

# Significancia pronóstica de la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a cinco años luego de gastrectomía curativa por carcinoma gástrico avanzado

Prognostic significance of the ratio of lymph node metastatic in 5-year survival after curative gastrectomy for advanced gastric carcinoma

Norma Edith Marín Córdova<sup>1</sup>, Edgar Fermín Yan-Quiroz<sup>1,2</sup>, Juan Díaz Plasencia<sup>1,3</sup>, Katherine Churango Barreto<sup>1</sup>, Pamela Calvanapon Prado<sup>1</sup>, Sarita Salazar Abad<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital de Alta Complejidad EsSalud Virgen de la Puerta. Trujillo, Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Abdomen, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Luis Pinillos Ganoza. Trujillo, Perú.

Recibido: 13-2-2017

Aprobado: 26-4-2017

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la significancia pronóstica de la razón ganglionar metastásica en la sobrevida a 5 años de pacientes luego de gastrectomía distal curativa por carcinoma gástrico avanzado. **Materiales y métodos:** Estudio de análisis de sobrevida que analizó información de 68 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado resecable atendidos en el Instituto Regional de Enfermedad Neoplásicas Luis Pinillos Ganoza durante el período 2008-2013. **Resultados:** El número de ganglios linfáticos metastásicos osciló entre 0-29 (media:  $3,9 \pm 5,8$ ) y el número de ganglios linfáticos resecados comprendió los rangos de 13-66 (media:  $35,34 \pm 12,60$ ). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r=0,208$ ,  $p=0,089$ ). La sobrevida de la serie total a los 5 años fue de 55,9%. De acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC, los pacientes con N0 ( $n=27$ ), pN1 ( $n=12$ ), pN2 ( $n=17$ ) y pN3 ( $n=12$ ) mostraron tasas de sobrevida a los 5 años de 77,2%, 27,2%, 46,3% y 40% respectivamente ( $p=0,005$ ). Los pacientes fueron estratificados en NR0 (razón 0%), NR1 (razón 1-59%) y NR2 (razón >60%). Sus tasas de sobrevida a 5 años fueron de 77,2%, 40,9% y 33,3% respectivamente ( $p=0,013$ ). **Conclusiones:** La razón ganglionar metastásica constituye un sistema predictor de sobrevida actuarial a 5 años coherente en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema de clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer.

**Palabras clave:** Neoplasias gástricas; Sobrevida; Carcinoma; Ganglios linfáticos (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Objective:** Determine the prognostic significance of metastatic lymph node ratio in 5-year survival of patients after curative distal gastrectomy for advanced gastric carcinoma. **Materials and methods:** This study survival analysis, prospective, observational, longitudinal, analyzed data from 68 patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma treated at the Regional Institute of Neoplastic Disease Luis Pinillos Ganoza during the period 2008-2013. **Results:** The number of metastatic lymph nodes ranged from 0-29 (mean,  $3.9 \pm 5.8$ ) and the number of resected lymph nodes understood ranges from 13 to 66 (mean  $35.34 \pm 12.60$ ). There was no significant correlation between the number of metastatic lymph nodes and number of resected lymph nodes ( $r=0.208$ ,  $p=0.089$ ). Survival of the total number at 5 years was 55.9%, with a median survival of  $44.11 \pm 3.38$  months According to regional nodal status (N) of the 7th edition of the UICC, patients with N0 ( $n=27$ ), pN1 ( $n=12$ ), pN2 ( $n=17$ ) and pN3 ( $n=12$ ) showed survival rates at 5 years of 77.2%, 27.2%, 46.3% and 40% respectively ( $p=0.005$ ). Patients were stratified into NR0 (reason 0%), NR1 (ratio 1-59%) and NR2 (ratio >60%). Their survival rates at 5 years were 77.2%, 40.9% and 33.3% respectively ( $p=0.013$ ). **Conclusions:** The metastatic lymph node ratio is a predictor system actuarial survival at 5 years compared consistent with regional nodal status (N) classification system of the International Union Against Cancer.

**Keywords:** Stomach neoplasms; Survival; Carcinoma; Lymph nodes (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Cuando se planifica una disección ganglionar en un paciente individual con carcinoma gástrico avanzado, se debe considerar tres factores: a) la diseminación linfática del tumor primario, b) la incidencia de metástasis en cada estación ganglionar y c) la tasa de sobrevida de los pacientes con metástasis en estos ganglios linfáticos después de la disección<sup>(1)</sup>. Por ello, la escuela Japonesa introdujo el procedimiento de la linfadenectomía extendida en los 1960s, realizándose a partir de entonces de manera

rutinaria este procedimiento en estos pacientes, debido a que se conoce que el tumor se disemina hacia el exterior de una manera ordenada a través de los conductos linfáticos del estómago. Es por ello que durante las linfadenectomías se debería resecar un número mínimo adecuado de ganglios linfáticos, ya que, a mayor número de ganglios linfáticos analizados, mayor probabilidad de encontrar ganglios linfáticos positivos.

