Así se observa que las tres cuartas partes de los pacientes con invasión ganglionar no lograron sobrevivir más allá de 15 meses. Un pronóstico mejor tuvieron aquellos pacientes sin invasión ganglionar ya que la mitad sobrevivieron al menos 20 meses. A los 5 años se encontró que 25% de los pacientes sin compromiso ganglionar sobrevivieron, y en el otro grupo sólo un 10.7%.

Tabla 31

C. Ganglionar	tiempo al riesgo	tasa incidencia	núm. de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Negativo	225.086	.027	8	6.60	20.14	34.04
Positivo	394.449	.063	28	1.02	4.40	15.54
total	619.535	.050	36	2.20	6.60	25.73

Gráfico 20 **Sobrevida según compromiso ganglionar**



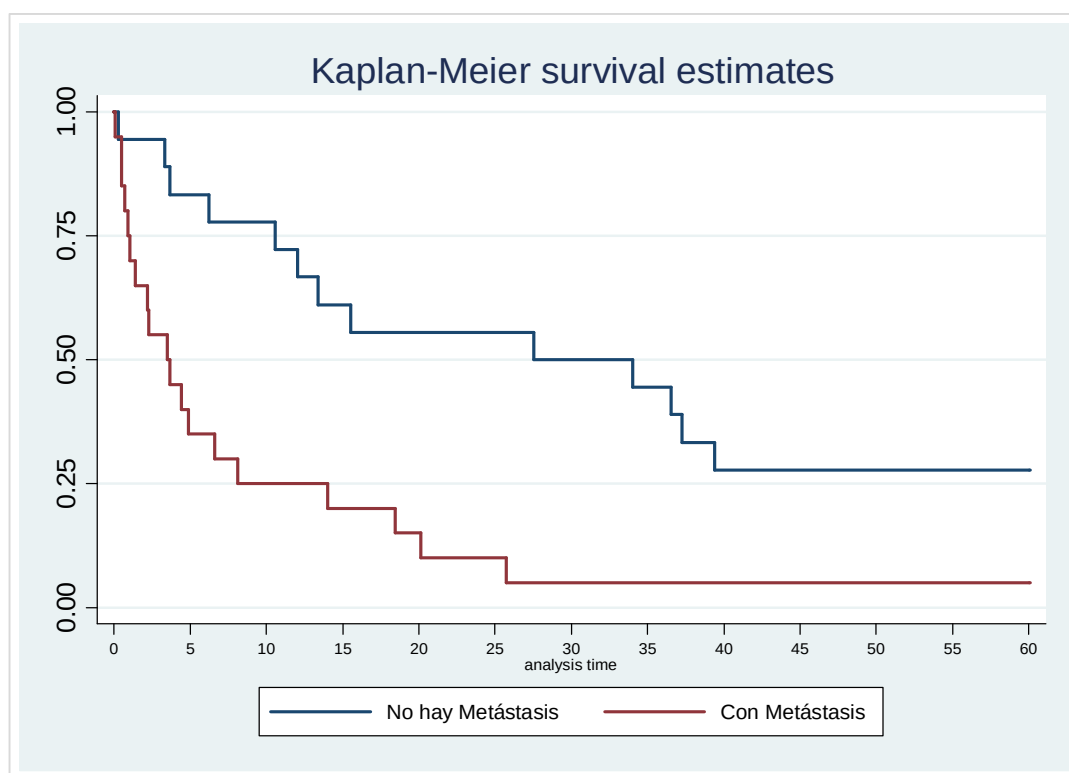
Las curvas de sobrevida no son significativamente distintas (p-value=0.1189). Sin embargo, igualmente al evaluar el riesgo de morir de cáncer gástrico en aquellos pacientes con compromiso ganglionar este es 2.01 veces mayor.

Metástasis a distancia: El tiempo de sobrevida en los pacientes sin metástasis fue notablemente mayor que en aquellos con metástasis, lo cual se refleja en que el 75% de los casos con metástasis no logra sobrevivir 9 meses.

Tabla 32

Metástasis	tiempo al riesgo	tasa incidencia	núm. de sujetos	----tiempo sobrevida----		
				25%	50%	75%
SIN	539.929	.024	18	10.58	27.53	.
CON	179.023	.106	20	.89	3.52	8.12
total	718.952	.045	38	2.27	8.115	34.04

Gráfico 21 **Sobrevida según metástasis a distancia**



En los casos en que no existió metástasis a distancia, la sobrevida de los pacientes alcanzó un 27.8% a los 5 años. Al comparar las curvas de esta variable, ambas difieren significativamente ($p\text{-value} = 0.0013$) y el riesgo de morir para los pacientes con metástasis es de 3.23 veces mayor. (Anexo 3 g)

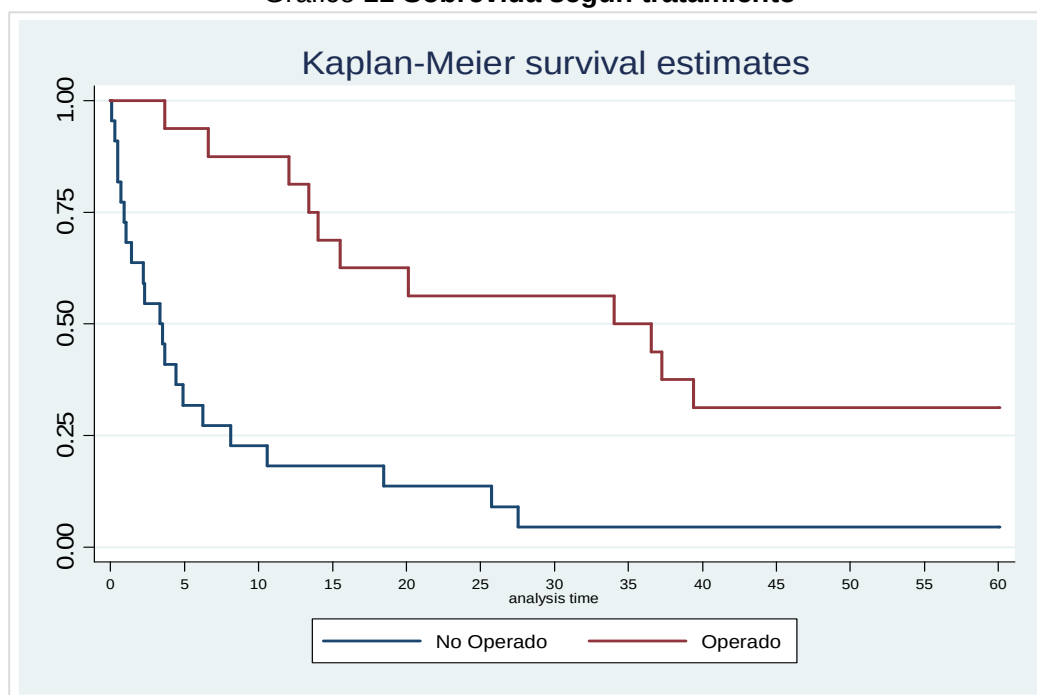
Tratamiento: La sobrevida fue significativamente menor en el grupo de pacientes que no fue operado, con una mediana de 3.4 meses frente al grupo operado cuya mediana de sobrevida fue de 34.4 meses.

