

ARTICULOS ORIGINALES

Estudio Comparativo de Disección Ganglionar D1 y D2 para el Cáncer Gástrico Avanzado en el Hospital Rebagliati.

Consuelo Cornejo*, Michel Portanova**

RESÚMEN

La gastrectomía con linfadenectomía D2 es la cirugía estándar en la mayoría de centros hospitalarios del Perú debido a que la técnica quirúrgica japonesa ha mostrado los mejores resultados en todo el mundo. Sin embargo nunca se ha realizado un estudio comparando los resultados de linfadenectomía D2 con D1 en nuestro país. El presente estudio de tipo cohorte retrospectivo compara la linfadenectomía D2 versus D1 en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico.

316 pacientes fueron sometidos a cirugía por cáncer gástrico entre Enero del 2000 y Diciembre del 2002 en el Hospital Nacional Rebagliati y se seleccionaron en forma aleatoria un total de 100 pacientes, 50 de ellos fueron sometidos a linfadenectomía D1 y otros 50 a linfadenectomía D2 respectivamente.

La mortalidad fue de 8% para D1 y 4 % para D2 (p: NS), mientras que la morbilidad fue de 24% para D1 y 12% para D2 (p: NS). La sobrevida a 3 años fue de 36% para D1 y 56% para D2 estableciendo una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.04)

Se recomienda la gastrectomía con linfadenectomía D2 como tratamiento quirúrgico de elección para el cáncer gástrico avanzado.

Palabras Clave : Cáncer gástrico, Linfadenectomía D1, D2.

SUMMARY

Gastrectomy with D2 lymphadenectomy is the standard surgical procedure in most hospitals in Peru due to the fact that this Japanese surgical technique has proven to provide the best results in the world. However, no comparative study of the results of D1 and D2 lymphadenectomies has ever been performed in our country. This retrospective cohort study compares D2 lymphadenectomy versus D1 in surgical treatment of gastric cancer.

Between January 2000 and December 2002, 316 patients underwent surgery at the Rebagliati National Hospital and a total of 100 patients were randomly selected, 50 of which underwent a D1 lymphadenectomy and 50 a D2 lymphadenectomy.

Mortality rates were 8% for D1 lymphadenectomy and 4% for D2, whereas morbidity rates were 24% for D1 and 12% for D2. Survival after 3 years was 36% for D1 and 56% for D2 thus establishing a statistically significant difference (p = 0.04).

We recommend gastrectomy with D2 lymphadenectomy as the surgical treatment of choice for advanced gastric cancer.

KEY WORDS: Gastric cancer, D1, D2 lymphadenectomy.

* Ex Médico Residente de Cirugía Hospital Rebagliati.
Cirujano Asistente del Hospital José Agurto Tello

** Cirujano del Servicio de Cirugía de Estómago 3B Hospital Rebagliati.

INTRODUCCIÓN

Aún cuando la escuela japonesa con sus clásicas linfadenectomías acredita los mejores resultados a corto y largo plazo en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico⁽¹⁾, su técnica no ha sido ampliamente aceptada en occidente por muchas razones. En el Perú la influencia de la escuela quirúrgica japonesa es muy marcada y a pesar que algunas series nacionales acreditan buenos resultados con la linfadenectomía D2⁽²⁾⁽³⁾, no existe ningún estudio comparativo entre la disección D1 y la D2 a nivel local. El presente trabajo es el primer estudio en nuestro país que compara directamente ambos tipos de linfadenectomía.

El presente es un estudio de tipo cohorte comparativo retrospectivo y aún cuando se reconoce que los estudios retrospectivos tienen un menor peso en cuanto a medicina basada en evidencias, en el caso del análisis del cáncer gástrico en particular los estudios retrospectivos también son reconocidos como valiosos⁽⁴⁾ y tienen que ser tomados en cuenta toda vez que en el mundo no es muy fácil encontrar trabajos prospectivos debido a limitaciones desde el punto de vista ético en países donde la D2 es la cirugía estándar y debido a limitaciones técnicas de los cirujanos en aquellos países donde la D2 no se practica rutinariamente, existiendo tan solo 3 trabajos prospectivos randomizados a nivel mundial. De allí la importancia de este trabajo local.