Simplemente al resecar y analizar solamente un pequeño número de ganglios linfáticos, se corre el

riesgo de cometer errores en la etapificación. En los casos de una disección con una cantidad insuficiente de ganglios, se produce artificialmente un estadio N de la clasificación TNM de la AJCC-UICC menor al correcto. A la inversa, si se disecciona una gran cantidad de ganglios, aumenta la probabilidad de encontrar ganglios comprometidos por cáncer y por lo tanto, aumentar el estadio N, siendo que este grupo el que tenía inicialmente mejor pronóstico. Este efecto de la migración del estadio se conoce como fenómeno de Will Rogers <sup>(1)</sup>.

Por estas razones, existe la impresión de que la sobrevida aparece mejorada en los pacientes sometidos a una disección D2 debido a que el estadiaje quirúrgico es más exacto ya que se remueven las estaciones ganglionares N1 y N2 que cuando solamente se disecciona N1 (linfadenectomía D1) <sup>(2)</sup>. Por ello, la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer del año 1997 <sup>(3)</sup> recomendó el examen de por lo menos 15 ganglios linfáticos para una linfadenectomía de cualquier tipo de carcinoma gástrico. Esto significa que la linfadenectomía D1 debe reseccionar al menos 15 ganglios linfáticos. Algunos equipos <sup>(4-6)</sup> ha informado que el número límite inferior a reseccionar parece ser de 25 ganglios linfáticos para una linfadenectomía D2.

Para obtener con veracidad el impacto del compromiso ganglionar en la sobrevida de los pacientes, por la inadecuada estadificación ganglionar y así evitar el fenómeno de sobreestadificación o Will Rogers, algunos estudios <sup>(7,8)</sup>, han tratado de relacionar el número de ganglios metastásicos con los ganglios reseccionados. A esto se le ha denominado razón ganglionar metastásica.

Para calcular la razón de metástasis ganglionar (LR), se considera la siguiente fórmula <sup>(6)</sup>:

$$LR = \frac{\text{número de ganglios linfáticos metastásicos}}{\text{número de ganglios reseccionados}} \times 100$$

Los números de ganglios reseccionados de por sí, ya representan un importante indicador pronóstico de sobrevida. Así, Takagane et al. <sup>(8)</sup>, con respecto a la relación ganglios metastásicos/ganglios reseccionados, evaluaron a 360 pacientes con carcinoma gástrico sometidos a linfadenectomía D2 entre 1991 a 1997. Clasificaron a sus pacientes de acuerdo a la razón ganglionar metastásica en 0%, 1-9%, 10-24% y >25%, encontrando tasas de sobrevida quinquenal de 88,4%, 59,9%, 32,1% y 12,5% ( $p < 0,005$ ). Es decir cuando la razón ganglionar metastásica aumenta, ésta es, inversamente proporcional a la sobrevida a los 5 años post tratamiento quirúrgico. Huang et al. <sup>(9)</sup> investigaron el impacto pronóstico de la razón ganglionar metastásica luego de gastrectomía curativa distal por cáncer gástrico en 634 pacientes atendidos durante el período 1995-2004. La prueba de correlación de Pearson mostró que el número de ganglios linfáticos metastásicos se

relacionó significativamente con el número de ganglios linfáticos removidos ( $r=0,252$ ,  $p < 0,001$ , pero la razón ganglionar metastásica no se relacionó con el número de ganglios reseccionados ( $r=-0,075$ ,  $p > 0,05$ ). Además, estos autores <sup>(9)</sup> encuentran que, al efectuar el análisis de regresión lineal, cuando la razón ganglionar metastásica se incrementa 10%, la tasa de sobrevida calculada a los 5 años se reduce en un 8,14%.

La valoración de la eficacia del tratamiento es difícil desde el punto de vista clínico y el mejor método de evaluación es, en definitiva, la duración de la supervivencia. El conocimiento de la razón ganglionar metastásica y el hecho de cómo influye en la sobrevida de pacientes con carcinoma gástrico ayudarán al clínico y al cirujano en la toma de decisiones al permitir clasificar a aquellos subgrupos de pacientes que se benefician con una cirugía con intención curativa y que a futuro podrían mejorar sus resultados con un tratamiento adyuvante a la cirugía. De ahí la necesidad de ver el real impacto de esta razón ganglionar en la sobrevida de pacientes con carcinoma gástrico avanzado atendidos en nuestra región.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio de análisis de sobrevida, prospectivo, observacional y longitudinal estuvo constituido por 68 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico y anatómopatológico de carcinoma gástrico avanzado reseccionable en quienes se realizó gastrectomía más linfadenectomía con intención curativa, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza" de Trujillo durante el periodo de enero del 2008 al diciembre del 2013.

