Rev. Chilena de Cirugía. Vol 54 - Nº 6, Diciembre 2002; págs. 644-648

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Patrón pronóstico de invasión serosa (S2) en carcinoma gástrico

Drs. GABRIEL ASTETE A, OSCAR LYNCH G, JAIME MADARIAGA B, MARTÍN ZILIC H, LUIS MARTÍNEZ S, HELMUT SCHULTZ H, FERNANDO KAWAGUCHI P, MARIO FERNÁNDEZ G, JESSICA ISRAEL V, JORGE HERMIDA B, RODRIGO SAGARDIA R, Prof. URCESINO GONZÁLEZ R

Secciones de Gastroenterología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Departamento Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción, Hospital Guillermo Grant Benavente

RESUMEN

El pronóstico del cáncer gástrico depende de la invasión de la pared, compromiso de barreras ganglionares y de factores biológicos tumorales. El objetivo es comunicar nuestra experiencia en un patrón pronóstico asociado a subtipos de compromiso seroso gástrico. Cuarenta y cinco pacientes operados entre 1979 y 1998 cumplen las condiciones de ingreso: carcinoma avanzado, compromiso definitivo de la serosa (S2), gastrectomía total curativa, sin tratamiento complementario. Se establecen dos grupos: Grupo 1 (n: 23), con invasión limitada a la membrana serosa. Grupo 2 (n: 22), con invasión serosa, rotura y exposición hacia la cavidad peritoneal, pero sin invasión a órganos vecinos. Se analiza características generales y sobrevida según Kaplán-Meier, estimando diferencias con test de Wilcoxon. Las características generales de los grupos 1 y 2 son, respectivamente: Edad promedio: 61-59 años; Sexo (M/F): 16/7-13/9; ubicación tumoral (Zona A/M/C): 3/6/14 - 0/8/14; Clasificación de Bormann (I/II/III/IV): 0/4/8/10/1 - 0/0/9/9/4. El compromiso de barreras ganglionares (N1/N2): 15/5-13/2. Las principales complicaciones son de causa médica (22,2%), compartidas por ambos grupos uniformemente. El Grupo 2 tiene dos complicaciones quirúrgicas, tratadas en forma conservadora. No hay mortalidad en la serie. La sobrevida a 5 años, para el grupo total (n:45) es 33,4%. La sobrevida del Grupo 1 y 2 es 47,3% y 17,5%, con diferencia significativa (p= 0,05). En esta serie, el compromiso de serosa, abierta a la cavidad peritoneal, se comporta como un factor pronóstico negativo en la sobrevida del cáncer gástrico.

PALABRAS CLAVES: ***Cáncer gástrico, factor pronóstico, compromiso seroso***

SUMMARY

The outcome in gastric cancer depends on the depth of invasion, lymph node involvement and tumor factors. We communicate our experience with a prognostic pattern associated to subtypes of gastric serosal involvement. Between 1979 and 1998, 45 patients met the requeriments for admission to the protocol: advanced gastric cancer with proven involvement of the serosa (S2) and total gastrectomy with curative intention, without adjuvant therapy. Two groups are established: group 1 (n= 23), with invasion limited to the serosal membrane and group 2 (n= 22), with involvement of the serosa, rupture to the peritoneal cavity without involvement of adjacent organs. General characteristics and survival are analyzed according to Kaplan Meier, estimating differences with the Wilcoxon test. General characteristics of groups 1 and 2 are

Financiado parcialmente por proyecto DIUC Nº 97 086 004-1.0, Universidad de Concepión.

as follow: average age, 61 and 59 years; sex (M/F), 16/7 and 13/9; tumor location (zone A/Middle/C): 3/6/14 and 0/8/14; Bormann classification (I/II/III/IV): 0/4/8/10/1 and 0/0/9/9/4. Involvement of lymph node barriers (n1/n2): 15/5 and 13/2.Most complications were medical in nature (22.2%) without differences in both gropus. There were 2 surgical complications in group 2. There is no mortality in the series. The overall 5 year survival for all the patients (n= 45) is 33.4% > survival for group 1 is 47.3% and for group 2 is 17.5% (p= 0.05). In the series, serosal involvement opened to the peritoneal cavity is a negative prognostic factor for survival in gastric cancer.

KEY WORDS: ***Gastric cancer, prognostic factor serosal involvement***

INTRODUCCIÓN

Las "Reglas generales para el estudio del cáncer gástrico en cirugía y patología" propuestas por la Sociedad Japonesa de Investigación en Cáncer Gástrico, han sido adoptadas ampliamente en nuestro país.[1,2] Ellas delinean claramente la forma de clasificar la presencia o ausencia de compromiso de la serosa, atribuyéndole una validez pronóstica.[1,3-5] Para esto son consideradas tanto la observación hecha por el cirujano durante la intervención, como el estudio histopatológico hecho por el patólogo.

