



**Facultad de Medicina**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico**

**Supervivencia Global y sus Factores Pronósticos en pacientes con  
Adenocarcinoma Gástrico estadio IV, según el subtipo histológico,  
Instituto del Cáncer Solca-Cuenca, 2013-2017**

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Autores</b>  | José Enrique Cárdenas Carpio<br>Andrea Michelle Encalada Rivera |
| <b>Director</b> | Dr. Miguel Jerves Andrade                                       |

**Cuenca-Ecuador**

**Junio-2021**

## **SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUS FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO ESTADIO IV, SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO, INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA, 2013-2017**

Cárdenas José<sup>1</sup>, Encalada Andrea<sup>1</sup>, Jerves Miguel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Autores, Estudiantes Egresados de la Universidad del Azuay

<sup>2</sup> Director del Estudio

### **RESUMEN**

**INTRODUCCION:** El adenocarcinoma gástrico representa un problema a nivel global, regional y local por su elevada mortalidad y su tardío diagnóstico, la mayoría de casos son detectados en estadio IV; este estudio analítico, permite entender la supervivencia global y su asociación con los factores pronósticos.

**OBJETIVO:** Determinar la supervivencia global y sus factores pronósticos en pacientes con adenocarcinoma gástrico estadio IV, según el subtipo histológico.

**METODOLOGIA:** Estudio de supervivencia tipo Cohorte Histórico con enfoque metodológico cuantitativo y cualitativo; la base de datos comprendió 204 pacientes con adenocarcinoma gástrico estadio IV del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca entre los años 2013-2017, las variables fueron incorporadas al modelo de regresión de Cox y la supervivencia global determinada por el método de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** La supervivencia mediana del subtipo intestinal fue de 592 días; En el análisis multivariado, cuatro factores pronósticos, fueron independientes significativamente para la supervivencia; dos de ellos tuvieron efectos negativos: niveles LDH elevado (>234 UI), (HR: 4.28; p.0.007; IC: 95%), y anemia moderada (HR: 2.64; p.0.05; IC: 95%); dos factores tuvieron efectos protectores: sitio de metástasis, (HR:0.11; p.0.005) y estado funcional de los pacientes (HR: 0.28; p.0.01; IC: 95%). **CONCLUSIÓN:** La supervivencia global del adenocarcinoma gástrico estadio IV, varió según el subtipo histológico, pero no se encontraron diferencias significativas; 4 factores pronósticos influyeron de forma independiente y significativa, siendo LDH elevado, el principal indicador de mal pronóstico; y estado funcional de los pacientes, el principal factor protector.

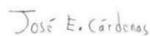
**PALABRAS CLAVE:** NEOPLASIA DE ESTOMAGO; SUPERVIVENCIA; PRONÓSTICO.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Gastric adenocarcinoma represents a global, regional and local issue due to its high mortality and its late diagnosis, most of the cases are detected on stage IV; this analytical study allows to understand the global survival and its association with the prognostic factors. **OBJECTIVE:** determinate the global survival and its prognostic factors in patients with stage IV gastric adenocarcinoma, according to the histological subtype. **METHODOLOGY:** This is survival study Historical Cohort type with quantitative and qualitative methodological approach; the data base comprised 204 patients with stage IV gastric adenocarcinoma from the Cancer Institute SOLCA-Cuenca since 2013 to 2017, the variables were incorporated to the Cox Regression model and the global survival determinate by the Kaplan-Meier Method. **RESULTS:** The median survival of the intestinal subtype was of 592 days; in the multivariate analysis four prognostic factors were significantly independent for the survival analysis, two of them had negative effects: elevated LDH (>234 UI), (HR= 4.28; p.0.007; IC: 95%), and moderate anemia (HR: 2.64; p.0.05; CI: 95%); two factors had protective effects: metastasis site, (HR: 0.11; p.0.005) and functional status of the patients (HR: 0.28; p.0.01; CI: 95%). **CONCLUSION:** The global survival of the Stage IV gastric adenocarcinoma as varied according to the histological subtype but no significant differences were found; four prognostic factors influenced in an independent and significantly way, being elevated LDH the main indicator of bad prognosis and functional status of the patients the main protective factor.

**KEY WORDS:** STOMACH NEOPLASM; SURVIVAL; PROGNOSTIC

Translated by



José Enrique Cárdenas



Andrea Michelle Encalada



## **INTRODUCCIÓN:**

El adenocarcinoma gástrico representa el 95% de las neoplasias gástricas malignas (1); a nivel global ocupa el quinto lugar en frecuencia (5.7% de todas las neoplasias) y el tercer lugar en muertes (8.2% de las muertes) (2). Según el último registro de tumores del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca (año 2005-2009) se constituye como el segundo cáncer más frecuente en varones y el tercero en mujeres, además, es la primera causa de muerte por neoplasias (3). La supervivencia global es menor al 4% a los 5 años (4)(5).