### Definiciones operacionales

Los cánceres se clasificaron por estadios clínicos usando los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer <sup>(10)</sup>. Según esta clasificación debe existir confirmación histológica de carcinoma y son necesarios los siguientes procedimientos para evaluar las categorías: tumor primario (T): examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgica; ganglios linfáticos regionales (N): examen, imágenes y/o exploración quirúrgica; y metástasis a distancia (M): examen físico, imágenes y/o exploración quirúrgica. En la clasificación de las estaciones ganglionares (N) se siguieron las recomendaciones de las Reglas Generales para el Estudio de Cáncer Gástrico en Cirugía y Patología de la Sociedad de Investigación Japonesa para el Cáncer Gástrico <sup>(11)</sup>. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la extensión de la linfadenectomía en D2 si se efectuó disección ganglionar de los compartimientos N1 y N2. De acuerdo a estas Reglas se definió cáncer

gástrico avanzado a aquel que invadió o sobrepasó la muscular propia. La clasificación macroscópica del cáncer avanzado se realizó de acuerdo los criterios de Borrmann<sup>(9)</sup>: I: polipoide, II: polipoide-ulcerado, III: ulcerado-infiltrante y IV: infiltrante (linitis plástica) y por tipos histológicos de acuerdo de acuerdo a la clasificación de Lauren y Jarvi.

**Razón ganglionar metastásica:** Para obtener con veracidad el impacto del compromiso ganglionar en la sobrevida de los pacientes, por la inadecuada estadificación ganglionar y así evitar el fenómeno de sobreestadiaje o Will Rogers, algunos estudios<sup>(8,9)</sup>; han tratado de relacionar el número de ganglios metastásicos con los ganglios resecados. A esto le denominaron razón ganglionar metastásica. Para calcular la razón de metástasis ganglionar (LR), se consideró la siguiente fórmula:

$$LR = \frac{\text{número de ganglios linfáticos metastásicos}}{\text{número de ganglios resecados}} \times 100$$

**Operación curativa:** La efectuada en pacientes sin diseminación peritoneal o metástasis hepática o en quienes no se encontró ninguna invasión por cáncer, tanto macroscópica como microscópicamente en el borde de sección proximal o distal y en quienes una resección combinada fue efectuada aún si el cáncer invadió estructuras adyacentes (R0: ausencia de enfermedad macroscópica).

**Sobrevida a 5 años:** Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 5 años de ser expuesto a un evento. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada, usando información dada por individuos que fueron seguidos por un tiempo fijado por el investigador.

- Índice: Presente / Ausente

#### Procedimiento

Se revisaron los archivos y los números de historia clínica del Servicio de Estadística. Se acudió al archivo de historias clínicas. Se comprobó los criterios de inclusión y exclusión. Se registró los datos en una ficha de recolección que incluyó datos demográficos, hallazgos clínicos al momento de la admisión, exámenes auxiliares (hematológicos, bioquímicos, dentro de ellos los valores de albúmina, exámenes radiográficos ecográficos, endoscópicos, biopsia, otros), estadiaje de la enfermedad, tipo de cirugía, fecha de la operación, transfusión sanguínea tipo de tratamiento adyuvante, hallazgos histopatológicos, localización y tamaño de la lesión, morbimortalidad operatoria.

#### Análisis estadístico

Los datos numéricos fueron expresados en medias  $\pm$  desviación estándar. Los datos de las variables cualitativas fueron expresados en proporciones y porcentajes. Para determinar la relación entre los ganglios linfáticos metastásicos y los ganglios resecados se utilizó el análisis de correlación de Pearson. Para predecir el porcentaje de sobrevida (variable dependiente) a partir de la razón ganglionar metastásica (variable independiente) se empleó el método de Kaplan Meier con un seguimiento máximo de 7 años y mínimo de 1 año. Para la comparación de curvas de sobrevida se empleó la prueba de log Rank. Para determinar la superioridad de una clasificación ganglionar determinada emplearemos el análisis de regresión múltiple de Cox. Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido es menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS v.17.0. y Epi info v. 2000.

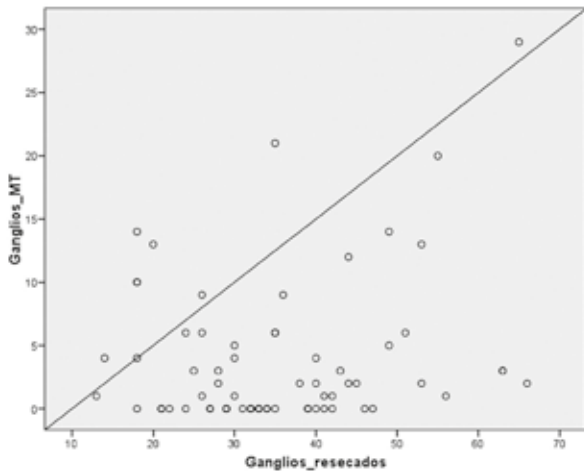
#### Aspectos éticos

En el presente trabajo de investigación, se guardó con estricta confidencialidad los datos de los pacientes en estudio, asimismo solo sirvió con fines académico. Se contó con la aprobación del Comité Permanente de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