El presente estudio compara los resultados de morbilidad, mortalidad y supervivencia a 3 años entre linfadenectomía D1 y D2 en el Hospital Rebagliati.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre Enero del 2000 y Diciembre del 2002 un total de 316 pacientes con diagnóstico probado de adenocarcinoma fueron sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital Nacional Rebagliati. De ellos se seleccionaron en forma aleatoria 50 pacientes sometidos a linfadenectomía D1 y 50 pacientes sometidos a linfadenectomía D2.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico avanzado resecable.
- Gastrectomía distal o total y con disección ganglionar D1 ó D2. El tipo de disección ganglionar se basó en el reporte operatorio y el reporte de patología.
- Con o sin esplenectomía.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado no resecable.
- Disección ganglionar D3.
- Pancreatectomía o resección de algún otro órgano a excepción del bazo.
- Márgenes quirúrgicos comprometidos.
- Historia clínicas sin seguimiento.
- Muertes por causas intercurrentes.
- Estadío clínico IV.

Se define como linfadenectomía D1 a aquella en la que se disecan los ganglios correspondientes a la primera estación ganglionar y linfadenectomía D2 a aquella en la que se disecan los ganglios de la primera y segunda estación ganglionar, todo ello de acuerdo a la localización del tumor según lo estipulado por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico⁽⁵⁾. Los tipos histológicos y estadios se reportan también de acuerdo a lo especificado por dicha Asociación. La mortalidad intrahospitalaria se define como aquella muerte postoperatoria ocurrida por cualquier causa dentro la misma hospitalización.

El instrumento de recolección de datos fue la historia clínica. Al finalizar la recolección de los mismos se procedió a elaborar la base de datos en el programa estadístico Stata versión 8, para realizarse los siguientes análisis estadísticos:

- Para analizar diferencias de dos medias independientes se utilizó la prueba de T student para calcular la probabilidad de significancia estadística a un nivel de confianza de 95%.
- Para realizar el análisis de supervivencia se realizó el método de Kaplan - Meier según SPSS versión 10.0.
- La significancia estadística se estableció con un p de 0.05.

RESULTADOS

La edad media fue de 65.7 ± 15.4 años en los pacientes que fueron sometidos a gastrectomía con disección ganglionar D1 y 60.5 ± 12.1 años para el grupo D2. Hubo un ligero predominio del sexo masculino, 54% para D1 y 56% para D2, mientras que el sexo femenino tuvo 46% para D1 y 44% para D2.

En lo que se refiere al tipo histológico el adenocarcinoma gástrico medianamente diferenciado fue el de mayor frecuencia para ambos grupos: 40% para D1 y 32% para D2.

En cuanto a la localización, el tercio distal fue el más frecuente con el 56% en ambos grupos. La tabla 1 muestra que entre ambos grupos de disección ganglionar no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico, tumor, estadio clínico, riesgo quirúrgico, albúmina y hemoglobina preoperatoria.

En la tabla 2 se puede apreciar que no se encontró diferencias significativas en lo que se refiere al tipo de cirugía practicada para ambos grupos. Así mismo se aprecia que el tiempo operatorio promedio fue menor en la disección ganglionar D1 (4.5 ± 1.1 horas) que en la disección ganglionar D2 (5.3 ± 2.2 horas) siendo el resultado estadísticamente significativo ($p: 0.03$). Otra diferencia estadísticamente significativa fue la hallada en el número de unidades de sangre transfundidas ya que mientras que solo 20% de pacientes del grupo de disección ganglionar D1 no necesitó transfusión sanguínea, el 40% de pacientes del grupo de disección ganglionar D2 no necesitó transfusión ($p: 0.03$). Asimismo el número de ganglios resecaados fue mayor para el grupo D2 con una diferencia estadísticamente significativa.

La morbilidad fue mayor para D1 (24%) que para D2 (12%) siendo esta diferencia no significativa (p: 0.12) Tabla 3. Tampoco se encontró diferencias significativas en la relación de morbilidad según estadio clínico.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados

	D1		D2		P
	(n = 50)		(n = 50)		
	Nº	%	Nº	%	
Edad (años)	65.7 ± 15.4		60.5 ± 12.1		0.07
Sexo					
M	27	54	28	56	0.84
F	23	46	22	44	0.84
Localización					
Tercio proximal	13	26	6	12	0.07
Tercio medio	9	18	16	32	0.11
Tercio distal	28	56	28	56	1
Tipo Histológico					
Bien Diferenciado	8	16	8	16	1
Medianamente Diferenciado	20	40	16	32	0.4
Pobremente Diferenciado	15	30	12	24	0.5
Células en anillo de sello	7	14	14	28	0.09
Tumor					
T2	18	36	22	44	0.41
T3	32	64	28	56	0.41
Estadio Clínico					
IB	10	20	10	20	1
II	14	28	22	44	0.09
IIIA	12	24	8	16	0.32
IIIB	14	28	10	20	0.35
Riesgo Quirúrgico					
I	8	16	4	8	0.22
II	36	72	40	80	0.35
III	5	10	6	12	0.8
IV	1	2	0	0	-
Albúmina Preoperatoria					
2.5 - 3.0	6	12	6	12	1
3.1 - 3.5	14	28	8	16	0.15
Mayor de 3.5	30	60	36	72	0.2
Hemoglobina Preoperatoria					
8 a 10 mg%	14	28	8	16	0.15
10 a 12 mg%	26	52	24	48	0.31
Mayor de 12 mg%	10	20	18	36	0.07

Tabla 2.