Se clasifica según: A) Anatomía patológica, B) Hallazgos de la EDA (Bormann-Endoscopía) C) Subtipo Histológico (Lauren), que se subdivide en: Intestinal (G-INT) y Difuso (G-DIF), el primero representa el 60% (4), con mejor pronóstico y se relaciona con factores ambientales, mientras que, el difuso (27%), es de peor pronóstico (7,8), se relaciona con factores genéticos, tiende a metastatizar y a afectar a individuos más jóvenes (4,10) y D) AJCC-TNM (2018): estadio IV se le considera tumor con cualquier T, cualquier N y M1 (6); metastatiza principalmente en hígado, peritoneo (carcinomatosis) y ganglios linfáticos (9).

## **Factores Pronósticos:**

La supervivencia está determinada por múltiples factores pronósticos, sin embargo, el más importante es en relación al subtipo histológico; la Sociedad Argentina de Cirugía demostró que el tipo intestinal tiene una supervivencia global de 53,5% a los 5 años en comparación al difuso del 35,7% (3); existen otros factores pronósticos, tales como, tratamiento, edad, sexo, estado funcional, localización de metástasis, anemia (HB) y LDH.

### *Tratamiento:*

La cirugía es el gold estándar, sin embargo, cuando se presenta un estadio IV, hay que considerar criterios de irreseabilidad: M1, ascitis, imposibilidad de R0, e invasión de estructuras vasculares mayores (12,13) y criterios de inoperabilidad; con cualquier de estos elementos el tratamiento toma una dirección paliativa, que se basa en cuatro pilares fundamentales:

### Cirugía Paliativa:

Se define como la extirpación de todo el tumor macroscópicamente visible, con márgenes estrechos y disección ganglionar subóptima (11).

### Quimioterapia:

Es el tratamiento de primera línea para cáncer gástrico irresecable, el esquema más utilizado es un régimen a base de fluoropirimidinas (5-FU) y Cis-platino, oxaliplatino (FOLFOX), o de oxaliplatino más capecitabina (XELOX) y el S-1 (fuoropiridimina oral); en donde esté disponible. La supervivencia global es de 7-10 meses y sin QT 3-4 meses(14).

### Radioterapia:

Tratamiento de aplicación local, su importancia radica en la reducción de síntomas como sangrado, estenosis y dolor, no existe variación en la supervivencia global de los pacientes (10).

### Terapia de Soporte:

Mejora la calidad de vida de los pacientes y las familias, a través de la prevención y el alivio de su sufrimiento, mediante tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales (1).

### *Estado Funcional (PS):*

El índice de ECOG y Karnofsky (KPS) son los más utilizados: ECOG consiste en 6 niveles de funcionalidad y dependencia, que van desde actividad normal ECOG 0 hasta muerte ECOG 5. Y Karnofsky que consiste en 11 niveles, que van desde normal 100 hasta muerte 0 (10). Son factores pronósticos importantes en estadios avanzados, y ayudan a direccionar la terapia: ECOG  $\geq 3$  o KPS  $<60$  se debe ofrecer solo soporte porque la quimioterapia no ofrece beneficio y el riesgo de complicaciones es mayor (**ANEXO 1**).

### *Anemia:*

La prevalencia varía entre el 30 al 90% y su presencia está relacionada a una menor supervivencia, se asocia a factores propios del tumor como sangrados y

alteraciones del metabolismo del hierro, eritropoyetina y tratamientos recibidos (10).

*LDH (Lactato Deshidrogenasa):*

Es una enzima citoplasmática, en tumores sólidos indica que el metabolismo anaerobio está acelerado. Los niveles elevados de LDH, están estrechamente asociados con la etapa patológica (p), metástasis y recurrencia.

La ausencia de investigación local, define la importancia de nuestro estudio, por lo que esta información permitirá conocer la realidad de este fenómeno, establecer nuevas teorías para su futuro desarrollo y comprender la interacción de los factores pronósticos y sus resultados en la supervivencia global, según el subtipo histológico.

**METODOLOGÍA:**

*Base de datos y selección de pacientes:*

Se desarrolló un estudio de Supervivencia tipo Cohorte Histórico (Retrospectivo) que utilizó como instrumento la base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, donde se recolectó 204 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico estadio IV entre los años 2013 y 2017, según la última definición de la AJCC (cualquier tumor que presente M1), confirmado con biopsia y sin QT previa por esta patología; se excluyó a pacientes de nacionalidad americana y europea, a los que hayan recibido terapia Biológica (trastuzumab) y a aquellos con antecedentes de otros Ca (excepto Ca de Piel no Melanoma).