## RESULTADOS

El presente trabajo estuvo constituido por 104 pacientes con diagnóstico de carcinoma o adenocarcinoma gástrico avanzado resecable que fueron atendidos durante el período 2008-2013. Fueron excluidos 36 pacientes en quienes se realizó cirugía con intención paliativa de la cirugía. Al final, la población de estudio a evaluar fue de 68 casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Características clínicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.** La edad promedio de la serie total fue  $64,04 \pm 12,22$  años (rango: 38-85 años). Los pacientes presentaron una mayor frecuencia etaria  $>60$  años (66,2%), el sexo predominante fue el masculino (51,5%) con una relación M:F de 1,06:1. La mediana del tiempo de enfermedad fue de 5 meses (rango: 0,23-96 meses). La presencia de síndrome obstructivo de salida gástrica (SOSG) y hemorragia digestiva se observó en el 47,1% y 30,9%, respectivamente. El promedio de hemoglobina sérica previa a la intervención fue de  $11,06 \pm 2,77$  g/dl (rango: 5,30-16,10 g/dl). La mayor parte de los pacientes presentaron hemoglobina sérica mayor e igual a 10 g/dl (63,2%). El 51,5% de los pacientes no recibió quimioterapia, por razones extramédicas. De los que recibieron quimioterapia ( $n=33$ ), el 41,2% lo recibió de manera adyuvante y el 7,4% se les administró quimioterapia neoadyuvante que lo continuó en el postoperatorio.

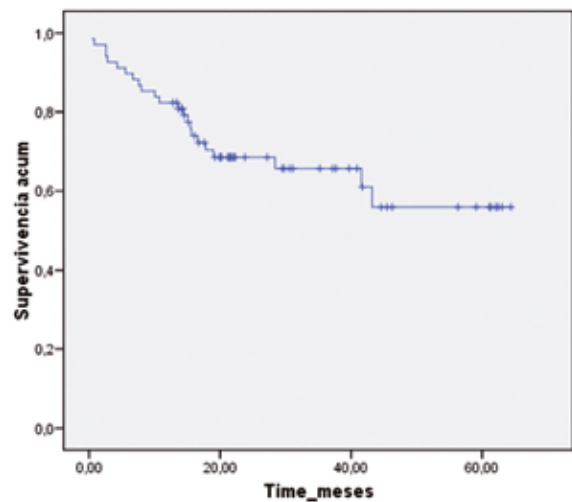


r: 0,216; valor p=0,075

**Figura 1.** Correlación bivariada entre el número de ganglios resecados y el número de ganglios metastásicos.

*Características anatomopatológicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.* El tumor gástrico se encontró más frecuentemente localizado en la región del antro (60,3%). El tamaño tumoral promedio fue  $5,13 \pm 2,62$  cm (rango: 1,0-14 cm), observándose que solamente el 4,4% presentó un diámetro tumoral mayor e igual a 10 cm. La forma macroscópica más frecuente fue el Borrmann III (66,2%). El 42,6% de los pacientes presentaron compromiso de la serosa no infiltrante (T4a: 42,6%). El estado ganglionar regional reveló que el 25% de los pacientes presentaron compromiso N2 (3-6 ganglios). El estadio clínico que predominó fue el III (50%). El tipo histológico intestinal se apreció en el 48,5% y el difuso en el 35,3%.

*Características quirúrgicas de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.* El 98,5% de los pacientes se les realizó linfadenectomía D2. El tiempo operatorio promedio fue de  $4,4 \pm 1,07$  horas (rango: 2,0-7,0 horas). La morbilidad postoperatoria se encontró en el 33,8% de los casos y la mortalidad postoperatoria fue observada en 2 (2,9%) casos.

