

112402  
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

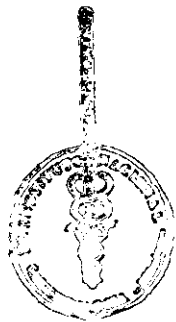
FACULTAD DE MEDICINA

FACTORES PREDICTIVOS DE MORBILIDAD EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA POR CANCER  
GASTRICO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
CIRUJANO ONCOLOGO  
P R E S E N T A :  
DOCTOR SEIR A. CORTES CARDENAS

ASESOR: DOCTOR LUIS F. ORATE OCARA

DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA. DIVISION DE CIRUGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
MEXICO, D.F. MEXICO



2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ARTICULO ORIGINAL



**FACTORES PREDICTIVOS DE MORBILIDAD EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA POR CANCER  
GÁSTRICO**

**AUTOR: DOCTOR SEIR A. CORTÉS CÁRDENAS \***  
**ASESOR DE TESIS: DOCTOR LUIS F. OÑATE OCANA \***

\* Departamento de Gastroenterología, División de Cirugía,  
Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.

Correspondencia:

Seir A. Cortés Córdenas M.D.  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Cancerología  
Avenida San Fernando 22, Colonia Tuxtla Guerrero, Tlalpan,  
México D. F. 14060  
México

Correo electrónico: seircortes@ynca.com

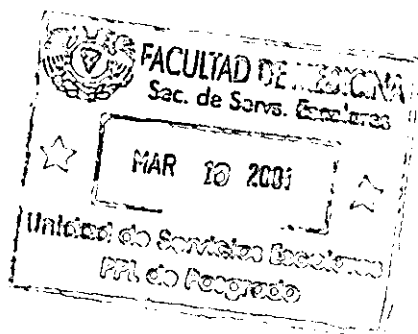
**FACTORES PREDICTIVOS DE MORBILIDAD EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA POR CANCER  
GASTRICO**

**PRESENTA:**

**DOCTOR SEER ALFONSO CORTES CARDENAS  
R-III DE CIRUGÍA ONCOLOGICA**

  
**DOCTOR JOSE LUIS AGUILAR PONCE  
JEFE DE ENSEÑANAZA E INVESTIGACION**

  
**DR LUIS FERNANDO OÑATE OCAÑA  
ASESOR DE LA TESIS**



## SUMMARY

**BACKGROUND:** Gastrectomy remains the only curative treatment for gastric cancer (GC). However, surgical morbidity and mortality remains high. Our aim was to determine the risk factors determining operative morbidity and mortality, and to describe a simple method for preoperative stratification of morbidity outcome. **METHODS:** Retrospective review of patients who underwent gastrectomy for GC. Multivariate analysis was used to define risk factors for surgical morbidity and mortality. **RESULTS:** Two-hundred and eight cases were included. Fifty-one episodes of operative morbidity and 19 surgery-related deaths were found. Operative blood loss (Risk ratio [RR] 1.0012), serum albumin (RR 0.42), extent of gastrectomy (RR 2.8), lymphocyte count (RR 0.999) and splenectomy (RR 1.51) were the most important risk factors for morbidity. However, location of the tumor, serum albumin level and lymphocyte count were the most important pre-operative risk factors determining the appearance of surgical complications. ROC analysis of this model allowed defining three risk groups in terms of surgical morbidity (11.8%, 28.5% and 52.4%, respectively). **CONCLUSION:** A new method for preoperative calculation of the probability of surgical complications was developed. It must be validated prospectively and in different settings in order to be used in preoperative interventions designed to reduce that risk.

## INTRODUCCION

La resección quirúrgica con márgenes negativos del cáncer gástrico permanece como la única posibilidad de curación para pacientes con enfermedad avanzada (1). Sin embargo, el beneficio de la resección gástrica se obtiene solamente en los pacientes que sobreviven a la cirugía.

Además la ocurrencia de complicaciones quirúrgicas después de la gastrectomía se ha reportado como un impacto negativo en la supervivencia. Aunque análisis multivariados han mostrado que esto por si solo no puede explicar una mayor mortalidad postoperatoria(2).