*Variables pronósticas:*

Las variables pronósticas fueron seleccionadas según estudios previos y diálogo con múltiples profesionales; **Subtipo Histológico** (Intestinal vs Difuso) en primer lugar, pero también, se incluyen: **Edad** (al momento del diagnóstico); **Sexo**; **Supervivencia global** (cuantificada en días), que comprendió desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha de muerte (evento de interés) o la fecha de último control; **Sitio de la metástasis**; **Estado funcional preoperatorial** (escala de ECOG y/o Karnofsky con sus equivalencias); factores relacionados a la

**terapéutica** que incluyeron: Quimioterapia (si vs no), Cirugía (si vs no), Combinado (Cx+QT) y Soporte; **Anemia preoperatorial** (leve vs moderada vs severa); y **LDH preoperatorial** (normal  $\leq 234$  UI/L vs elevada  $> 234$  UI/L), **(ANEXO 2)**.

*Análisis estadístico:*

Los elementos descriptivos fueron calculados con el uso de media, mediana y la desviación estándar; el test del chi cuadrado ( $\chi^2$ ) se utilizó para determinar la significancia.

La supervivencia global fue estudiada con el método de Kaplan-Meier en función de los IC al 95% y a través de la cual se realizó también la representación gráfica de la mediana de supervivencia, que puede ser interpretada como el tiempo que tarda 50% de la población en llegar al evento. Modelos pronósticos fueron establecidos mediante el modelo de Regresión de Cox, que permitió desarrollar un análisis multivariable expuesto en forma de Hazard Ratios con Intervalos de confianza del 95%. Todos los análisis fueron desarrollados con el software Rstudio Team, donde se consideró un valor de  $P < .05$ .

**RESULTADOS:**

*Pacientes:*

De un total de 535 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico entre los años 2013-2017 del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, mediante criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una base final de 204 pacientes, en la **Tabla 1** se pueden observar las características demográficas, clínicas, patológicas y terapéuticas. 124 pacientes presentaron adenocarcinoma de tipo intestinal (60%), que tendieron a ser de sexo masculino, con una edad media de 65 años y con metástasis principalmente a dos o más sitios, el resto de elementos no fueron significativos.

Tabla 1: Características de los pacientes

| Factor pronóstico                       | Intestinal<br>n (%) | Difuso<br>n (%) | Valor p*      |
|---|---------------------|-----------------|---------------|
| <b>Sexo</b>                             |                     |                 | <b>0.015</b>  |
| Masculino                               | 80(65%)             | 37 (46%)        |               |
| Femenino                                | 44(35%)             | 43 (54%)        |               |
| <b>Edad media (años) (DS)</b>           | <b>65±14.66</b>     | <b>56±18.06</b> | <b>0.001</b>  |
| <b>Sitio de metástasis</b>              |                     |                 | <b>0.001</b>  |
| Hepáticas                               | 27 (22%)            | 7 (8%)          |               |
| Ganglios no<br>locorregionales          | 17 (14%)            | 4 (5%)          |               |
| Otros                                   | 39 (32%)            | 55 (68%)        |               |
| Dos o más sitios                        | 41 (33%)            | 14 (18%)        |               |
| <b>Tratamiento</b>                      |                     |                 | <b>0.361</b>  |
| Qt paliativa                            | 19 (15%)            | 14 (18%)        |               |
| Soporte (RT Paliativa)                  | 62 (50%)            | 46 (58%)        |               |
| Cirugía paliativa                       | 24 (20%)            | 9 (11%)         |               |
| Combinado (Qt y Qx)                     | 19 (15%)            | 11 (13%)        |               |
| <b>Estado funcional<br/>(ECOG y KF)</b> |                     |                 | <b>0.88</b>   |
| <2 o >60%                               | 87 (77%)            | 58 (76%)        |               |
| ≥2 o <60%                               | 26 (23%)            | 18 (24%)        |               |
| <b>LDH preoperativo</b>                 |                     |                 | <b>0.1065</b> |
| ≤234 UI/l (normal)                      | 73 (62%)            | 53 (72%)        |               |
| >234 UI/l (elevado)                     | 45 (38%)            | 21 (28%)        |               |
| <b>Anemia preoperativa</b>              |                     |                 | <b>0.1188</b> |
| Normal                                  | 46 (38%)            | 41 (53%)        |               |
| Leve                                    | 20 (16%)            | 11 (14%)        |               |
| Moderada                                | 34 (28%)            | 18 (23%)        |               |
| Severa                                  | 22 (18%)            | 8 (10%)         |               |

P\*: (CHI CUADRADO/FISHER'S) QT: Quimioterapia, QX: Cirugía, RT: Radioterapia, LDH: lactato, deshidrogenasa, KF: Escala de Karnofsky.