Tipo de cirugía, tiempo operatorio, sangre transfundida y ganglios resecaados

	D1		D2		P
	(n = 50)		(n = 50)		
	Nº	%	Nº	%	
Tipo de Cirugía					
Gastrectomía Total	15	30	14	28	0.83
Gastrectomía Distal	25	50	28	56	0.55
Gastrectomía Total + Esplenectomía	10	20	8	16	0.6
Tiempo operatorio (horas)	4.5 ± 1.1		5.3 ± 2.2		0.03
Ganglios Resecados	14.1 ± 7.0		20.7 ± 3.4		0.11
Nivel 1	14.1 ± 7.0		12.8 ± 7.1		1
Nivel 2	-		7.9 ± 2.9		
Sangre Transfundida Intra y Post operatorio (unidades)					
0	10	20	20	40	0.03
1 a 2	34	68	28	56	0.22
3 a 5	4	8	2	4	0.4
Mayor de 5	2	4	0	0	-

Tabla 3. Morbimortalidad D1 vs D2

	D1 (n = 50)		D2 (n = 50)		p
	Nº	%	Nº	%	
Morbilidad Postoperatoria Intrahospitalaria	12	24	6	12	0.12
Mortalidad Postoperatoria Intrahospitalaria	2	8	2	4	0.40

La mortalidad intrahospitalaria que se encontró para D1 fue de 8% (4 pacientes) y para D2 fue de 4% (2 pacientes), no encontrándose diferencia significativa (p: 0.40). Las causas de muerte se verifican en la Tabla 4.

Tabla 4. Causas de mortalidad

	D1 (n = 50)		D2 (n = 50)	
	Nº	%	Nº	%
Fístula Intestinal	2	4	1	2
Neumonía	2	4	0	0
Insuficiencia Hepática	0	0	1	2
Total	4	8	2	4

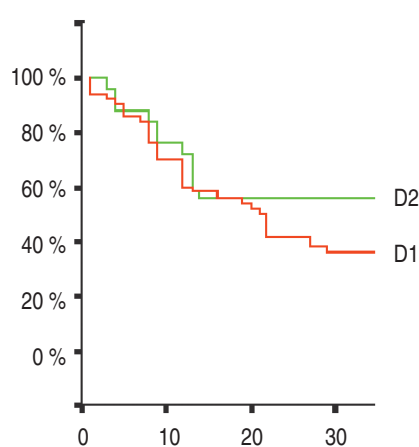
La sobrevida al primer año fue mayor en los pacientes en quienes se practicó disección ganglionar D2 que en los que se les realizó disección ganglionar D1 (76 vs 72%), pero este

resultado no fue estadísticamente significativo ($p: 0.65$). Sin embargo la sobrevida al tercer año fue mayor para la D2 (56%) que para la D1 (36%), siendo este un resultado estadísticamente significativo ($p: 0.04$) Tabla 5 y Figura 1.

Tabla 5. Sobrevida comparativa a 1 y 3 años

	D1 (n = 50)		D2 (n = 50)		p
	Nº	%	Nº	%	
Primer año	36	72	38	76	NS
Tercer año	18	36	28	56	0.04

Figura 1. Sobrevida comparativa D1 vs D2



DISCUSIÓN

Es el consenso global que el control local de la enfermedad constituye la piedra angular en el manejo del cáncer gástrico, en tal sentido la escuela japonesa que pone énfasis en el tratamiento quirúrgico a través de la linfadenectomía D2 como medio para conseguir dicho objetivo, es la que ha conseguido los mejores resultados en todo el mundo⁽¹⁾. Sin embargo aún existen países occidentales que se siguen mostrando reacios a aceptar ésta técnica en parte debido al resultado de 2 trabajos prospectivos realizados en Europa que comparando la linfadenectomía limitada D1 versus la linfadenectomía D2 no mostraron beneficios en cuanto a sobrevida y por el contrario encontraron a la D2 asociada a una mayor morbimortalidad⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Sin embargo éstos trabajos han sido duramente criticados entre otros por la falta de experiencia y de dominio de la técnica quirúrgica por parte de los equipos quirúrgicos participantes. Se critica también el cuestionable control de calidad, así como por el excesivo número de pancreatoesplenectomías realizadas que como se sabe se asocia a una mayor morbimortalidad⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

Un reciente y similar estudio europeo del mismo nivel de evidencia, con un control de calidad adecuado y que solo incluyó cirujanos con experiencia probada en D2 ha obtenido excelentes resultados a corto plazo y a favor para la linfadenectomía D2, esperándose con mucha expectativa sus resultados a largo plazo⁽¹⁰⁾.