En las últimas décadas, un mejoramiento en la supervivencia después de gastrectomía ha sido reportado reflejando avances en la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios (3). Aunque la morbilidad quirúrgica ha disminuido en grandes centros, esta se describe entre el 19 al 63%, y la mortalidad quirúrgica ha sido reportada entre el 1.7 al 11.4% (4 - 5).

En resumen estos reportes se muestran en la tabla 1. Aparentemente estas dependen de la edad, comorbilidad, extensión de resección gástrica, extensión de la disección ganglionar, experiencia del equipo quirúrgico y en forma relativa los estadios clínicos.

Factores de riesgo para morbilidad y mortalidad se han reportado en la literatura (11, 16, 17). Sin embargo se mezclan en estos estudios factores pre y transoperatorios para el análisis. Hay entonces la necesidad de un sistema de estratificación que pueda evaluar factores de riesgo preoperatorios y verdaderos predictores de morbilidad y mortalidad antes de que la cirugía sea realizada. Tal sistema de estratificación podría ayudar en la identificación de estos pacientes con una alta probabilidad de morbilidad y elegir aquellos con bajo riesgo o inclusive decidir no operar.

El interés del presente estudio es identificar los factores de riesgo asociados con complicaciones quirúrgicas y establecer una diferencia entre factores preoperatorios y transoperatorios. La elaboración de un modelo que pueda discriminar entre grupos de alto y bajo riesgo antes de la cirugía y que pudiesen ser usado para seleccionar terapéuticas alternativas que ayuden a disminuir dicho riesgo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes:

Los expedientes clínicos de 793 pacientes consecutivos con cáncer gástrico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México de Enero de 1987 a Diciembre de 1998 fueron revisados. Los criterios de inclusión fueron:

1. Paciente con adenocarcinoma gástrico demostrado por endoscopia y confirmados por estudio histopatológico del espécimen de biopsia.
2. Que la gastrectomía se realizará en el Instituto.
3. Independiente del sexo
4. Mayores de 18 años.
5. Pacientes sometidos a resecciones curativas o paliativas fueron incluidos en el estudio.

### Procedimientos quirúrgicos:

Los procedimientos quirúrgicos siguieron los métodos descritos por autores Japoneses (18). La extensión de la resección gástrica (subtotal o total) y la extensión de la disección linfática (D1 o D2) fue decidida de acuerdo a la localización del tumor primario. Esplenectomía fue realizada solamente para disección D2 asociada a gastrectomía total localizadas en el tercio proximal del estómago. Pancreatectomía distal fue usualmente asociada con gastrectomía subtotal o total solo si el tumor invadía el páncreas. El método de reconstrucción del tubo digestivo fue gastroyeyunostomía (Billroth II) para gastrectomía subtotal y esofagoyeyunostomía para gastrectomía total. La etapificación quirúrgica-patológica utilizada fue el sistema de estadificación TNM descrito por la UICC-AJCC (19).

### Morbilidad y Mortalidad

Morbilidad quirúrgica fue definida como cualquier complicación relacionada con la cirugía que ocurriera en los 30 días posterior a esta. Fístula de la esofagoyeyunoanastomosis fue definida al evidenciar fuga del material de contraste hidrosoluble aún en la ausencia de signos clínicos. Neumonía y atelectasias fueron demostradas por Placa de tórax. Otras complicaciones como sepsis

abdominal. Tromboembolismo pulmonar, infarto agudo del miocardio, falla cardíaca, trombosis cerebrovascular y trombosis mesentérica fueron definidas de acuerdo con los criterios médicos recientes.

Complicaciones quirúrgicas tardías no fueron consideradas como “morbilidad quirúrgica” en este estudio. Mortalidad quirúrgica fue definida como cualquier muerte que ocurrió posterior a la cirugía dentro de los 30 días siguientes a ésta, cualquier muerte ocurrida posterior a este periodo fue considerada postquirúrgica solo si tenía relación con “morbilidad quirúrgica”.