### *Supervivencia Global:*

En cualquier punto en el tiempo, la probabilidad de supervivencia de acuerdo a días se puede observar en la **Figura 1**; destacando que, a los 900 días la probabilidad de supervivencia del grupo Difuso fue del 0% y del grupo intestinal del 30%, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos en relación a la supervivencia no fue estadísticamente significativa (p.12). La mediana de supervivencia se define como el punto en el que la curva de supervivencia alcanza 0,5, en el subtipo intestinal fue de 592 días con un límite inferior del IC de 341 días, el límite superior no se puede estimar ya que no llega a pasar el

umbral de 0.5; mientras que el subtipo difuso no alcanza la mediana del tiempo de supervivencia, lo que se puede acotar es que es mayor que el último punto observado, aproximadamente 600 días, por esta misma razón, los intervalos de confianza al 95%, no pudieron ser estimados. La supervivencia global del grupo intestinal al recibir tratamiento vs el grupo difuso no fue estadísticamente significativa ( $p$ : 0.361).

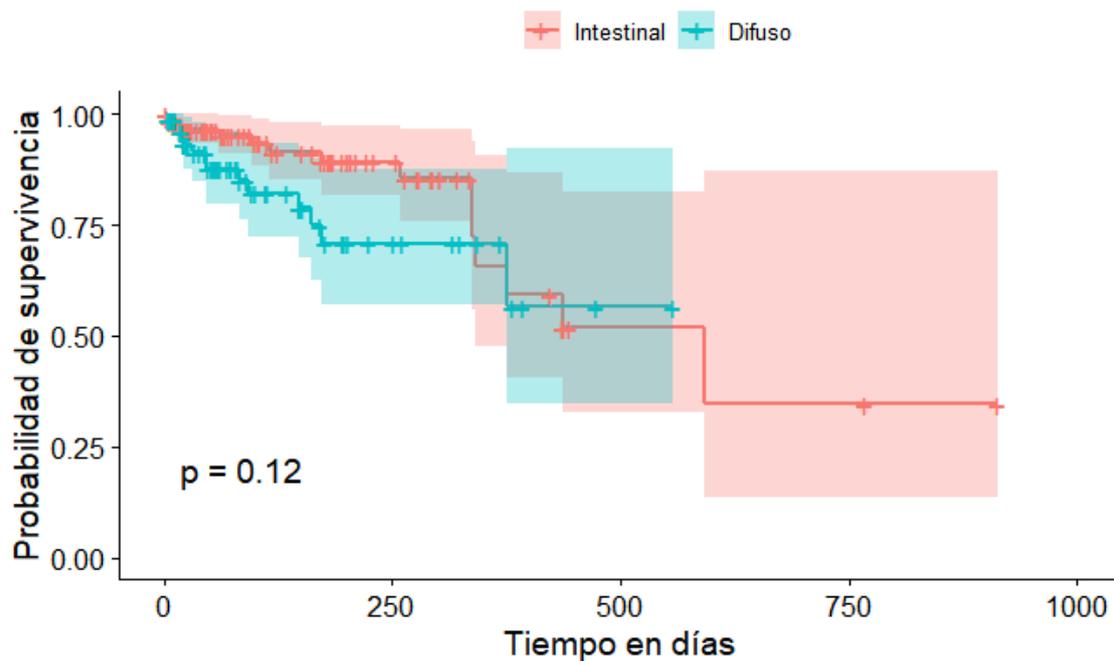


Figura 1: Supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma gástrico intestinal vs difuso.

#### *Análisis Multivariable:*

Factores encontrados como significativos en relación a la supervivencia global se describen en la **TABLA 2**.

#### *Hazard Ratio y Factores pronósticos:*

Los pacientes con subtipo histológico tipo difuso tienen un riesgo 2.25 veces mayor de mortalidad, sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo ( $p$ .136;0.785-5.836; IC 95%). Dos factores tuvieron efectos negativos significativos para la supervivencia, que se engloban dentro de valores de laboratorio: las personas con niveles LDH elevado (>234 UI), tuvieron un riesgo aproximadamente 4 veces mayor (HR:4.28) de mortalidad que aquellos con LDH normal (0.007;1.482-12.38;IC 95%), en cuanto los valores de hemoglobina, los pacientes con anemia moderada presentaron un riesgo 2.64

veces mayor de mortalidad (p.0.05; 0.963-7.272;IC: 95%); y dos factores tuvieron efectos protectores significativos para la supervivencia que son el sitio de metástasis y el estado funcional de los pacientes; las personas con metástasis en otros sitios tuvieron un 89% menos de mortalidad que en aquellos con otro tipo de metástasis (HR: 0.11;p.0.005;0.023-0.531; IC 95%), a su vez, las personas con ECOG menor a 2 o Karnofsky mayor a 80%, tuvieron un 72% menor riesgo de mortalidad (HR: 0.28;p.0.01; 0.105-0.759; IC: 95%,); el resto de factores pronósticos no demostraron ser significativos en relación a la supervivencia global.