En nuestro país la linfadenectomía D2 tiene de manera general una gran aceptación, sobretodo en los centros hospitalarios referenciales más importantes, inclusive existen trabajos que muestran resultados muy buenos con ésta técnica⁽²⁾⁽³⁾⁽¹¹⁾, sin embargo no existen estudios que comparen directamente resultados entre D1 y D2.

Aún cuando las series japonesas han reportado clásicamente los mejores resultados a corto plazo que incluyen una morbilidad entre 6.9 y 30.3% y una mortalidad entre 0.4 y 2.7%⁽¹⁾, una de las razones de la poca aceptación de la D2 en algunos países occidentales es la mayor morbimortalidad mostrada en los trabajos prospectivos europeos⁽⁶⁾⁽⁷⁾. En el presente estudio la mortalidad encontrada para el grupo D2 no solo es comparable a la reportada por los mejores centros, sino que paradójicamente es menor a la que se observó en el grupo de linfadenectomía D1, hecho similar al señalado por Mac Culloch en su meta-análisis⁽⁴⁾ cuando analiza la mortalidad de los estudios de Pacelli y Siewert⁽¹²⁾⁽¹³⁾, autores de los 2 trabajos no randomizados más relevantes en el mundo en los que también la mortalidad fue menor para los pacientes sometidos a D2. Inclusive en el grupo D2 de nuestro estudio solo uno de los dos pacientes falleció por causa directamente relacionada a la cirugía.

Con respecto a la morbilidad, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, ésta fue también paradójicamente menor para el grupo D2 que para el grupo D1, y comparable a la obtenida por los mejores centros. Todo ello prueba el concepto que se maneja hoy en día que en centros occidentales que concentran la patología y con cirujanos que dominan la técnica, la linfadenectomía D2 no tiene porque asociarse a una mayor morbimortalidad.⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

La mejor sobrevida de los pacientes japoneses sometidos a linfadenectomía D2 está sustentada en estudios retrospectivos de grandes series. Los estudios prospectivos europeos no han mostrado que dicha técnica ofrezca beneficios en sobrevida, sin embargo la calidad de la cirugía brindada en el brazo de pacientes sometidos a D2 ha sido cuestionada reiteradamente. En ese sentido centros con personal experimentado y que concentran la patología han mostrado resultados a largo plazo favorables para la linfadenectomía D2 con sobrevidas globales por encima del 50%⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

En el presente estudio la sobrevida encontrada al año es similar para ambos brazos de estudio y aún cuando existe una ligera diferencia a favor de la D2 (76% vs 72%) ésta no es estadísticamente significativa, sin embargo hacia los 3 años dicha brecha se amplía (56% vs 36%) estableciendo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la linfadenectomía D2 ($p: 0.04$). Este resultado es comparable a la sobrevida a 3 años mostrada por Santillán⁽¹⁸⁾ en un estudio local (53% vs 35%). Teniendo en cuenta que el número de pacientes que fallecen por recurrencia de la enfermedad disminuye marcadamente después de los primeros 2 años de la cirugía cuando son sometidos a D2⁽¹⁹⁾, es de esperar que al completar el análisis de sobrevida a 5 años la diferencia encontrada se mantenga favorable para el grupo de pacientes sometidos a linfadenectomía D2.

Aún cuando no se pueda establecer un análisis comparativo con otros estudios sobretodo extranjeros hasta completar los 5 años de seguimiento, es importante resaltar que la sobrevida de 56% a 3 años mostrada en el grupo D2 es bastante buena, más aún si consideramos que el presente estudio incluye exclusivamente pacientes con cáncer avanzado.

Análisis aparte merece el número de ganglios resecaados, como se sabe el control de calidad de la linfadenectomía D2 ha girado habitualmente alrededor del número de ganglios que se resecan, aceptándose de una manera muy general que una linfadenectomía D2 debe tener por lo menos 25 ganglios. En el presente trabajo si bien es cierto la diferencia en el número de ganglios entre D1 y D2 es estadísticamente significativa, el promedio de ganglios para D2 es de solo 20, resultado que contrasta inclusive con el promedio de 42 ganglios obtenido por el servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Rebagliati en su serie publicada del año 2004⁽²⁾.