Tabla 33

Tratamiento	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	núm. de sujetos	----tiempo sobrevida---- 25% 50% 75%		
No Operado	186.217	.113	22	.89	3.35	8.12
Operado	532.735	.021	16	13.37	34.04	.
total	718.952	.045	38	2.267	8.115	34.037

La sobrevida a 5 años de los pacientes *operados* fue de 31% en comparación al 5% para los pacientes que no se operaron. Existe diferencia significativa entre ambas curvas de sobrevida, siendo mejor la sobrevida en los pacientes operados ($p=0.0001$). De acuerdo al Modelo de Cox, los pacientes operados tiene 0.24 veces menor riesgo de morir que aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente; evidenciando el carácter protector de esta variable. Por ende, aquellos pacientes no operados tienen 4.2 veces más riesgo de morir por cáncer gástrico respecto de aquellos operados. (Anexo 3 h)

Gráfico 22 **Sobrevida según tratamiento**



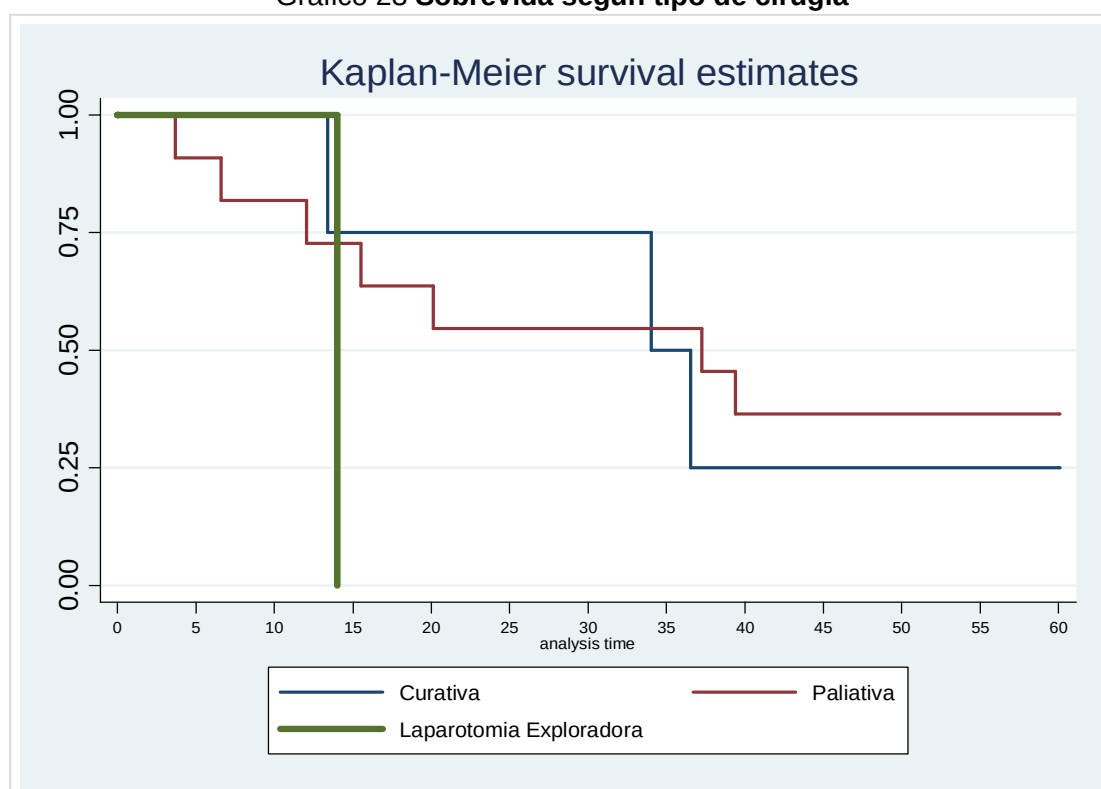
Tipo de cirugía: La sobrevida en el grupo de pacientes sometidos a cirugía curativa y paliativa son similares, siendo la mediana de la primera ligeramente mejor con 34 meses, respecto de la segunda con 37.2 meses respectivamente.

Tabla 34

Tipo de Cir.	tiempo al riesgo	tasa de incidencia	número de sujetos	---tiempo sobrevida---		
				25%	50%	75%
Curativa	143.968	.021	4	13.37	34.04	36.534
Paliativa	374.738	.019	11	12.03	37.26	.
Lap. Expl	14.029	.071	1	.	.	.
total	532.735	.021	16	13.37	34.04	.

Al analizar la curva de sobrevida (grafico 23) de acuerdo al tipo de cirugía efectuada, se observa un paciente fallecido que no se le realizó la resección del tumor, vale decir, se le efectuó laparotomía exploradora, y fue 14 meses el tiempo de prolongación de su sobrevida.

Gráfico 23 Sobrevida según tipo de cirugía



Al aplicar la décima de Log Rank se puede establecer que no existen diferencias entre las curvas de sobrevida de los pacientes según el tipo de cirugía ($p= 0.5259$). El siguiente cuadro muestra los p-value de las comparaciones entre curvas:

Tabla 35

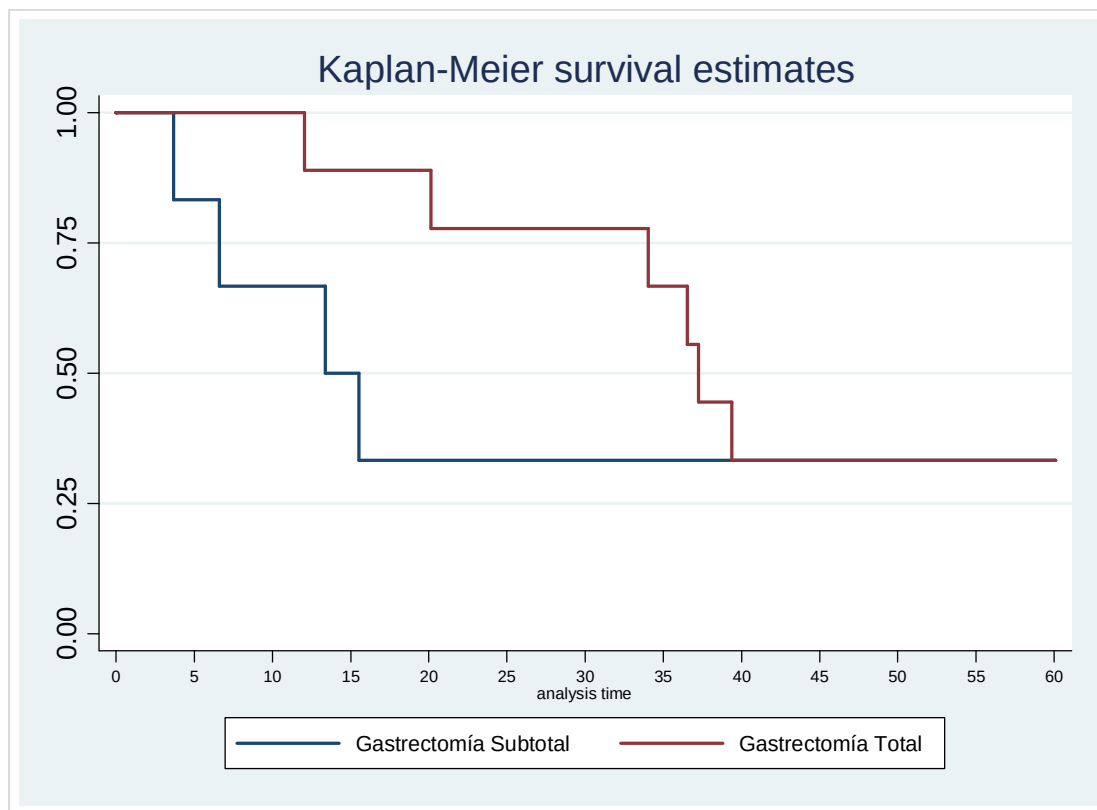
Test Log – Rank según tipo de cirugía

Etapas Clínicas	Chi2	Probabilidad
Curativa - Paliativa	0.06	0.8053
Curativa – Laparotomía exploradora	0.87	0.3508
Paliativa – Laparotomía Exploradora	1.09	0.2973