**TABLA 2: ANÁLISIS MULTIVARIABLE AJUSTADO AL MODELO HAZARD RATIO**

| Variable                           | HR   | Valor p | (95% IC)      |
|------------------------------------|------|---------|---------------|
| <b>Sexo masculino</b>              | 1.78 | 0.22    | (0.700-4.559) |
| <b>Edad</b>                        | 0.98 | 0.39    | (0.955-1.018) |
| <b>Subtipo difuso</b>              | 2.25 | 0.136   | (0.785-5.836) |
| <b>Tratamiento</b>                 |      |         |               |
| <b>Tratamiento combinado</b>       | 0.45 | 0.30    | (0.087-2.149) |
| <b>Quimioterapia paliativa</b>     | 0.25 | 0.21    | (0.066-1.837) |
| <b>Soporte</b>                     | 1.99 | 0.27    | (0.574-6.922) |
| <b>Laboratorio</b>                 |      |         |               |
| <b>Anemia leve</b>                 | 0.67 | 0.63    | (0.133-3.390) |
| <b>Anemia moderada</b>             | 2.64 | 0.05    | (0.963-7.272) |
| <b>Anemia severa</b>               | 0.77 | 0.74    | (0.158-3.746) |
| <b>LDH elevada</b>                 | 4.28 | 0.007   | (1.482-12.38) |
| <b>ECOG menor a 2</b>              | 0.28 | 0.01    | (0.105-0.759) |
| <b>Sitio de metástasis</b>         |      |         |               |
| <b>Metástasis dos o más sitios</b> | 0.68 | 0.56    | (0.196-2.421) |
| <b>Ganglios no loco regionales</b> | 0.50 | 0.471   | (0.080-3.214) |
| <b>Metástasis hepáticas</b>        | 0.90 | 0.887   | (0.213-3.813) |
| <b>Metástasis otros</b>            | 0.11 | 0.005   | (0.023-0.531) |

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalos de Confianza, LDH: Lactato deshidrogenasa

## DISCUSIÓN

El adenocarcinoma gástrico estadio IV subtipo difuso se relacionó con menor supervivencia, sin embargo, para nuestro modelo de COX la diferencia no fue significativa (HR:2.14, p.136 IC 95%).

Se describen cuatro factores pronósticos independientemente significativos, dos en relación con un efecto negativo en la supervivencia: los niveles LDH elevados y la anemia moderada; y dos con efecto protector: ECOG menor a 2 y otros tipos de metástasis; en el análisis multivariado de Ma, se describe que metástasis a distancia se asocia con peor supervivencia ( $P < 0.004$ ) (15), y al igual que en nuestro estudio y el de Rihimaki (16) sexo y tratamiento no tuvieron un impacto significativo en la supervivencia; a su vez para Matsubara, el número de sitios metastásicos ( $p = 0.04$ ), la curabilidad ( $p = 0.01$ ) y la puntuación de Escala Funcional ( $p = 0.01$ ) demostraron ser factores pronósticos independientes para la supervivencia (17); las semejanzas pueden deberse a las características similares de los estudios como muestra, medición de variables y recolección de datos.

#### *Supervivencia Global:*

El cáncer gástrico metastásico en la mayor parte de revisiones presenta una mediana de supervivencia de entre 12 y 16 meses (16), en relación a lo expuesto nuestra mediana de supervivencia para el subtipo intestinal fue de 592 días (20 meses), explicándose la diferencia al hecho de que la mayoría de revisiones hace un promedio de la supervivencia de los dos subtipos histológicos y no los analiza por separado. Según Namikawa la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de Ca tipo intestinal que en el grupo de tipo difuso (13,1 meses frente a 9,2 meses;  $P: 0,009$ ) (18), mientras que en nuestro estudio no existió significancia estadística ( $p: 0.361$ ), pudiendo deberse al hecho de que la muestra de Namikawa fue de mayor tamaño.

#### *Subtipo histológico:*

Hay dos ideas que a su vez se contraponen: Yang et al, expone que no existen diferencias en la supervivencia entre adenocarcinoma intestinal y difuso (19), mientras que Rihimaki expone que hay diferencia con valor significativo (16), en nuestro estudio se describe que a los 900 días la probabilidad del grupo difuso de sobrevivir fue del 0% y del grupo intestinal del 30%, además que presentar el subtipo difuso incrementa 2.25 veces más el riesgo de morir, sin embargo, al

igual que Yang, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p.12), comparando una muestra de 204 pacientes vs 13840 pacientes.

#### *Edad:*

Según Yang Et Al la supervivencia es peor mientras más aumenta la edad: la supervivencia global para pacientes de 44 años o menos fue de 6 meses en comparación con 3 meses en pacientes de 75 años o más (19), en nuestro estudio con un enfoque diferente, se describió que la supervivencia guarda relación directa: edad con subtipo histológico; menor supervivencia y menor edad en pacientes con subtipo difuso.