### Análisis estadístico

La asociación entre variables independientes con los resultados de la morbilidad quirúrgica o mortalidad se evaluaron utilizando la prueba de test de Student, Prueba de U Mann-Whitney y Chi-cuadrado, para variables continuas, ordinales y nominales respectivamente. Las variables independientes preoperatorias evaluados fueron: edad, sexo, índice de Karnofsky, comorbilidad, clasificación ASA, tiempo de evolución de los síntomas, pérdida de peso, hemoglobina, cuenta de linfocitos, albúmina sérica, globulina, clasificación de Lauren (tipo difuso o intestinal), grado de diferenciación (bajo, medio, alto), clasificación Bormman (I, II, III, IV). Localización del tumor en el estómago (linitis plástica, proximal, medio, distal) y presencia de enfermedad metastásica evaluada en la TAC (sí o no). Las variables independientes transoperatorias fueron: tamaño tumoral, extensión de la gastrectomía (subtotal, total), extensión de la linfadenectomía (D1, D2), resección multiorgánica (sí, no), Esplenectomía (sí, no), pancreatocoesplenectomía (sí, no), sangrado transoperatorio, Status residual postquirúrgico (R0, R1, R2), índice de ganglios metastásicos resecados (ganglios positivos / ganglios negativos), estado histopatológico (pT, pN, pM y pTNM). Solo las variables con valores de probabilidad de 0.2 o menores fueron consideradas para el análisis multivariado.

Análisis multivariado usando el modelo de regresión logística se realizó para identificar los factores que determinan morbilidad y mortalidad quirúrgica (20). Las variables dependientes fueron codificadas como “0” en cirugías sin complicaciones y como “1” en donde la cirugía presentó complicaciones. La mayor congruencia fue usada para definir el mejor modelo (-2LLR). Riesgo relativo (RR) con 95% de intervalo de confianza (95% IC) fue calculado como una medida de asociación.



Los valores predictivos de este modelo fueron evaluados calculando sensibilidad y especificidad en los diferentes puntos de corte. El análisis (the Receiver-Operating-Characteristic - ROC) fue utilizado para definir grupos con riesgo bajo, moderado y alto (21). El coeficiente de correlación de Pearson fue calculado para la morbilidad observada versus la predicha. Probabilidades menores de 0.05 fueron consideradas significativas. Se utilizó además el software SPSS versión 8.0 SPSS, Inc. 1997 para computador.

## RESULTADOS

De los 793 expedientes revisados, solamente 260 fueron sometidos a resección quirúrgica. 52 pacientes no fueron incluidos por expedientes incompletos. Solo 208 cumplieron los criterios de inclusión y constituyen la base de datos de este estudio. De estos, 106 (51%) fueron mujeres y 102 (49%) hombres. Rango de edad 26 a 85 años (promedio 58.06, DS 13.08). Gastrectomía subtotal fue realizada en 132 casos (63.5%) y total en 76 (36.5%). Disección linfática D0 o D1 fue realizada en 94 casos (45.2%) y D2 en 114 (54.8%). Cirugía curativa se realizó en 154 casos (74%) y paliativa en 54 casos (26%).

Se presentó morbilidad quirúrgica en 51 casos (24.5%) y mortalidad en 19 (9.1%), las complicaciones fueron: Fístula enterocutánea en 16 casos (7.7%), sepsis abdominal en 12 (5.8%), neumonía en 6 (2.9%), fiebre autolimitada en 5 (2.4), infección de herida quirúrgica en 4 (1.9%), infarto agudo del miocardio en 4 (1.9%), sangrado postoperatorio en 3 (1.4%), distress respiratorio agudo en 2 (0.97%), atelectasias en 1 (0.5%), tromboembolismo pulmonar en 1 (0.5%), enfermedad cerebrovascular en 1 (0.5%), Falla cardíaca congestiva en 1 (0.5%) y trombosis mesentérica en 1 (0.5%). En seis casos más de una complicación fue encontrada.

Análisis bivariado de la asociación individual de factores de riesgo con morbilidad quirúrgica y mortalidad (Tabla 2 y 3). Duración de los síntomas, cuanta de linfocitos, albúmina sérica, relación albúmina/globulina, pérdida de peso, localización del tumor en el estómago, clasificación de Bormann, clasificación de ASA fueron seleccionadas para análisis multivariado como variables preoperatorias. Sangrado transoperatorio, tamaño del tumor, índice de ganglios metastásicos resecados, extensión de la gastrectomía, esplenectomía, pancreatoesplenectomía, estadio T, estadio N, y estadio TNM, fueron seleccionadas para análisis multivariado transoperatorio.