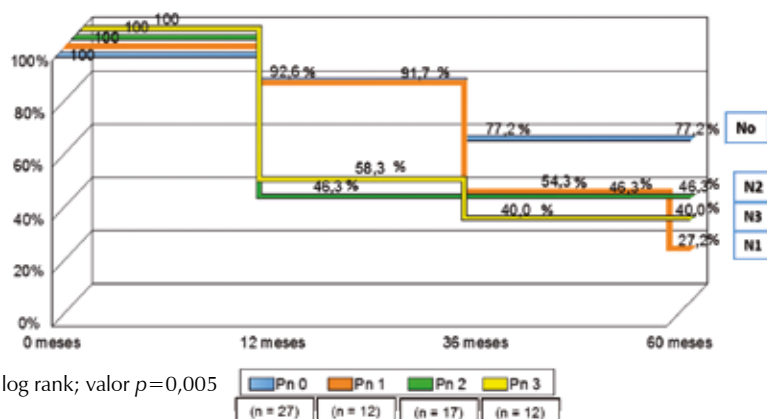


**Figura 2.** Curva de sobrevida actuarial a 5 años.

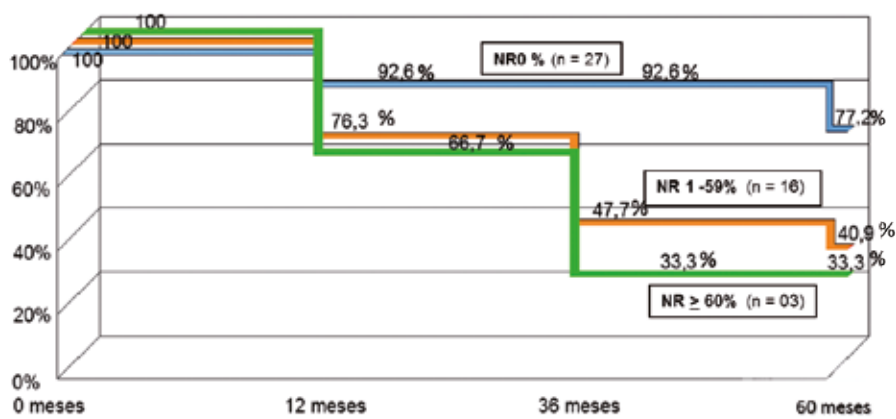
*Correlación bivariada entre el número de ganglios resecados y el número de ganglios metastásicos.* El número de ganglios linfáticos metastásicos oscilaron entre 0-29 (media,  $3,9 \pm 5,8$ ) y el número de ganglios linfáticos resecados comprendió los rangos de 13-66 (media,  $35,34 \pm 12,60$ ). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r=0,208$ ,  $p=0,089$ ) (Figura 1).

*Curva de sobrevida actuarial a 5 años.* Al evaluar la sobrevida de la serie total se observó que la sobrevida a los 12, 36 y 60 meses fue de 82,4%, 65,7% y 55,9%, con una media de sobrevida de  $44,11 \pm 3,38$  meses (Figura 2).

*Curva de sobrevida de acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC.* Los pacientes con N0 (n=27), pN1 (n=12), pN2 (n=17) y pN3 (n=12) mostraron tasas de sobrevida a los 5 años de 77,2%, 27,2%, 46,3% y 40% respectivamente ( $p=0,005$ ) (Figura 3).



**Figura 3.** Curva de sobrevida de acuerdo al estado ganglionar regional (n) de la 7<sup>ma</sup> edición de la UICC.



Test de log rank; valor  $p=0,005$

**Figura 4.** Curva de supervivencia de acuerdo a la razón ganglionar metastásica (NR) en la supervivencia a 5 años de pacientes con carcinoma gástrico resecable con intención curativa.

Curva de supervivencia de acuerdo a la razón ganglionar metastásica (NR) en la supervivencia a 5 años de pacientes con carcinoma gástrico resecable con intención curativa. Los pacientes fueron estratificados en NR0 (razón 0%), NR1 (razón 1-59%) y NR2 (razón >60%). Sus tasas de supervivencia a 5 años fueron de 77,2%, 40,9% y 33,3% respectivamente (valor  $p=0,013$ ) (Figura 4).

Análisis multivariado de factores pronósticos de supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable. Dentro de los factores evaluados, aquellos con significancia estadística lo constituyeron: edad (OR: 3,723, IC95%: 1,103-12,56;  $p=0,034$ ), el sexo (OR: 0,186, IC95%: 0,064-0,540,  $p=0,002$ ) y la razón ganglionar (OR: 4,850, IC95%: 1,023-22,989,  $p=0,047$ ). Las otras variables como localización tumoral, tamaño del tumor, tumor primario, estado ganglionar regional y tipo histológico, no mostraron diferencia significativa (Tabla 1).

**Tabla 1.** Análisis multivariado de Cox de factores pronósticos de supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable.

Parámetros	Valor p	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%
Edad, años	0,034	3,723	1,103 – 12,56
Sexo	0,002	0,186	0,064 – 0,540
Localización	0,754	1,163	0,451 – 2,996
Tamaño tumoral, cm	0,966	1,049	0,118 – 9,331
Tumor primario (T)	0,070	2,294	0,935 – 5,630
Estado ganglionar regional (N)	0,759	1,112	0,565 – 2,190
Razón ganglionar (NR)	<b>0,047</b>	<b>4,850</b>	<b>1,023 – 22,989</b>
Estadio clínico TNM	0,508	0,572	0,109 – 2,995
Tipo histológico	0,454	0,761	0,372 – 1,556

## DISCUSIÓN

La estadificación precisa de los pacientes con cáncer permite predecir la extensión de la enfermedad, recurrencia y supervivencia, eventos que impactan significativamente en las decisiones terapéuticas y permite la comparación de cohortes de pacientes a través de diferentes instituciones y países<sup>(12)</sup>.