#### *Tratamiento:*

El estudio REGATTA no pudo demostrar el beneficio de supervivencia de la gastrectomía paliativa y/o la quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado (13), mientras que, S. Sougioultzis et.al y su revisión en estados europeos, encontró que los pacientes que se habían sometido a cirugía tenían 12 veces menos probabilidad de muerte, mientras que los que habían recibido quimioterapia 1,35 veces menor probabilidad de muerte (12); nuestra realidad es una conjunción de ambos estudios previos, pacientes que recibieron tratamiento combinado (cirugía más quimioterapia) y únicamente quimioterapia paliativa, presentaron menor riesgo de mortalidad ,pero, los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR: 0.45; p.30;0.087-2.149; IC 95%; HR: 0.25 p.021;0.066-1.837; IC 95%, respectivamente); A nivel oriental Matsubara en su ensayo clínico aleatorizado no pudo demostrar ningún beneficio de la cirugía paliativa ni la quimioterapia sistémica (17); La complejidad, la variedad de esquemas, técnicas, formas terapéuticas y la falta de protocolos estandarizados, implica múltiples resultados con múltiples análisis.

#### *Sitio de Metástasis:*

Las metástasis hepáticas son las que en la bibliografía peor pronóstico representan (12) (20) (21); algo que por el contrario se evidencia en nuestra revisión, más bien presentando menor mortalidad, pero sin diferencia significativa. Pasqual, plantea que la Carcinomatosis es el factor más importante

para mal pronóstico, en contraste con nuestro modelo de regresión de Cox, que lo considera dentro del subgrupo de metástasis a otros sitios, como un factor protector significativo, recordando, sin embargo, que la variable carcinomatosis es de diferente interpretación y medición según Pasqual.

#### *Escala Funcional:*

Song expone que la escala de ECOG (2.887; 95% CI: 1.827–4.561; P = 0.000), tiene una asociación fuerte con el pronóstico del paciente (22), algo que se confirma con el metaanálisis de Quiyin zhou et.al, establece que los pacientes con un ECOG mayor a 2 tienen un riesgo 1.2 veces mayor de mortalidad (23), la hipótesis se mantiene en nuestro análisis que describe un ECOG menor a 2 como factor protector, al igual que, en el estudio multivariado de Groene (24), que establece un Hazard ratio (0.83); todas estas semejanzas han hecho que las nuevas guías europeas y americanas den gran importancia al performance status y su relación con la sobrevida y la efectividad del tratamiento.

#### *Anemia:*

Otro aspecto clave que ha tomado fuerza en los últimos años es considerar al nivel de hemoglobina como un elemento pertinente para el manejo de los distintos cánceres y su sobrevida, Según el estudio de Xu, existe una diferencia significativa en la supervivencia global de pacientes con anemia severa ( $p = 0.002$ ) (25), hito que se corresponde a nuestra revisión, donde, la anemia principalmente moderada genera efecto significativo en la supervivencia, sin embargo, Paitan expresa que, si bien parece tener inferencia en la supervivencia y una menor sobrevida en patologías oncológicas, principalmente de índole gastrointestinal, no está clara su relación y la significancia en el cáncer gástrico, menos aún en estadio IV (26), por lo que estos datos tienen que ser valorados como parte de un elemento todavía en investigación.

#### *LDH (Lactato Deshidrogenasa):*

La mayoría de estudios lo considera un marcador inflamatorio tumoral por naturaleza, pero que se le da poca relevancia, Zhao, encontró que niveles elevados de LDH, estuvieron estrechamente asociados con la etapa patológica (p) T ( $P = 0.011$ ), metástasis ( $P = 0.012$ ) y recurrencia del adenocarcinoma

gástrico ( $P = 0.012$ ), además de una supervivencia global (SG) más corta ( $p < 0.001$ ), considerándolo un factor independiente de pronóstico significativo (27), NAMIKAWA expresaba también que el tiempo medio de supervivencia se acorta significativamente en los pacientes con niveles elevados de LDH (18); a su vez, LDH elevada en nuestro estudio (HR: 4.28), se consideró como el factor pronóstico más relevante y con más significancia de todo el análisis multivariado en cuanto a la supervivencia; analizando los artículos expuestos, todos presentan características distintas como muestra, diferentes rangos de LDH, pero todos concluyen en lo mismo, de ahí la importancia de este marcador.

#### *Limitaciones:*

La limitación principal es que se deconstruye como un estudio retrospectivo donde no se puede controlar las variables y con una muestra relativamente pequeña que limita la capacidad para generalizar los resultados, sin embargo, se considera un estudio importante como base para el desarrollo de investigaciones más amplias, y generador de comprensión en cuanto a la supervivencia y los factores pronósticos, un primer paso para la elaboración de modelos predictores y normogramas basados en características poblacionales propias.