Estas diferencias pueden ser perfectamente entendidas si se tiene en cuenta por ejemplo que el Hospital Rebagliati decide formar grupos especializados desde el punto de vista oncológico en el año 2000 por lo que los casos incluidos en el presente estudio pertenecen a los inicios de esta nueva etapa de trabajo en la que el énfasis se volcó en la conformación de los grupos de trabajo, el establecimiento de guías y protocolos, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y no todos los casos eran perentoriamente derivados al servicio de Cirugía de Estómago.

Por otro lado la integración del sistema de trabajo con el servicio de Anatomía Patológica también ha tenido una serie de ajustes ya que inicialmente el cirujano enviaba a patología toda la pieza operatoria en block para que el patólogo realice la búsqueda y el recuento ganglionar, sin embargo desde hace 3 años el cirujano ha asumido un rol más activo y realiza la identificación y separación de los grupos ganglionares en sala de operaciones los que son enviados respectivamente rotulados al servicio de patología. En ese sentido se ha establecido claramente la pertinencia de la participación del cirujano en el recuento ganglionar ya que este está mucho más motivado a realizar una búsqueda ganglionar prolija en razón que esta constituye "la cosecha" de su acto quirúrgico⁽²⁰⁾.

A la luz de los resultados obtenidos en el presente trabajo comparativo, se recomienda la gastrectomía con linfadenectomía D2 para el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico avanzado en el Perú.

BIBLIOGRAFÍA

1. FUJII M, SASAKI J, NAKAJIMA T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer*. 1999; 2: 151-157.
2. PORTANOVA M, VARGAS F, LOMBARDI E Y COL. Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en un servicio especializado. *Rev Gastroenterol Perú*. 2005; 25:239-247.
3. RUIZE, PAYET E, MONTALBETTI J, et al. Morbilidad post operatoria y mortalidad intra-hospitalaria de la gastrectomía por cáncer gástrico: análisis de 50 años. *Rev Gastroenterol Perú*. 2004;24: 197-210.
4. MC CULLOCH P, NITA ME, KAZIH, GAMA-RODRIGUES. Extended versus limited lymph nodes technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 CD001964.
5. JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese Classification of Gastric Carcinoma 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1:10-24
6. CUSCHIERI A, WEEDEN S, FIELDING J, et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79:1522-1530.
7. BONENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914.
8. BRENNAN M. Lymph Node Dissection for Gastric Cancer. *NEJM* 1999 Mar 25; 340:956-958.
9. PACELLI F, SGADARI A, DOGLIETTO G.B. Surgery for Gastric Cancer. *NEJM*. 1999; 341:538-39.
10. DEGIULI M, SASAKO M, CALGAROM, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the italian Gastric Cancer study Group randomised surgical trial. *EJSO* 2004; 30:303-308.
11. DIAZ-PLASENCIA J, TANTALEÁN E, GUZMÁN C Y COL. Cáncer Gástrico: diagnóstico y rol de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico. *Rev Gastroenterol Perú*. 1997; 17:44-55.
12. PACELLI F, DOGLIETTO GB, BELLANTONE R, et al. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg*. 1993; 80:1153-6.
13. SIEWERT J, BOTTCHER K, STEIN H, et al. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998; 228:449-61
14. BIFFI R, CHIAPPA A, LUCA F, et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: Low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol* 2006; 93:394-400
15. MARTIN R, JAQUES D, BRENNAN M, KARPEH M. Extended local resection for advanced gastric cancer. Increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002; 236:159-165

-
16. LEWIS W, EDWARDS P, BARRY J, et al. D2 or not D2? The gastrectomy question. *Gastric Cancer* 2002; 5: 29-34
 17. DEGIULI M, SASAKO M, PONTI A, CALVO F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90, 1727-1732.
 18. SANTILLÁN J, DIAZ-PLASENCIA J, YAN E Y COL. Eficacia de la gastrectomía subtotal distal en la supervivencia quinquenal en carcinoma gástrico avanzado. *Enfermedades de Aparato Digestivo, revista de la asociación de médicos gastroenterólogos del Hospital Rebagliati* 2003; 6: 6-10.
 19. OTSUJI E, KOBAYASHI S, OKAMOTO K. et al. Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer?. *World J Surg* 2001; 25: 1373-1376
 20. SAYEGH M, SANOT, DEXTER S, et al. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist?. *Gastric Cancer* 2004; 7: 140-148.