El paciente sometido a la laparotomía exploradora presentaba 3.2 veces más riesgo de morir, respecto de aquellos operados con intención curativa o paliativa; a pesar de no existir diferencia significativa entre curvas.

Finalmente, de acuerdo al **tipo de gastrectomía** efectuada a los grupos resecados, se puede observar que el tiempo de sobrevida en los pacientes con gastrectomía subtotal fue similar a los pacientes a los que se les realizó gastrectomía total. Es así, que la sobrevida a 5 años fue de un 33% en ambos casos. No existiendo evidencia estadística para afirmar que ambas curvas difieren ($p= 0.4685$). A través del modelo de Cox el riesgo de morir por cáncer gástrico de los pacientes con gastrectomía subtotal es de 1.6 veces mayor que de aquellos con total, a pesar de no ser significativamente estadística esta estimación.

Gráfico 24. **Sobrevida según tipo de gastrectomía**



De lo anterior se puede decir que las variables que tienen un impacto significativo o están asociadas intensamente con la sobrevida de estos pacientes son: edad, localización del tumor, presentación macroscópica del tumor, tipo histológico, etapa de la enfermedad, metástasis a distancia y tratamiento.

Análisis Multivariado: Modelo Predictivo

Para establecer el papel conjunto que aquellas puntuales variables mencionadas tendrían en la sobrevida, se procedió a buscar y elaborar el Modelo de Cox más representativo. El siguiente Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (o Regresión de Cox) usando procedimiento estadístico Stepwise, consideró un poder de retención de 0.1. Y determinó, las siguientes variables: Edad sobre los 60 años ($p=0.002$), Etapa Clínica IV ($p=0.000$) y Presentación Macroscópica ($p=0.020$), las tres altamente significativas ($p<0.05$). (Anexo 3)

Tabla 35: Modelo Predictivo Multivariado

failure _d: Evento			
analysis time _t: Sobrevida			
Cox regression -- Breslow method for ties			
No. of subjects =	34	Number of obs =	34
No. of failures =	29		
Time at risk =	602.7140055		
		LR chi2(3) =	29.34
Log likelihood =	-69.156749	Prob > chi2 =	0.0000

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z P> z [95% Conf. Interval]

cat_Edad60	5.075719	2.623609	3.14 0.002 1.842963 13.97908
etap4	9.853785	5.855359	3.85 0.000 3.074669 31.57968
PrstaMacro	2.598661	1.066284	2.33 0.020 1.162744 5.807845

Es decir, un paciente con cáncer gástrico que tenga sobre los 60 años tiene 5.08 veces más riesgo de muerte que un paciente con menor edad, controlando por la variable Etapa Clínica IV y Presentación Macroscópica. Los pacientes en etapa clínica IV tienen 9.85 veces más riesgo de muerte en relación a aquellos enfermos que están en otras etapas de la enfermedad, ajustando por la variable edad y presentación macroscópica. Adicionalmente, una clasificación alta o mayor en la Presentación Macroscópica, presentaría 2.6 veces más riesgo respecto de los niveles iniciales, controlado respectivamente por las otras variables; se concluye así, que estas tres variables fueron determinantes en la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico.

Análisis de Sesgos

En el presente estudio se trabajó con una muestra que representa casi en su totalidad al universo de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico. La muestra posee una sólida robustez de representatividad y aleatoriedad. Solamente se excluyeron 2 casos por no cumplir con los criterios de inclusión, no constituyéndose un Error Aleatorio (alusivo al tamaño de la muestra e inferencias estadísticas).

Entre los sesgos que eventualmente pudieron presentarse, se analizaron los siguientes:

a) Sesgo de Selección

- Sesgo de Admisión: Se produjo que una proporción mayor de casos experimentó como tratamiento quirúrgico la cirugía paliativa, resultando con una sobrevida más prolongada este grupo en comparación con aquellos pacientes a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico curativo. La dificultad en interpretar este hallazgo derivó en la baja sobrevida que experimentó el grupo con cirugía curativa.

b) Sesgos de Medición

- Sesgo de Memoria: De acuerdo a la evidencia recopilada desde la ficha clínica, los pacientes verbalizaron tiempos aproximados de aparición de los síntomas, no constando la fecha exacta de inicio en ninguna de las historias clínicas cotejadas, quedando limitado este dato al recuerdo del paciente.

- Sesgo por falta de sensibilidad del instrumento: Las variables que fueron medidas en este estudio surgen del instrumento de recolección de datos propuesto (anexo 1). Este instrumento, conglomeró las principales variables de interés que explican la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico. En efecto, es posible que la sensibilidad del instrumento utilizado para la recolección de información, pueda ser superada por otro.

- Sesgo de detección: Para evaluar la significación estadística de la sobrevida según las distintas covariables, se procedió en algunos casos a efectuar estratificación y/o agrupamientos. Por ejemplo, Edad, tiempo de evolución de los síntomas, presentación macroscópica, etc. Por tanto, variaciones del agrupamiento, podrían resultar por consiguiente en un cambio en la significación estadística.

CAPITULO IX

DISCUSIÓN

Discusión

La evidencia estadística de la presente investigación, posee semejanza con la información referida en otras publicaciones. El cáncer gástrico se asocia con el envejecimiento de la población, al aumentar la expectativa de vida aumenta la proporción de casos de cáncer. Para el año 2010, los grupos de edad más afectados fueron entre los 65-79 años, siendo mayor en hombres (2). La edad promedio se observa concordante, a la referida en la literatura; siendo en el caso de los pacientes del Hospital de Vallenar de 65 años. De la información se determinó una mayor presencia masculina 3 : 2 respecto de la femenina, como se manifiesta en lo publicado (6, 25). Serra y col., analizaron lo ocurrido con este cáncer en Chile, según sexo y grupo etario, reportando que entre 1975 y 1995 hubo un aumento del número de fallecimientos en los hombres, en el grupo de 75 y más años, en contraste con la disminución observada en los otros grupos (3).

Un 68.4% de los pacientes tenía al momento del diagnóstico sobre los 60 años, presentando un 57.7% de éstos, patologías crónicas asociadas; siendo la más frecuente la hipertensión arterial (8).