Diversos estudios han señalado la importancia en el pronóstico de sobrevida de los pacientes cuando el cáncer ha comprometido la serosa,[6-8] por lo tanto, su adecuado diagnóstico involucra una responsabilidad ineludible en el informe del patólogo. Llama la atención que este hecho no sea considerado de manera explícita en la clasificación TNM propuesta por la AJCC y la UICC.[9-11]

El objetivo de este trabajo es estudiar pacientes clasificados quirúrgicamente como S2, vale decir, con compromiso definitivo de la serosa, e identificar subtipos o patrones histológicos del compromiso tumoral de la serosa, que tengan importancia en el pronóstico de la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODO

Un total de 106 pacientes con cáncer gástrico fueron tratados por el mismo equipo, en forma consecutiva, en el Hospital Gmo. Grant Benavente de Concepción, en el período 1979 a 1998.

Todos los casos fueron estudiados adhiriendo a la metódica propuesta en las Reglas generales para el estudio del cáncer gástrico.[1]

Para nuestro estudio se seleccionaron los casos que reunían los siguientes criterios.

1. Carcinoma avanzado con compromiso definitivo de la serosa S2 (Tabla 1).
2. Gastrectomía total con intención curativa, sin tratamientos complementarios.
3. Seguimiento actualizado al cierre de esta comunicación (Julio de 2000).

Un total de 45 pacientes cumplen con los criterios de inclusión, todos ellos con estudio preoperatorio completo, incluyendo: exámenes de laboratorio habituales, endoscopia, biopsia, radiografía contrastada de esófago-estómago-duodeno, ecotomografía y/o TAC abdominal.

Las piezas quirúrgicas de gastrectomía fueron abiertas longitudinalmente, extendidas completamente, fijadas en formalina, y fotografiadas. El tumor se estudió con cortes amplios abarcando los diámetros mayores longitudinal y transversal, y la zona de mayor invasión en profundidad, abarcando la serosa más cercana.[1,12]

El estudio histopatológico se hizo examinando láminas teñidas con H&E. En todos los casos se identificó invasión de la serosa (+), y se propuso una separación en dos grupos de acuerdo al patrón

Tabla 1

CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA Y ANATOMOPATOLÓGICA DE COMPROMISO SEROSO EN CÁNCER GÁSTRICO

A. *Clasificación macroscópica, hecha por el cirujano:*

S0: No hay invasión de serosa
S1: Sospecha de invasión de la serosa
S2: Invasión definitiva de la serosa
S3: Invasión a órganos vecinos.
a) Cuando hay invasión leve de epiplón mayor o menor adyacente al estómago, debe clasificarse como S2 y no como S3.
b) Cuando la invasión de la serosa desde un ganglio metastásico es mayor que desde el tumor primario, debe señalarse el grado de invasión serosa desde el ganglio metastásico

B. Clasificación histopatológica, hecha por el patólogo:

s(–): No hay invasión de serosa (incluye: m, sm, mp, ss)
s(+): Invasión de la serosa o más allá (incluye: se, si, sei)
se: Células cancerosa presentes en la superficie serosa y expuestas hacia la cavidad peritoneal
si: Células cancerosas infiltrando tejidos vecinos
sei: Coexistencia de se y si.

de compromiso tumoral, para considerar su pronóstico a largo plazo:

Grupo 1: Invasión limitada a la membrana serosa.

Grupo 2: Invasión de serosa con rotura y exposición hacia la cavidad peritoneal, pero sin invasión a tejidos vecinos.

El análisis de sobrevida para los Grupos 1 y 2, se efectuó en el Departamento de Estadística de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Concepción, de acuerdo al método de Kaplan-Meier, se consideran diferencias significativas con p igual o menor de 0,05 (test de Wilcoxon).

RESULTADOS

De un total de 45 casos ingresados en este estudio, 23 pacientes fueron clasificados dentro del Grupo 1 y 22 pacientes en el Grupo 2, cuyas características se presentan en la Tabla 2.

No hay fallecidos en el postoperatorio inmediato. Las complicaciones médicas y quirúrgicas para ambos grupos se muestran en la Tabla 3. Doce pacientes presentan complicaciones (26,7%). Diez casos corresponden a complicaciones médicas (22,2%), cuya frecuencia es similar para los dos grupos. Dos pacientes (4,4%) presentan complicaciones quirúrgicas (Grupo 2), tratadas en forma conservadora.