A diferencia de otros cánceres, que incluye estadios clínicos, el estadije ganglionar del carcinoma gástrico es estrictamente anátomo-patológico<sup>(13-15)</sup>. Existen algunas formas de evaluar imagenológicamente este componente ganglionar en el carcinoma gástrico, sin embargo, no es precisa con detalle y muchas veces solamente sirve para determinar resecabilidad u operabilidad, y por ende no es práctico para hacer un análisis concreto de supervivencia<sup>(16)</sup>.

El propósito del presente trabajo es que si, al establecer una relación entre los ganglios linfáticos metastásicos con los ganglios resecados, se puede mejorar, de manera más exacta, la predicción de la supervivencia a 5 años, evitando los sesgos ya descritos en el marco teórico inicial. Por ello, inicialmente se trató de establecer si existe asociación o correlación lineal entre los ganglios linfáticos metastásicos con los resecados. Se encontró que no hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ( $r=0,208$ ,  $p=0,089$ ). Esto se explica porque en relación con los ganglios metastásicos hubo mucha dispersión de los datos, lo cual se corrobora con la desviación estándar obtenida que fue superior a la media (media: 3,9, DE: 5,8) y con unos rangos que iban desde 0 hasta 29 ganglios. Para tal fin, la mediana de ganglios metastásicos observados fue 2. Quizás era muy esperable encontrar este resultado debido a la selección de los pacientes: Se excluyeron

los casos de gastrectomía total y se incluyeron principalmente aquellos pacientes con intención curativa de la cirugía o R0 (ausencia de enfermedad macroscópica luego del procedimiento quirúrgico). Por ese detalle, es que el 39,7% (n=27) de los pacientes no presentaron ganglios metastásicos. De esta manera al resear más ganglios en este tipo de pacientes, que no presentaron diseminación peritoneal o metástasis hepática grosera, la frecuencia de ganglios positivos o metastásicos no fue tan marcada en el análisis global de los pacientes.

En este estudio, la tasa de sobrevida global a los 5 años fue de 55,9%. Con respecto al resultado de esta curva de sobrevida, es importante acotar la evolución histórica de la misma en la región. En una serie local <sup>(17)</sup> publicada, de 134 pacientes con carcinoma gástrico resecable atendidos en el Hospital de Belén de Trujillo, desde 1966 hasta 1990, a los cuales se les realizó únicamente cirugía D0- D1, la sobrevida actuarial a 5 años de estos pacientes fue de 16% (33% para la gastrectomía curativa, con los criterios de aquel entonces y 1% para la gastrectomía paliativa,  $p < 0,001$ ). Posteriormente con el advenimiento de la linfadenectomía extendida el mencionado autor realizó un estudio <sup>(18)</sup> de 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomía radical con linfadenectomía extendida D2 (n=13) o D3-D4 (n=19) en el Hospital Belén, Trujillo, Perú, entre 1990 y 1998. La sobrevida a 5 años en la serie total fue de 30,9%, siendo la sobrevida quinquenal en cirugía curativa y paliativa fue de 48,9% y 10,7%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Actualmente, en el presente trabajo, solamente hemos incluido pacientes con intención curativa y esta sobrevida actuarial se ha elevado a 55,9%, comparándola con los trabajos ya señalados. Esto es el resultado palpable cuando un mismo equipo quirúrgico luego de años de realizar la técnica ha conseguido resultados favorables y más aún de realizarlo en centros especializados, logrando no solamente aumentar la sobrevida, sino mantener la mortalidad debajo del 5% de acuerdo a los estándares internacionales <sup>(19-21)</sup>.

Ahora, con respecto al estado ganglionar regional (N), en la presente serie, las tasas de sobrevida a 5 años según la clasificación TNM de la 7ma edición, fue para pN0: 77,2%, pN1: 27,2%, pN2: 46,3% y pN3: 40% ( $p = 0,005$ ). Si bien hay diferencias significativas, llama la atención la población N1 en el cual la sobrevida es la más baja de toda la serie y es ahí donde este sistema de clasificación entra en conflicto, ya que en teoría debería presentar la mejor sobrevida luego de N0. Podría argumentarse que no existe homogeneidad en cuanto a la distribución de la población. Los pacientes N0, N1, N2 y N3 estuvieron compuestos por 27, 12, 17 y 12 pacientes. Sin embargo, de ser este la