Los síntomas previos al diagnóstico coinciden con los señalados por la literatura, se destaca la presencia de: baja de peso, epigastralgia, vómitos y anemia (6, 27, 29). Resultó llamativo, que el 60% de los pacientes consultó antes de los 3 meses desde el inicio de la sintomatología, pese a que una mayoría significativa del 89.5% se encontraba con una profundidad tumoral avanzada y el 67.7% en etapa IV.

Con respecto a la localización del tumor, en este estudio un 42.1% de los pacientes presentaron lesiones que comprometen dos o más tercios del estómago, lo cual no coincide

con información publicada, que indica mayor frecuencia de tumores en la porción proximal del estómago (5, 8, 11, 12).

En relación al diagnóstico precoz, el estudio determinó un 10.5% de tumores incipientes, lo cual concuerda con datos de otros recintos nacional; muy diferente a la realidad de hospitales japoneses cuyas cifras superan el 50% (6, 11, 14, 37, 39, 41).

En la clasificación de cáncer avanzado según Borrmann de este estudio, determinó una frecuencia predominante de tumores Borrmann IV (41.2%). Lo que difiere de publicaciones nacionales que señalan mayor frecuencia del tumor Borrmann III (25, 39).

Los resultados de la clasificación histológica de este estudio, concuerdan con los de Alvarez R. exhibiendo mayor frecuencia del tipo intestinal en comparación con el difuso. Csendes A. indicaba que en Chile en la década de los 90 aumentó el carcinoma de tipo difuso en cualquiera de las tres etapas evolutivas, incipiente, intermedio o avanzado, lo que no se refleja en el presente estudio (5, 8, 10).

En el grado de diferenciación celular, en los últimos años se ha observado en Chile un aumento del tipo histológico indiferenciado y un descenso significativo del tipo diferenciado. Este estudio obtuvo un 68.4% de tumores poco diferenciados e indiferenciados. Resultados que coinciden con los de Alvarez R. en sus estudios, concordando con el cambio histológico del carcinoma gástrico con aumento del tipo indiferenciado en nuestro país (10, 13, 39).

Según la clasificación T.N.M. de la etapa clínica el 67.7% de los pacientes se encontraba en etapa IV y 23.5% en etapa III. Acumuladamente, estas dos clasificaciones conglomeran al 91.2% de los paciente. Esta proporción se debe principalmente a la presencia de que en Etapa IV, el 87% tenía metástasis a distancia, así como también a la

presencia de compromiso ganglionar en una misma proporción, como señalan publicaciones de otros autores (9, 10, 21, 22). Se obtuvo, que las dos localizaciones metastásicas con mayor frecuencia fueron hepáticas y peritoneales, al igual que otros estudios (6).

En este estudio al analizar la sobrevida global según Kaplan Meier a 5 años, esta fue de 15.8% para ambos sexos y no se determinó diferencia significativa de la sobrevida según sexo como lo describen otros autores (37, 38). Este resultado es bastante inferior a los registros informados por Japón, que bordean el 40-60% a 5 años. En los datos recopilados, el grupo menor de 60 años presentó una mayor sobrevida que el resto.

Respecto al tiempo de evolución de la sintomatología, se presentó un resultado inesperado porque la mayor cantidad de casos de mal pronóstico cursaron un período de evolución de los síntomas menor a tres meses y los casos de buen pronóstico presentaron una historia de sintomatología más prolongada, superando los tres meses. Contradiendo la idea de pensar, que un tiempo menor de evolución de los síntomas se puede asociar a un diagnóstico más precoz.

En el análisis de la localización del tumor de la pared gástrica, se observó que los pacientes con lesiones en el tercio inferior presentaron sobrevida de menos plazo, falleciendo todos los pacientes durante el período de observación. En las lesiones localizadas en el tercio superior del estómago, la sobrevida fue mejor. Lo que no coincide con otras publicaciones (13, 38, 41).

Un factor pronóstico importante es la invasión en profundidad de la pared gástrica. Existió en el estudio una significativa asociación entre la profundidad de invasión con el evento muerte. De los pacientes con profundidad de invasión avanzada, falleció el 88.2%. El cáncer incipiente fue de mejor pronóstico (50%). En tanto, para el que infiltra hasta la serosa el pronóstico fue progresivamente peor a los 5 años (11.8%). Este último dato resulta inferior

a cifras de publicaciones nacionales que muestran resultados que van desde un 12.5% a un 38% de sobrevida a los 5 años (26, 29, 37, 38, 42).

La clasificación de Borrmann tiene relación con el pronóstico ya que los tumores Borrmann III y IV son lesiones más infiltrantes, con mayor frecuencia de metástasis por lo que la sobrevida de los pacientes es menor que la que presentan los tumores Borrmann I y II. Igualmente si los pacientes se agrupan en estadios clínicos, la sobrevida va disminuyendo del estadio I al IV. En Chile las formas más frecuentes de presentación macroscópica del cáncer gástrico avanzado son las Borrmann III con un frecuencia de 41.2% y seguida por la tipo IV con un 26.7% (5). La evidencia estadística de este estudio, no confirma aquellas aseveraciones, dado que la sobrevida a 5 años de los pacientes con lesiones Borrmann I ó II fue de 0% (fallecieron todos los pacientes y la tendencia de la sobrevida cae bruscamente a 0), un 30% en lesiones Borrmann III y a 7% en lesiones Borrmann IV. En cuanto a la etapa clínica, un sólo paciente en etapa IV se encontraba vivo a los 5 años, ya que todos fallecieron antes de los 2 años.

La sobrevida para los pacientes con tumores de tipo difuso en la Clasificación de Lauren, fue significativamente mayor que para los de tipo intestinal ($p= 0.0200$). Adicionalmente, el 80% de los pacientes con tumores indiferenciados falleció antes de los tres años.

En la sobrevida a 5 años relacionada con el efecto del compromiso de las barreras linfonodales, en este estudio se observó que los pacientes sin compromiso presentaron una sobrevida del 25.0% y aquellos con linfonodos invadidos del 10.7%. Lo que concuerda con datos de publicaciones nacionales. El riesgo de morir de cáncer gástrico en aquellos pacientes con compromiso ganglionar fue 2.01 veces mayor, cifra diferente a la encontrada por Pozo y col., quienes mostraron que los pacientes sin metástasis de los ganglios linfáticos

regionales tuvieron de 2 a 3 veces mejor sobrevida que aquellos pacientes con invasión tumoral (26, 37).

Sin duda que la presencia de metástasis a distancia empeora el pronóstico contraindicando en la gran mayoría de los casos el tratamiento quirúrgico, lo que fue demostrado en este estudio en donde la mediana de sobrevida de aquellos que presentaron metástasis alcanzó sólo a 3.5 meses.

Respecto a la variable tipo de tratamiento, el 95% de los pacientes no operados falleció a la mitad del período de observación. En contraste, los pacientes que fueron resecados presentaron un 31% de sobrevida a los 5 años de seguimiento. Cabe señalar que el 60% de los resecados fueron gastrectomizados totalmente.