Tabla 2

CARACTERÍSTICAS DE 45 PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO Y COMPROMISO DE SEROSA

Características Número	*Grupo 1 (n: 23)*	*Grupo 2 (n: 22)*
Edad promedio (años)	61	59
(Rango edad)	(32-80)	(30-79)
Sexo (M/F)	16/7	13/9
Ubicación tumoral		
Zona A	3	—
Zona M	6	8
Zona C	14	14
C. de Borrmann		
Bormann I	4	—
Bormann II	8	9
Bormann III	10	9
Bormann IV	1	4
Compromiso ganglionar		
Barrera N1	15	13
Barrera N2	5	2

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO, SEGÚN COMPROMISO DE LA SEROSA

Grupo 1 (n: 23)	*Grupo 2 (n: 22)*
Neumonía (2 casos)	Tromboflebitis
Derrame pleural	Fístula esófagoyeyunal, reoperada
Empiema pleural	Infección de herida operatoria
Infección urinaria	Infección urinaria
	Derrame pleural
	Neumonía
	Atelectasia

Tabla 4

SOBREVIDA A CINCO AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO, DE ACUERDO AL COMPROMISO SEROSO

	Sobrevida a 5 años
Grupo global (n:45)	33,4%
Grupo 1 (n:23)	47,3%*
Grupo 2 (n: 22)	17,5%*

*p= 0,05.

La sobrevida a cinco años del global de pacientes (n:45) es de 33,4% (Tabla 4). La sobrevida de acuerdo a los grupos 1 y 2 se diferencia: Los pacientes del Grupo 1 tienen una sobrevida de 47,3% y los del Grupo 2 de un 17,5%, con p= 0,05 (Figura 1).

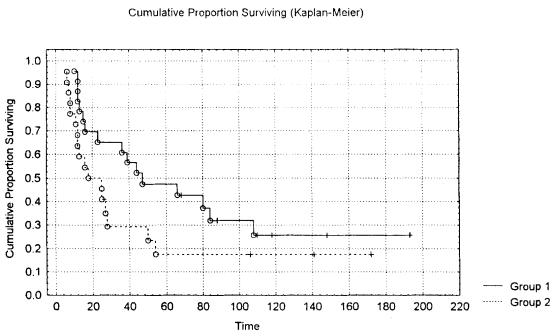

Figura 1. Sobrevida de 45 pacientes con cáncer gástrico avanzado, sometidos a gastrectomía total, de acuerdo a subtipos de compromiso de serosa. **Grupo 1 (n:23):** con invasión limitada a la serosa. **Grupo 2 (n:22):** invasión de serosa con rotura y exposición hacia la cavidad peritoneal, sin invasión a tejidos vecinos. Los pacientes del Grupo 1 tienen un sobrevida a cinco años de 47,3% y los del Grupo 2 de 17,5%. La diferencia es significativa (p= 0,05).

DISCUSIÓN

Los factores pronósticos en el cáncer gástrico son el grado de invasión en la pared, y el compromiso linfoganglionar.[3,7,13-17] Distintos grupos acuñan experiencia hoy día estudiando la capacidad pronóstica de la biología del tumor, en especial ploidía y proliferación celular.[18-27] El factor más claro es el nivel de invasión en profundidad de la pared gástrica, que siempre es posible obtener en el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. En este sentido las distintas series se hacen comparables, lo que no siempre ocurre con el compromiso ganglionar, cuya confiabilidad depende del tipo de cirugía efectuada y de la metódica de disección ganglionar.

En la evaluación histopatológica de la pared, y en particular de la serosa, se debe tener en cuenta a lo menos dos situaciones importantes:

a) Algunos casos clasificados como S3 por el cirujano, sólo representan lesiones inflamatorias y adherencias fibrosas, sin células cancerosas identificables en la histopatología, debiendo ser reclasificadas por el patólogo.

b) Las reglas japonesas plantean cierta abigüedad en los límites a considerar entre el compromiso definitivo de la serosa y el compromiso de subserosa con patrón de crecimiento infiltrativo (ss gamma), en particular cuando el tumor se encuentra muy próximo o adosado a la serosa, haciendo muy difícil la distribución histológica.[1] Creemos probable que algunos casos clasificados como ss gamma en realidad ya estén comprometiendo efectivamente la serosa.