única explicación del caso, los pacientes N3, al tener la misma cantidad de pacientes que N1, deberían igualmente presentar menor sobrevida y sin embargo su tasa a 5 años es mucho más alta con relación a N1 (40% vs 27,2% respectivamente). Otra causa atribuible podría ser el estadiaje TNM. Sin embargo, el 36,4% de los pacientes N3 tuvieron estadio clínico III y ningún estadio I y de los pacientes N1, el 62,5% presentaron estadio clínico I y solamente el 21,2% se agruparon en el estadio III. Al analizar los subgrupos en conflicto, es decir N1 y N3, tampoco encontramos que el tamaño tumoral y el tipo histológico constituyan factores que han influenciado en la sobrevida actuarial, ya que el tamaño tumoral para el grupo N1 y N3 fue de  $4,95 \pm 2,24$  cm y  $5,75 \pm 2,14$  cm respectivamente ( $p = 0,395$ ) y el tipo histológico que predominó en el grupo N3 fue el difuso (33,3%), mientras que esta característica en N1, se observó solamente en 4,2%, siendo en teoría la histología de las células en anillo de sello un patrón de enfermedad mucho más agresivo. Además, si comparamos morbilidades y mortalidades, ambos estados ganglionares N1 y N3 fueron homogéneos. Todas estas razones llevan a cuestionar el real significado del número metastásico como pronóstico en la clasificación TNM.

Si bien la razón ganglionar metastásica se presenta como una alternativa para el estadiaje ganglionar en pacientes con carcinoma gástrico avanzado, aún no existe un consenso acerca de los puntos de corte a tomar en cuenta. Como se había mencionado anteriormente, Takagane et al. <sup>(19)</sup>, clasificaron a sus pacientes de acuerdo a la razón ganglionar metastásica en 0%, 1-9%, 10-24% y >25%, encontrando tasas de sobrevida quinquenal con diferencia significativas. Al agrupar a nuestros pacientes en dichas categorías se observa que la sobrevida a 5 años fue de 77,2%, 20,8%, 40,9% y 55,1% respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,013$ ). Sin embargo, aplicada a nuestra realidad regional, no es muy práctica, ya que se entiende que a mayor compromiso de la razón ganglionar la sobrevida debe disminuir y no observarse de manera dispar tal como se observó en los resultados. Ello podría deberse a que, en primer lugar, dicho estudio japonés evaluó a 360 pacientes en comparación con los 68 pacientes del presente trabajo. Además, en nuestro estudio, el 50%, 54,4% y el 42,9% de los pacientes con razones ganglionares 1-9%, 10-24% y >25% respectivamente, habrían fallecido durante el seguimiento lo cual alteró el análisis final. Al tratar de estadificar a nuestros pacientes de acuerdo a la razón ganglionar realizada por Persiani et al. <sup>(22)</sup> con NR1 (razón <15%), NR2 (razón 15-40%) y NR3 (razón >40%), encontramos tasas de sobrevida de 53,1%, 59,3% y 50,0% respectivamente ( $p = 0,690$ ). Sin embargo, el estudio italiano señala que sus puntos de corte fueron obtenidos de acuerdo con la prueba de log-rank y evaluando la importancia pronóstica de la NR

y pN por análisis multivariante de Cox, consiguiendo tasas de supervivencia con las mismas razones de 64,1%, 39,4% y 16,5% respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

De ese modo, de acuerdo a la significancia del test de log rank, el presente trabajo estratificó a los pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Luis Pinillos Ganoza en NR0 (0%), NR1 (1-59%) y NR2 (>60%), obteniéndose tasas de supervivencia de 77,2%, 40,9% y 33,3%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ). Esta asociación también fue corroborada por análisis multivariado el cual arrojó que las únicas variables que influyeron en la supervivencia fue la edad, sexo y la razón ganglionar metastásica, esta última con un OR de 4,850 (IC 1,023-22,989), siendo estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ). Sin embargo, la razón ganglionar 1-59% obtenida presenta un rango muy amplio, ya que diversas series estratifican sus razones ganglionares hasta en 4 subgrupos (23,24). Además, el grupo NR2 (>60%) estuvo constituida por 3 pacientes, todos en estadio clínico III, 2 de ellos con edades menores de 60 años y con gran carga de enfermedad ganglionar evidente, aunque resecable.

En el presente trabajo, al hacer el análisis de subgrupos, observamos que los pacientes con estadio clínico I, no presentan razones ganglionares mayores de 0% y sus supervivencias a largo plazo permanecen altas. Sin embargo, esta proporción parece cambiar al evaluar los estadios clínicos II y III, donde progresivamente desaparece la razón ganglionar 0% y se evidencia las razones ganglionares avanzadas (en este caso 1-59% y >60%, respectivamente). Al parecer, las razones ganglionares tendrían más impacto en estadios clínicos II y sobretodo III, y no tendría un efecto casi significativo en aquellos estadios precoces y solo bastaría la linfadenectomía extendida con el aporte del estado ganglionar regional (N) de la 7ma edición de la UICC.

En conclusión, la razón ganglionar metastásica tiene valor pronóstico luego de resección curativa por carcinoma gástrico avanzado. Este parámetro permite a los cirujanos evaluar de manera objetiva y comparar, los resultados quirúrgicos de cáncer gástrico en todo el mundo. Si bien, en la actualidad es prácticamente imposible diagnosticar con precisión el número y la extensión anatómica de metástasis de ganglios linfáticos antes de la cirugía, es necesario nuevas técnicas para predecir la metástasis de ganglios linfáticos antes de la cirugía, tales como las modalidades de imagen o análisis biológicos moleculares.