Respecto del tipo de gastrectomía, prácticamente todas las publicaciones nacionales han detectado que los pacientes sometidos a una gastrectomía subtotal presentan una mayor sobrevida a cinco años que los gastrectomizados totales y que podría ser explicado porque la mayoría de los cánceres gástricos incipientes son sometidos a gastrectomía subtotal y que todos los cánceres extensos requieren de una gastrectomía total (26). La sobrevida tanto para la gastrectomía Total, como para la Subtotal fue de un 33%, la dódima de Log-rank determinó que no existe diferencia significativa en las curvas de sobrevida ($p=0.4685$) en el presente estudio, por lo que la sobrevida, no se vería afectada por el tipo de gastrectomía.

Los resultados del análisis multivariado del presente estudio, confirmaron la edad sobre los 60 años, la etapa clínica IV y las presentaciones macroscópica Borrmann IV y V, como predictores de mayor riesgo de muerte por cáncer gástrico, por tanto, éstas tres variables fueron determinantes en la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

Conclusiones

De acuerdo a los objetivos planteados en el presente estudio, se procede a elaborar las siguientes conclusiones:

El conjunto de pacientes con carcinoma gástrico estudiado se caracterizó por ser mayoritariamente del sexo masculino, con una relación de 3 : 2 (tres es a dos) respecto de las mujeres. La edad promedio del grupo estudio alcanzó los 65 años cumplidos al momento del diagnóstico.

Respecto de las características clínicas de los pacientes, baja de peso, epigastralgia, vómitos y anemia fueron la sintomatología más frecuente, consultando el 61% de los pacientes antes de los 90 días de inicio de los síntomas. Menos de la mitad de los pacientes (45%) presentaron al momento del diagnóstico una patología crónica asociada siendo la hipertensión arterial la más frecuente. En las características del tumor predominó la localización en tercio superior de la pared gástrica, con un importante predominio de la infiltración avanzada en la pared (89.5%) y macroscópicamente el tipo Borrmann IV. De acuerdo a la Clasificación de Lauren el tipo intestinal se destacó y las formas poco diferenciadas e indiferenciadas según la Clasificación de Broders. Tres quintas partes de los pacientes se presentó en etapa IV de la enfermedad al momento del diagnóstico limitando la posibilidad de realizar un tratamiento de carácter curativo, encontrándose ganglios linfáticos comprometidos en un 74% de los pacientes, siendo la metástasis a distancia una variable que tuvo porcentualmente una frecuencia de 53%, destacando hígado y peritoneo como localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia. El diagnóstico tardío llevó a que sólo la cuarta parte de los pacientes tuvieran acceso a una cirugía con intención curativa, siendo la gastrectomía total el tipo de cirugía más predominante.

La sobrevida global a 5 años (60 meses) de los pacientes con cáncer gástrico pesquisados en la cohorte enero de 2006 – diciembre de 2008 y atendidos en el Hospital Provincial del Huasco de la Ciudad de Vallenar fue de 15.8%.

En el análisis univariado de la sobrevida, los factores pronósticos que influyeron en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes con cáncer gástrico fueron: edad, localización del tumor, presentación macroscópica del tumor (Clasificación Borrmann), tipo histológico, etapa clínica de la enfermedad, metástasis a distancia y tratamiento. Así mismo, se presentó una asociación estadísticamente significativa para aquellas variables con el evento muerte, agregándose en este análisis la profundidad de la invasión tumoral. Sobrevida significativamente mayor para: los menores de 60 años, con tumores localizados en el tercio medio, de tipo macroscópico Borrmann I, II y III, lesiones de tipo difuso, en etapa I de la enfermedad, sin metástasis a distancia y que son operados.

En el análisis multivariado de la sobrevida, las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron: Edad sobre los 60 años, presentación macroscópica del tumor Borrmann IV-V y etapa clínica IV de la enfermedad.

Los resultados en cuanto a sobrevida están claramente relacionados a la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes en etapa IV de la enfermedad tuvieron una sobrevida significativamente menor, con un riesgo de 5.2 veces mayor respecto de otras etapas.

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

El estudio aporta información descriptiva de las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer gástrico, que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Provincial del Huasco “Monseñor Fernando Ariztía Ruiz” de la ciudad de Vallenar; evaluando su sobrevida y determinando las variables que tienen más relevancia en la presentación y evolución de la patología.

Por otra parte, es el primer estudio epidemiológico de sobrevida en el Establecimiento de Salud. Pudiendo contribuir, el resultado de éste estudio directamente en la calidad de la atención otorgada a nuestros usuarios, dado que se conocen mayores antecedentes del comportamiento del cáncer gástrico en la Provincia del Huasco. Así como también, la oportunidad con la que se está pronosticando la enfermedad.

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/cancer/en> (20-08-2013).
2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud D.E.I.S, Ministerio de Salud de Chile. <http://www.deis.cl> (29-08-2013).
3. Serra I., Baez S., Serra J., Calvo A., Decinti E. *Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo*. Rev. Chil. Cir. 1997. 49 (1) : p. 54-63.
4. IARC, Internacional Agency for research on cancer. <http://www.iarc.fr/> (26-08-2013).
5. Csendes A., Smok G., Medina E., Salgado I., Rivera R., Quitral M. *Características evolutivas del cáncer gástrico 1958-1990*. Rev. Med. Chil. 1992. 120:p.36-42.
6. Venturelli A., Butte J.M., Venturelli F., Werner A. *Cáncer gástrico. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas*. Cuad. Cir. 2001; 15 :p.14-18.
7. Llorens P. *Cáncer gástrico*. Editorial Iku.Santiago. Chile. Octubre 2001.
8. Alvarez R., Funke R., Molina H., Cancino A., Torres O., Durán R. *Gastrectomía total en pacientes mayores de 65 años*. Rev Chil. Cir, 2004. 56 (5): p.143-147.
9. Waugh E., Balestrini C., Zajer C., et al. *Gastrectomía paliativa en cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (1): p. 48-52.
10. Alvarez R., Zúñiga C., Seguel E. et al. *Gastrectomía total paliativa*. Rev. Chil. Cir. 2002. 54 (2): p.143-147.
11. Flores P.,Yañez E.,Cartes D.,Grájeda J.M.,Villaseca M. *Quimiorradioterapia postoperatoria en el tratamiento del cáncer gástrico*. Rev.Chil.Cir. 2000. 52 (6): p. 621-628.
12. Barrientos F. *Manejo del cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1995. (47): p. 202-208.
13. Csendes, A. *Cáncer gástrico*. En: Arratzoa. Cáncer Diagnóstico y Tratamiento. Chile. Editorial Mediterráneo. 1997. p.141-158.
14. Clemente J., Barrientos C. *Hablemos de cáncer gástrico incipiente*. Gastr. Latinoam. 2002. 13 (1): p. 57-61.
15. Farreras, Rozman. Medicina Interna. 14 ed. España. Editorial Harcourt 2.000 Vol I.
16. Harrison Principios de Medicina Interna. 15 ed. Mexico Ed. Mc Graw Hill Interamericana 2002 Vol I.