#### **CONCLUSIONES:**

La supervivencia global del adenocarcinoma gástrico estadio IV, varió según el subtipo histológico; el subtipo difuso se asoció a mayor riesgo de mortalidad, sin embargo, no fue estadísticamente significativo; La mediana de supervivencia pudo ser calculada solo en el grupo intestinal siendo de 592 días; No existió significancia estadística en la supervivencia según el tipo de tratamiento entre los dos subgrupos. Existieron 4 factores que influyeron de forma independiente y significativa en la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma gástrico estadio IV; dos con efecto negativo: anemia moderada y niveles de LDH elevados ( $>234$  UI), siendo este último el principal indicador de mal pronóstico; mientras que, dos factores tuvieron efectos protectores para la supervivencia, el sitio de metástasis (metástasis en otros sitios) y estado funcional de los pacientes (ECOG menor a 2 o Karnofsky mayor a 80%); por la naturaleza retrospectiva del

estudio, se sugiere utilizar la información como un elemento de inicio útil, para construir normogramas y modelos predictivos de supervivencia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer primero a Dios como el pilar fundamental de la vida y el que me ha permitido día a día ir creciendo y forjándome, agradecer a mis padres que con su sacrificio diario permitieron que yo cumpla uno de mis más grandes sueños, agradecer a mis abuelos que gracias a su fuerza espiritual me han permitido salir de momentos en los que ya no me encontraba a mí mismo, agradecer a cada uno de los tutores, profesores y autoridades, que día a día han sabido forjar mi carácter, fortalecer mis aprendizajes y brindarme siempre palabras de aliento y motivación.

**JOSE ENRIQUE CARDENAS C.**

Agradezco a Dios por ser mi guía y luz en cada una de las actividades que realice durante mi vida estudiantil. Agradezco a mi familia en especial a mis padres por haberme apoyado durante toda la carrera, también por brindarme confianza y ayuda para resolver los problemas que se presentan a través del tiempo y por ser mi soporte cada día. Agradezco a mis docentes por ayudarme en mi formación académica y profesional.

**ANDREA MICHELLE ENCALADA R.**

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

## **REFERENCIAS:**

1. Abelleira M, Viola M, Varela C. Cáncer Gástrico [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 5]. p. 58. Available from: [https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/stories/Cncer\\_Gstrico.pdf](https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/stories/Cncer_Gstrico.pdf).

2. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. Évaluation des méthodes GLOBOCAN pour établir des estimations nationales de l'incidence du cancer. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Jan 25];94(3):174–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.164384>
3. Galindo F. Carcinoma Gástrico. *Univ Católica Argentina* [Internet]. 2009;53:31. Available from: [www.sacd.org.ar](http://www.sacd.org.ar)
4. Sociedad de Lucha contra el Cáncer QE. Registro Nacional De Tumores / National Cancer Registry. *SOLCA* [Internet]. 2014;15:1–245. Available from: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf>
5. Morgensztern D. *Manual Washington de Oncología*. ISBN. Wolters Kluwer, editor. Philadelphia: 2016; 2016. 309–322 p.
6. Goldberg RM. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. 2019;1–37. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-molecular-pathogenesis-of-gastric-cancer?search=ptahtogenia and molecular phatogenesis cancer gastric&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default &display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-molecular-pathogenesis-of-gastric-cancer?search=ptahtogenia%20and%20molecular%20phatogenesis%20cancer%20gastric&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3).
7. Mansfield P. Surgical management of invasive gastric cancer - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2020 Jan 25]. p. 10. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer?search=surgical management gastric cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default &display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer?search=surgical%20management%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
8. Subsecretaría de Salud Pública - MINSAL. Guías Clínicas AUGE Cáncer Gástrico. Cáncer gástrico [Internet]. 2014;3:70. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/GPC-Gástrico-PL.pdf>
9. Rodríguez Santiago JM, Sasako M, Osorio J. TNM 7.a edición 2009 (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010 en Cáncer Gástrico. *Cir Española* [Internet]. 2011;89(5):275–81. Available from: [www.elsevier.es/cirugia%0AArtículo](http://www.elsevier.es/cirugia%0AArtículo)
10. Unitatea K. Protocolo de Actuación para el Manejo de Cáncer Gástrico. *Hosp Univ Donostia* [Internet]. 2013;43:25. Available from: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-gkhdon08/eu/contenidos/informacion/hd\\_publicaciones/eu\\_hdon/adjuntos/Protocolo54\\_Cancer\\_Gastrico.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-gkhdon08/eu/contenidos/informacion/hd_publicaciones/eu_hdon/adjuntos/Protocolo54_Cancer_Gastrico.pdf)
11. González D, Ruso L, Telles L. Carcinomatosis peritoneal: Conceptos y Tratamiento Con Cirugía y Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal. *Univ la República Uruguay* [Internet]. 2014;96(3):114. Available from: [https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/10668/1/carcinomatosis peritoneal.pdf](https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/10668/1/carcinomatosis%20peritoneal.pdf)

12. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Sarantonis J, et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(4):312–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.01.019>
13. Izuishi K, Mori H. Recent strategies for treating stage IV gastric cancer: Roles of palliative gastrectomy, chemotherapy, and radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2016;25(1):87–94. Available from: [www.jgld.ro/wp/y2016/n1/a13](http://www.jgld.ro/wp/y2016/n1/a13)
14. Oliveros Wilches R, Facundo H, Bonilla González C, Sánchez Pedraza R. Case report of conversion therapy in stage IV gastric cancer. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2018;33(1):61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.233>
15. Ma T, Wu ZJ, Xu H, Wu CH, Xu J, Peng WR, et al. Nomograms for predicting survival in patients with metastatic gastric adenocarcinoma who undergo palliative gastrectomy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–11.
16. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(32):52307–16.
17. Matsubara T, Hirahara N, Takanashi T, Ishibashi S, Tajima Y. Survival analysis of patients with stage IV gastric cancer following palliative surgery based on inflammation-based prognostic score. *Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2017;2(1):1–5.
18. Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, Fujisawa K, Munekage E, Iwabu J, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2019;22(4):684–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-0897-8>
19. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2011;2(2):77–84. Available from: [www.thejgo.org](http://www.thejgo.org)
20. Zhang M, Zhang H, Ma Y, Zhu G, Xue Y. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading adjacent organs: Upper gut surgery. *ANZ J Surg*. 2010;80(7–8):510–4.
21. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, Brandolin D, Mariuzzi L, De Pellegrin A, et al. Microscopic peritoneal carcinomatosis in gastric cancer: Prevalence, prognosis and predictive factors. *Oncol Lett*. 2018;15(1):710–6.
22. Xu, Xue; Li, Mengzhi; Hu, Jun; Chen, Zheng; Yu, Jinyu; Dong, Yan; Sun, Chengtao; Han J. Somatic mitochondrial DNA D - loop mutations in meningioma discovered : A preliminary data A comprehensive overview of

- mitochondrial DNA 4977-bp. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):1525–34.
23. Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, Yu HE, Sheng H, Jin Y, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3662–72.
  24. Groene O, Crosby T, Hardwick RH, Riley S, Greenaway K, Cromwell D. A population-based observational study on the factors associated with the completion of palliative chemotherapy among patients with oesophagogastric cancer. *BMJ Open.* 2015;5(3):1–8.
  25. Huang XZ, Yang YC, Chen Y, Wu CC, Lin RF, Wang ZN, et al. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Dis Markers [Internet].* 2019;2019:9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7606128>
  26. Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, et al. Anemia Como Factor Pronóstico en pacientes con Cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica ANEMIA [Internet].* 2018;35(2):250–9. Available from: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&sid=f57f383a-6db0-464e-9225-4c485e835585%40sessionmgr103>
  27. Zhao Z, Han F, Yang S, Hua L, Wu J, Zhan W. The clinicopathologic importance of serum lactic dehydrogenase in patients with gastric cancer. *Dis Markers [Internet].* 2014;2014:7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/140913>

## ANEXOS:

### 1. Escalas funcionales de ECOG y Karnofsky

| ECOG | Condición                                 | Equivalencia KPS |
|------|---|------------------|
| 0    | Asintomático, actividad normal            | 100              |
| 1    | Sintomático, puede deambular              | 80-90            |
| 2    | Encamado < 50 % día, asistencia mínima    | 60-70            |
| 3    | Encamado > 50 % día, asistencia notable   | 40-50            |
| 4    | Encamado todo el día, gravemente limitado | 20-30            |
| 5    | Fallecido                                 | 10-0             |

Fuente: Cruz P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol latinoam.* 2014;25(3):219–26.

## 2. Descripción de las variables

| <b>Variables</b>        | <b>Definición</b>   |
|-------------------------|---|
| Supervivencia global    | Tiempo de seguimiento desde la fecha de diagnóstico (Biopsia), hasta la fecha de muerte (evento de interés) o la fecha de último control y fue calculada en días.   |
| Sitio de la Metástasis: | IV A (Ganglios no Locorreionales) y IV B (órganos a distancia)  |
| Anemia preoperatoria:   | Valor de Hb más bajo antes de recibir tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve es entre el límite normal inferior y 11 g/dL <ul style="list-style-type: none"> <li>• En mujeres &lt;12 g/dL y en varones &lt;13 g/dL.</li> </ul> </li> <li>• Moderada entre 8-10.9 g/dL</li> <li>• Severa &lt;8 g/dL</li> </ul> |
| LDH preoperatoria:      | Valor de LDH más alto antes de recibir tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punto de corte de la institución: 81-234 UI/L<br/>(Normal)</li> </ul>   |

Fuente: propia de los autores