Se recomienda realizar trabajos con un mayor tamaño poblacional, haciendo hincapié en estadios clínicos II y III en pacientes con adenocarcinoma gástrico con intención curativa, ya que al parecer la razón ganglionar si tendría un impacto significativo en la supervivencia a 5 años. Para lograr tal fin, es necesaria

la mejora de la tecnología para realizar un adecuado estadiaje preoperatorio.

**Fuente de financiamiento:** Los autores no recibieron ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

**Conflicto de intereses:** Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Díaz P, Vilela E, Yan E. Fundamentos de la disección ganglionar en cáncer gástrico. En: Ruiz E (ed). Cáncer gástrico. 1ra edición: Lima: Concytec; 2010. p. 257-70.
- Solidoro A. Cáncer del estómago. En: López Guzmán V (ed). Apuntes de Cancerología. 2da ed. Lima: Editorial HOZLO S.R.L; 2005. p. 135-45.
- Sobin LH, Witteking CH (eds). TNM classification of malignant tumours. International Union Against Cancer. 5<sup>th</sup>ed. New York: John Wiley and Sons; 1997.
- Stambuk J. Resultados inmediatos y supervivencia alejada en cáncer gástrico: estudio de 108 pacientes sometidos a gastrectomía total radical D2 con criterio R0. Rev Chil Cir. 2006;58(6):420-30.
- Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. J Clin Oncol. 1993;11(10):1894-900.
- Ruiz E, Sanchez J, Celis J. Cáncer gástrico localizado: resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomía D2. Rev Gastroenterol Peru. 2009;29(2):124-31
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet. 1995;345(8952):745-8.
- Takagane A, Terashima M, Abe K, Araya M, Irinoda T, Yonezawa H, et al. Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer. Gastric cancer. 1999;2(2):122-128.
- Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB. Impact of the number of dissected lymph nodes on survival for gastric cancer after distal subtotal gastrectomy. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:476014.
- Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. Ann Surg Oncol. 2010;17(12):3077-9.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011;14(2):101-12.
- Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. Anticancer Res. 2005;25:1369-76.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: A randomised controlled trial. Lancet. Oncol. 2006;7(4):309-15.
- Orucevic A, Chen J, McLoughlin JM, Heidele RE, Panella T, Bell J. Is the TNM Staging System for Breast Cancer Still Relevant in the Era of Biomarkers and Emerging Personalized Medicine for Breast Cancer - An Institution's 10-year Experience. Breast J. 2015;21(2):147-54.
- Meva J, Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R. Lacunae in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for cervical carcinoma: observational study using TNM classification as comparator. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(6):1071-7.
- Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative imaging for

- tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta – analysis. *Gastric cancer* 2012;15 Suppl 1:S3-18.
17. Díaz-Plasencia J, Tantaleán E, Urtecho-Vera F, Guzmán C, Salinas-Alva E. Cáncer de estómago resecable: análisis de 134 casos consecutivos. *Rev Gastroenterol Peru.* 1995;15(3):265-72.
  18. Díaz-Plasencia J, Yan-Quiroz E, Vilela-Guillén E, Rojas-Vergara A, Balmaceda-Fraselle T, Ventura-Chávez C. Eficacia de la linfadenectomía extendida en la sobrevida de pacientes con carcinoma gástrico avanzado. *Rev Gastroenterol Peru.* 2000;20(2):117-33.
  19. Ruiz E, Payet C, Montalbetti JA, Celis J, Payet E, Berrospi F, *et al.* Morbilidad post operatoria y mortalidad intrahospitalaria de la gastrectomía por adenocarcinoma gástrico: Análisis de 50 años. *Rev Gastroenterol Peru.* 2004;24(3):197-210.
  20. Ruiz E, Sanchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, *et al.* Cáncer Gástrico Localizado: Resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomía D2. *Rev Gastroenterol Peru.* 2009;29(2):124-31.
  21. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *J Gastric Cancer.* 2014;14(3):173-9.
  22. Roberto Persiani R, Rauseri S, Antonacci V, Biondi A, Casella F, Ciccoritti L, *et al.* Metastatic lymph node ratio: a new staging system for gastric cancer. *World J Surg.* 2009;33(10):2106-11.
  23. Bilici A, Seker M, Basak B, Ustaalioglu O, Yilmaz B, Doventas A, *et al.* Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer. *Med Oncol.* 2010;27(3):975-84.
  24. Fukuda N, Sugiyama Y, Midorikawa A, Mushiake H. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in gastric cancer patients. *World J Surg.* 2009;33(11):2378-82.

**Correspondencia:**

Edgar Fermín Yan Quiroz

E-mail: edgar\_yan\_quiroz@hotmail.com