17. Alvarez R., Davanzo A., Funke R., et al. *Cáncer gástrico precoz*. Rev. Chil. Cir. 1996. 48 : (3) p.257-261.
18. Csendes A., Smok G., Braghetto I., Medina E., Pizurno D., Guzmán S. *Cáncer gástrico incipiente e intermedio. II. Aspectos anatomopatológicos y quirúrgicos. Estudio cooperativo entre 13 hospitales*. Rev. Med. Chil. 1991. 119: p. 1128-1135.
19. Robbins. Patología estructural y funcional Sexta Edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Colombia. 2000.
20. Pepper I., Acuña M. *Cáncer gástrico: ¿Una entidad etiológica única?*. Rev. Med. Chil. 1997. 125 : p.107-112.
21. Astete G., Lynch, O., Madariaga J., et al. *Parámetros en el pronóstico del carcinoma gástrico avanzado. Evaluación de clasificación tradicional y técnica fluocitométrica en el seguimiento de 32 casos*. Rev. Chil. Cir. 1998. 50. (5) p. 521-528.
22. Venturelli A., Murua A., Diaz J., Kuschel C., Hermosilla P., Avendano R. *Esofagoyeyunoanastomosis con sutura continua en gastrectomía total por cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1996. 48: (4) p. 348-351.
23. Mayurama K., Okabayashi K., Kinoshita T. *Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radically*. World. J. Surg. 1987 ; 11: 418-25.
24. Fluxá F. *Cáncer gástrico. Diagnóstico y etapificación*. Gast. Latinoam. 2003; Vol.14, N° 3: p. 206-208.
25. Calvo A., Pruyas M., Nilsen Eva., Verdugo P. *Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000*. Rev. Med. Chil. 2001. 129 (7) : p. 749-55.
26. Pimentel F., Guzmán S., Llanos O., Rahmer A., Zúñiga A., Meissner S. *Cáncer gástrico: Resultados quirúrgicos y sobrevida*. Rev. Med. Chil. 1988. 116: p.525-531.
27. Csendes A. *Cáncer gástrico. Estado actual de su tratamiento y resultados a largo plazo*. Rev. Chil. Cir. 1992. 44 (3): p.260-271.
28. Hernández F., Matus C., Cerda R., et al. *Gastrectomía total en cáncer gástrico. Resultados inmediatos*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51(3): p.259-264.
29. Venturelli A., Cardemil B., Díaz J., et al. *Cirugía más quimioterapia en cáncer gástrico. Sobrevida a 5 años*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (2): p.170-175.
30. Stambuck J., Valderrama R., Carmona L., et al. *Resultados preliminares de la asociación cirugía resectiva R2 y radioquimioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado*. Rev. Chil. Cancerología y Hematología 1997. Vol. 7 p. 131-135.

31. Makela JT., Kiviniemi H., Wiik H., Laitinen S. *Survival after surgery for gastric cancer in patients over 70 years of age*. Ann. Chir. Gynaecol. 2000 ; 89 (4): 268-72.
32. Medina-Franco H., Heslin MJ., Cortes-Gonzalez R. *Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study*. Ann.Surg.Oncol. 2000 Aug ; 7 (7): 515-9.
33. Zucchetti F., Negro F., Matera D., Cagossi M. *Gastric cancer in the elderly*. Ann. Ital. Chir. 2001 Mar-Apr ; 72 (2): 181-6.
34. Saidi RF., Bell JL., Dudrick PS. *Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome?*. J. Surg. Res. 2004 May 1 ; 118 (1): 15-20.
35. Coniglio A., Tiberio GA., Busto M., et al. *Surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly*. J. Surg. Oncol. 2004 Dec 15; 88 (4):201-5.
36. Kim DY., Joo JK., Ryu SY., Park YK., Kim IJ., Kim SK. *Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients*. World J Gastroenterol. 2005 Jan 7;11 (1): 22-6.
37. Pozo R., Alvarez R., Castillo M., Klaassen R., Mucientes F., Guerrero A. *Histopatología y sobrevida en cáncer gástrico*. Rev. Chil. Cir. 1995. 47 (2): 137-140.
38. Jarufe N., Covacevich S., Burmeister R., Rubilar P., Garcia C. *Cáncer gástrico en menores de 40 años*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51 (4): p.395-400.
39. Alvarez R., Betancurt C., Seguel E., et al. *Factores pronósticos del carcinoma del cardias*. Rev. Chil. Cir. 2000. 52.(1):p. 31-35.
40. Yan-Quiroz E., Díaz-Plasencia J., Burgos-Chavez O., et al. *Factores pronósticos de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta*. Rev. Gastroenterol. 2003. 23: 184-191.
41. Alvarez R., Seguel E., Molina H., Betancur C., Gallardo A., Gallardo R. *Tratamiento quirúrgico del cáncer del tercio proximal del estómago y cardias*. Rev. Chil. Cir. 1999. 51. (4): p. 405-412.
42. Csendes A., Medina E., Smok G., Korn O. *Sobrevida a largo plazo de pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía subtotal*. Rev. Med. Chil. 1993 ; 121. p.1388-1394.
43. Piso P., Werner U., Lang H., Mirena P., Klempnauer J. *Proximal versus distal gastric carcinoma – what are the differences?*. Ann. Surg. Oncol. 2000. Aug ; 7 (7): 520-5.
44. Harrison LE., Karpeh MS., Brennan MF. *Proximal gastric cancers resected via a transabdominal – only approach. Results and comparison to distal adenocarcinoma of the stomach*. Ann. Surg. 1997.; Jun ;225 (6): 678-83; discussion 683-5.

45. Sheen-Chen SM., Chou CW., Chen MC., Chen FC., Chen YS., Chen JJ. *Adenocarcinoma in the middle third of the stomach—an evaluation for the prognostic significance of clinicopathological features*. Hepatogastroenterology 1997. Sep-Oct; 44 (17): 1488-94.
46. Kim DY., Joo JK., Ryu SY., Park YK., Kim YJ., Kim SK. *Clinicopathological characteristics of patients with proximal third gastric carcinoma*. Acta Chir. Belg. 2004. Nov – Dec; 104 (6) 677-82.
47. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A, Bossola M, Doglietto GB. *Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors*. Am. Surg. 2001. 67 (7) : 697-703.
48. Yokota T., Kunii Y., Saito T., et al. *Clinicopathologic prognostic factors in patients with Borrmann type 4 gastric cancer: univariate and multivariate analyses*. Ups. J. Med. Sci 2000; 105 (3): 227-34.
49. Kim DY., Kim HR., Kim YJ., Kim S. *Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma*. ANZ J Surg. 2002 Oct; 72 (10): 739-42.
50. Valenzuela H. *Sobrevida en pacientes operados por cáncer gástrico*. Santiago. Universidad de Chile. 2002.
51. Venturelli A. *Cirugía en el cáncer gástrico*. Cuad. Cir. 1996; 10: 32-38.
52. Doglietto GB., Pacelli F., Caprino P., Sgadari A., Crucitti F. *Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer* World. J. Surg. 2000. Apr; 24 (4): 459-63; discussion 464.
53. Okusa T., Nekane Y., Boku T., et al. *Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma*. Surg. Gynecol. Obstet. 1990 Jun ; 170 (6): 488-94.
54. Kim DY., Joo JK., Ryu SY., Kim YJ., Kim SK. *Factor related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma*. World. J. Gastroenterol. 2004. Mar 1; 10 (5): 737-40.
55. Csendes A., Amat J., Alam E., Medina E. *Sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer gástrico avanzado sometidos a resección gástrica subtotal o total con o sin disección ganglionar*. Rev. Med. Chil. 1983. 111: p. 889-892.