Ambas situaciones descritas pueden ser causa de sobre o subdiagnóstico del compromiso de serosa, siendo así, difícil establecer el compromiso de la serosa y, teniendo tanto valor pronóstico, es que se ha propuesto el término de ps (+) para señalar invasión pronóstica de serosa en el que se incluyen ss gamma, se, si y sei, con resultados de sobrevida similares.[1,12]

Creemos que una adecuada valorización del compromiso de la serosa, ya sea con o sin exposición a la cavidad peritoneal, es posible, y recomendable de realizar en conjunto con el patólogo; así, entendemos que la etapificación definitiva es una tarea que debe realizar el binomio cirujano-anatomopatólogo.

Nuestro grupo incluye el ss gamma adosado a serosa, como s(+), y propone establecer dos categorías de compromiso de serosa: 1) limitados a la superficie serosa y 2) compromiso de serosa abierta a la cavidad peritoneal. Si bien ambos están agrupados según la proposición japonesa en una sola categoría (se), la experiencia de nuestro grupo señala diferencias en cuanto a la sobrevida de estos pacientes, que estimamos, es independiente de otros factores tales como el compromiso ganglionar.

El valor de esta comunicación es haber identificado dos patrones, o subtipos, de compromiso neoplásico de la serosa y haber demostrado diferencias significativas en el pronóstico de sobrevida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. Japonee J Surg 1981.
2. Csendes A: Clasificación del cáncer gástrico. Rev Méd Chil 1976; 104: 564.
3. Arraztoa J: Cáncer diagnóstico y tratamiento. Endocrino, respiratorio, piel, digestivo, hematológico. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda 1997; 141-58.
4. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A *et al:* Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. Cancer 1989; 64: 2053.
5. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K: Prognosis factors in gastric cancer with serosal invasion. Arch Surg 1989; 124: 1061.
6. Hermanek P: pTNM and residual tumour classifications: problems of assessment and pronostic significance. World J Surg 1995; 19: 184-90.
7. Csendes A: Cáncer gástrico. Estado actual de su tratamiento y resultados a largo plazo. Rev Chil Cir 1992; 44: 260-71.
8. Baba H, Korenaga D, Haraguchi M *et al:* Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. Cancer 1989; 64: 2482-6.
9. Beahrs O, Earl D, Hutter R, Myers M: Manual for staging of cancer. 3rd ed. Am J Committee Cancer 1988.
10. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P *et al:* Atlas TNM. Guía Ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 3ª ed. 2ª revisión (1992). Barcelona: Springe-Verlag Ibérica 1994.
11. De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg S: 290 contributors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Lippincott-Raven Publisher 1993.
12. Jun Soga: Surgical pathology of gastric cancer, the guidelines. College of biomedical technology, Niigata University. Tsukuba International Centre. JICA 1988.
13. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, Stutzer H, Zieschang J: Has there been any improvement in the staging of gastric cancer. Cancer 1989; 4: 2465-81.
14. Siewert J, Bottcher K, Roder J, Busch R, Hermanek P: Gastric carcinoma study group. Prognosis relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. Br J Surg 1993; 80: 1015-8.
15. Volpe C, Koo J, Miloro S *et al:* The effect of extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1995; 181: 56-64.

16. Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, Peng FK: Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. Gut 1996; 38: 525-7.
17. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A *et al:* Postoperative staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12th edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 476-80.
18. 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: 521-8.
19. Sasaki K, Hashimoto T, Kawachino K, Takahashi M: Intratumoral regional differences in DNA ploidy of gastrointestinal carcinomas. Cancer 1988; 62: 2569-75.
20. Johnson H, Belluco C, Masood S, Abou-Azama A, Kahn L: The value of flow cytometric analysis in patients with gastric cancer. Arch Surg 1993; 128: 314-7.
21. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T *et al:* Correlation of DNA ploidy and proliferative activity in human gastric cancer. Cancer 1988; 62: 1497-502.
22. Lee KH, Lee JS, Suh C, Ahn M, Kim S *et al:* DNA flow cytometry of stomach cancer. Cancer 1993; 72: 1819-26.
23. Rugge M, Sonego F, Panozzo M *et al:* Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. Cancer 1994; 73: 1127-33.
24. Korenaga D, Okamura T, Saito A, Baba H, Sugimachi K: DNA ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in clinical gastric cancer. Cancer 1988; 62: 309-13.
25. Baretton G, Carstensen O, Schardey M, Lohrs U: DNA-ploidy and survival in gastric carcinomas: a flow-cytometric study. Virchows archiv. A Phathol Anat 1991; 418: 301-9.
26. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I: Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers. Significance of the proliferation rate and its clinical application. Cancer 1992; 69: 314-21.
27. Sasaki O, Soejima K, Haraguchi Y: Intra-tumor DNA ploidy distribution pattern and its relation to histologic type in gastric carcinoma. Path Res Pract 1992; 188: 545-9.