CAPITULO XII

ANEXOS

ANEXO 1

FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

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

Nombre: (sólo iniciales).....

N° Ficha Clínica:

RUN:

Domicilio:

Edad: años Fecha de Nacimiento:

Sexo: F (0) ☐ M (1) ☐

Fecha de Diagnóstico: _____ Por endoscopia

_____ Por biopsia

Detalle y Diagnóstico Endoscópico:

Detalle y Diagnóstico por Biopsia:

II.- Antecedentes Clínico-Anatomopatológicos:

Patología previa asociada ☐ (0) Sin

☐ (1) Con Hipertensión Arterial ()
Cardiopatía Coronaria ()
Patología Pulmonar ()
Diabetes Mellitus ()
Otra ()

Síntomas previos al diagnóstico:

Baja de peso	()
Epigastralgia	()
Anemia	()
Vómitos	()
H.D.A	()
Compromiso estado general	()
Disfagia	()
Retensión gástrica	()
Náuseas	()
Masa palpable	()
Ninguno	()

Tiempo de Evolución de los Síntomas:

Fecha Primera Consulta:

Localización del Tumor:

- (1) Tercio inferior
- (2) Tercio medio
- (3) Tercio superior
- (4) Tercio medio + tercio inferior
- (5) Tercio superior + tercio medio
- (6) Tres tercios

Tamaño del Tumor: cms

Profundidad de la Infiltración Tumoral:

- (1) Incipiente
- (2) Intermedio
- (3) Avanzado

Presentación Macroscópica:

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

Tipo Histológico:

- (1) Intestinal
- (2) Difuso

Grado de Diferenciación Celular:

- (1) Bien diferenciado
- (2) Moderadamente diferenciado
- (3) Poco diferenciado
- (4) Indiferenciado

Compromiso Ganglionar:

- (0) Negativo
- (1) Positivo
- (2) Los ganglios regionales no se pueden investigar (Nx)

Metástasis a Distancia:

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

Localización de la Metástasis:
.....

Etapa Clínica:

- (1) Etapa I A
- (2) Etapa I B
- (3) Etapa II
- (4) Etapa III A

- (5) Etapa III B
- (6) Etapa IV
- (7) No es posible etapificar

Tratamiento:

- (1) No operado
- (2) Operado

Causa de la Inoperabilidad:

Tipo de Cirugía:

- (1) Cirugía curativa
- (2) Cirugía paliativa
- (3) Laparotomía exploradora

Causa de la Irresecabilidad:

Tipo de Gastrectomía:

- (1) Subtotal
- (2) Total

III.- Término del Estudio:

Vivo/a: ()

Fallecido/a: () Fecha de Fallecimiento:

Causa de Fallecimiento según Certificado de Defunción:

.....

.....

.....

Observaciones:

.....

.....

.....

.....

.....

ANEXO 2

Décimas estadísticas, en cuanto a la relación de las principales de variables independientes para con la variable evento [censura/muerte]. *(Se publican sólo las variables estadísticamente significativas).*

a) Edad

. tab cat_Edad60 Evento, cell all exact

```
+-----+
| Key    |
|-----|
|        | frequency |
|        | cell percentage |
|-----|
+
```

Categoriza cion Edad sobre 60 años	Término del Estudio (Censura/Fallecido)		Total
	Censura	Muerte	
<=60a	4	8	12
	10.53	21.05	31.58
> 60a	2	24	26
	5.26	63.16	68.42
Total	6	32	38
	15.79	84.21	100.00

```

Pearson chi2(1) = 4.0598 Pr = 0.044
likelihood-ratio chi2(1) = 3.7701 Pr = 0.052
Cramér's V = 0.3269
gamma = 0.7143 ASE = 0.234
Kendall's tau-b = 0.3269 ASE = 0.168
Fisher's exact = 0.066
1-sided Fisher's exact = 0.066

```

b) Profundidad Tumoral

. tab Profundidad Evento, cell all exact

```
+-----+
| Key    |
|-----|
|        | frequency |
|        | cell percentage |
|-----|
+
```

Profundida d de la infiltraci ón tumoral	Término del Estudio (Censura/Fallecido)		Total
	Censura	Muerte	
Incipiente	2	2	4
	5.26	5.26	10.53
Avanzado	4	30	34
	10.53	78.95	89.47
Total	6	32	38
	15.79	84.21	100.00

```

Pearson chi2(1) = 3.9350 Pr = 0.047
likelihood-ratio chi2(1) = 2.9728 Pr = 0.085
Cramér's V = 0.3218
gamma = 0.7647 ASE = 0.235
Kendall's tau-b = 0.3218 ASE = 0.214
Fisher's exact = 0.110
1-sided Fisher's exact = 0.110

```

c) Etapa Clínica

```
. tab Etapa_ Evento, cell all exact
```

```
+-----+
| Key    |
+-----+
| frequency |
| cell percentage |
+-----+
```

Enumerating sample-space combinations:

```
stage 4: enumerations = 1
stage 3: enumerations = 2
stage 2: enumerations = 4
stage 1: enumerations = 0
```

Etapa_	Término del Estudio (Censura/Fallecido)		Total
	Censura	Muerte	
Etapa I	1 2.94	1 2.94	2 5.88
Etapa II	0 0.00	1 2.94	1 2.94
Etapa III	3 8.82	5 14.71	8 23.53
Etapa IV	1 2.94	22 64.71	23 67.65
Total	5 14.71	29 85.29	34 100.00

```
Pearson chi2(3) = 7.4397 Pr = 0.059
likelihood-ratio chi2(3) = 6.8105 Pr = 0.078
Cramér's V = 0.4678
gamma = 0.7570 ASE = 0.171
Kendall's tau-b = 0.4027 ASE = 0.161
Fisher's exact = 0.043
```

d) Metástasis a Distancia

```
. tab metastasisadistancia Evento, cell all exact
```

```
+-----+
| Key    |
+-----+
| frequency |
| cell percentage |
+-----+
```

METASTÁSIS A DISTANCIA	Término del Estudio (Censura/Fallecido)		Total
	Censura	Muerte	
No hay Metástasis	5 13.16	13 34.21	18 47.37
Con Metástasis	1 2.63	19 50.00	20 52.63
Total	6 15.79	32 84.21	38 100.00

```
Pearson chi2(1) = 3.6966 Pr = 0.055 *
likelihood-ratio chi2(1) = 3.9374 Pr = 0.047
Cramér's V = 0.3119
gamma = 0.7593 ASE = 0.244
Kendall's tau-b = 0.3119 ASE = 0.137
Fisher's exact = 0.083
1-sided Fisher's exact = 0.069
```

(*) Significación Límite

e) Tratamiento

```
. tab tratamiento Evento, cell all exact
```

```
+-----+
| Key   |
+-----+
| frequency |
| cell percentage |
+-----+
```

Tratamiento	Término del Estudio (Censura/Fallecido)		Total
	Censura	Muerte	
No Operado	1 2.63	21 55.26	22 57.89
Operado	5 13.16	11 28.95	16 42.11
Total	6 15.79	32 84.21	38 100.00

```

Pearson chi2(1) = 4.9682 Pr = 0.026
likelihood-ratio chi2(1) = 5.1376 Pr = 0.023
Cramér's V = -0.3616
gamma = -0.8103 ASE = 0.199
Kendall's tau-b = -0.3616 ASE = 0.140
Fisher's exact = 0.065
1-sided Fisher's exact = 0.038

```

ANEXO 3

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

a) Edad

```
. stcox    cat_Edad60, nolog
          failure _d: Evento
          analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059

Log likelihood   = -91.970651          LR chi2(1)       =          8.89
                                          Prob > chi2      =          0.0029
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cat_Edad60	3.209591	1.345116	2.78	0.005	1.411619 7.297631

b) Localización del Tumor

Dado que la variable localización del tumor presenta 4 categorías se procedió a generar las variables dummy: LocaTumorAG1, LocaTumorAG2, LocaTumorAG3, LocaTumorAG4. Su evaluación en el modelo de riesgos proporcionales se presenta a continuación:

▪ Modelo Global:

```
. stcox    LocaTumorAG1 LocaTumorAG2 LocaTumorAG3 LocaTumorAG4, nolog
          failure _d: Evento
          analysis time _t: Sobrevida
note: LocaTumorAG4 omitted because of collinearity

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059

Log likelihood   = -93.352573          LR chi2(3)       =          6.13
                                          Prob > chi2      =          0.1055
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
LocaTumorAG1	1.769382	.8276532	1.22	0.222	.707392 4.425711
LocaTumorAG2	.3684457	.236222	-1.56	0.119	.1048677 1.29451
LocaTumorAG3	.7650348	.3426327	-0.60	0.550	.3180221 1.84037
LocaTumorAG4	(omitted)				

▪ Loc. Inferior vs otras localizaciones:

```
. stcox LocaTumorAG1, nolog

      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk   = 718.9520059

LR chi2(1)      =          3.20
Prob > chi2     =          0.0738

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
LocaTumorAG1 |   2.307968   .9957774     1.94   0.053*   .9907796   5.376286
-----+-----
(*Al límite, No significativo)
```

c) Profundidad Tumoral

```
. stcox profundd2, nolog

      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk   = 718.9520059

LR chi2(1)      =          2.50
Prob > chi2     =          0.1140

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
profundd2 |   2.716638   1.990252     1.36   0.173**   .646291   11.41919
-----+-----
(**NO significativo)
```

d) Presentación Macroscópica

```
. stcox PrstaMacro, nolog

      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk   = 718.9520059

LR chi2(1)      =          4.32
Prob > chi2     =          0.0376

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
PrstaMacro |   2.110596   .7560056     2.09   0.037   1.045945   4.25894
-----+-----
```

e) Tipo Histológico

```
. stcox histo1, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059
Log likelihood   = -93.606654          LR chi2(1)       =          5.62
                                          Prob > chi2      =          0.0177

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      histo1 |   2.477883   .9965237    2.26   0.024     1.126562   5.450123
-----+-----
```

f) Etapa Clínica

Dado que la variable Etapa Clínica presenta 4 categorías se procedió a generar las variables dummy: etap1, etap2, etap3, etap4, su evaluación en el modelo de riesgos proporcionales se presenta a continuación:

▪ Modelo Global:

```
. stcox etap1 etap2 etap3 etap4, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida
note: etap4 omitted because of collinearity

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          34          Number of obs   =          34
No. of failures =          29
Time at risk    = 602.7140055
Log likelihood   = -75.969133          LR chi2(3)       =          15.71
                                          Prob > chi2      =          0.0013

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      etap1 |   .1282792   .1336134   -1.97   0.049     .0166556   .9879913
      etap2 |   .5596657   .5777865   -0.56   0.574     .073989   4.233411
      etap3 |   .1835084   .0965676   -3.22   0.001     .0654226   .5147352
      etap4 | (omitted)
-----+-----
```

▪ Etapa IV vs otras etapas:

```
. stcox etap4, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          34          Number of obs   =          34
No. of failures =          29
Time at risk    = 602.7140055
Log likelihood   = -76.466511          LR chi2(1)       =          14.72
                                          Prob > chi2      =          0.0001

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      etap4 |   5.146294   2.390966    3.53   0.000     2.070269   12.79271
-----+-----
```

g) Metástasis a Distancia

```
. stcox metastasisadistancia, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059

Log likelihood   = -91.527378          LR chi2(1)       =          9.78
                                          Prob > chi2      =          0.0018

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
metastasisa-a |   3.234197   1.230358     3.09   0.002     1.534444    6.816821
-----+-----
```

h) Tratamiento

▪ Riesgo:

```
. stcox tto1, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059

Log likelihood   = -89.351921          LR chi2(1)       =          14.13
                                          Prob > chi2      =          0.0002

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
tto1 |   4.167731   1.63634     3.64   0.000     1.930633    8.997039
-----+-----
```

▪ Fac. Protector:

```
. stcox tto2, nolog
      failure _d: Evento
      analysis time _t: Sobrevida

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =          32
Time at risk    = 718.9520059

Log likelihood   = -89.351921          LR chi2(1)       =          14.13
                                          Prob > chi2      =          0.0002

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
tto2 |   .2399387   .094205    -3.64   0.000     .1111477    .5179647
-----+-----
```

Proceso STEPWISE paquete estadístico STATA para encontrar el mejor modelo predictivo.

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

- Edad, cat_Edad60
- Localización del Tumor: LocaTumorAG1
- Presentación Macroscópica
- Tipo Histológico
- Etapa Clínica (agrupada): etap3, etap4
- Metástasis a Distancia
- Tratamiento

```
. sw cox _t cat_Edad60 LocaTumorAG1 PrstaMacro Histologico etap3 etap4 metastasisadistancia
tratamiento, pr(.1) hr
begin with full model
p = 0.3179 >= 0.1000 removing tratamiento
p = 0.2187 >= 0.1000 removing Histologico
p = 0.1618 >= 0.1000 removing LocaTumorAG1
p = 0.1456 >= 0.1000 removing etap3
p = 0.1523 >= 0.1000 removing metastasisadistancia

Cox regression -- Breslow method for ties
Entry time 0
Number of obs = 34
LR chi2(3) = 25.22
Prob > chi2 = 0.0000
Pseudo R2 = 0.1373

Log likelihood = -79.261008
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
cat_Edad60	3.678203	1.633018	2.93	0.003	1.54073	8.781021
etap4	6.844739	3.452921	3.81	0.000	2.546576	18.39743
PrstaMacro	2.07261	.7577996	1.99	0.046	1.01227	4.243643

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

```
. stcox etap4 cat_Edad60 PrstaMacro, nolog
```

```
failure _d: Evento
analysis time _t: Sobrevida
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 34
No. of failures = 29
Time at risk = 602.7140055
Number of obs = 34
LR chi2(3) = 29.34
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -69.156749
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
etap4	9.853785	5.855359	3.85	0.000	3.074669	31.57968
cat_Edad60	5.075719	2.623609	3.14	0.002	1.842963	13.97908
PrstaMacro	2.598661	1.066284	2.33	0.020	1.162744	5.807845

Esta última estimación resulta ser más significativa para las variables: cat_Edad60, etap4 y PrstaMacro. Donde el riesgo de estas variables es más alto y significativo.