El primer y segundo análisis multivariado incluyó todas las variables independientes seleccionadas y la variable dependiente fue el resultado de la morbilidad o mortalidad quirúrgica respectivamente. Los resultados están descritos en las tablas 4A y 4B.

El tercer análisis multivariado incluyó solamente las variables preoperatorias independientes y las variables dependientes fue el resultado de la morbilidad quirúrgica. Los resultados se muestran en la tabla 5. Basado en estos resultados, los datos de cada paciente en cuanto a localización del tumor, albúmina sérica y

cuenta de linfocitos, entraron en la ecuación en orden para definir la probabilidad de predecir morbilidad para cada caso.

Sensibilidad y especificidad de morbilidad que se predijo frente a la observada fue calculada para un número de puntos de corte. Utilizando el modelo estratégico de curva ROC se definieron los mejores puntos de corte determinando tres grupos, como se puede observar en la figura 1, dos puntos de corte fueron seleccionados. Un valor predictivo de probabilidad de 0.2 fue seleccionado como el límite entre los grupos de riesgo bajo y moderado y una probabilidad predictiva de 0.4 fue seleccionada como el límite entre grupos de riesgo medio y alto. Estos tres grupos se encontraron observando morbilidad de 11.8%, 28.5% y 52.4%, respectivamente ( $p < 0.001$ ) (tabla 6).

La morbilidad observada fue comparada con la morbilidad que el modelo predijo. Para esto, la morbilidad que se predijo fue categorizada en diez grupos de probabilidad (figura 2). El coeficiente de correlación de Pearson fue altamente significativo ( $r = 0.896$ ,  $p < 0.0001$ ).

## DISCUSION

La resección radical completa del estómago con márgenes negativos permanece como la única posibilidad de curación del paciente con cáncer gástrico. Sin embargo, el beneficio de la resección gástrica obviamente es obtenido solo en los pacientes que sobreviven a la cirugía. En todos los procedimientos médico y/o quirúrgicos deben ser balanceados los riesgos contra los beneficios. En este estudio, se desarrolla un método de predicción clínica multivariada. La morbilidad se seleccionó como la variable de impacto, esto debido a que la morbilidad es más frecuente y permite un mayor y mejor análisis multivariado, la mortalidad no pudo ser tomada como variable de impacto basado en que el número de variables independientes a ser evaluadas es limitado para el número de eventos ocurridos, además, morbilidad es casi una condición obligada de mortalidad.

Se requieren 10 eventos por cada variable independiente, Por ejemplo de nuestros 208 pacientes se presentaron 19 muertes, lo cual permitiría dos variables en el modelo, en cambio se presentaron 51 eventos de morbilidad lo que permite cinco variables para el modelo. (22)

La falta de un modelo que permita estratificar en forma segura el riesgo de morbilidad o mortalidad después de gastrectomía para cáncer gástrico limita la comparación entre instituciones. Tres reportes revisan el problema de la morbilidad y mortalidad en la situación específica de gastrectomía por cáncer gástrico utilizando análisis multivariado (11,16,17). Ninguno de ellos menciona la posibilidad de predecir preoperatoriamente la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, los autores sugieren que estos datos deben afectar la selección de cirujanos quienes deban tratar pacientes con cáncer gástrico y la adecuada selección de pacientes para resección (11,16,17). Wu en su trabajo presenta al género, la resección multiorgánica, la extensión de la linfadenectomía, la enfermedad del sistema respiratorio y localización del tumor como los más importantes factores de riesgo para la morbilidad operatoria (11). Bottcher reporta que la comorbilidad, la extensión de la gastrectomía, la experiencia del equipo quirúrgico y la edad fueron los más importantes (16). Sasako reporta que la esplenectomía es el más importante factor determinante de morbilidad quirúrgica, asociado a la extensión de la linfadenectomía, edad y sexo (17). En el presente estudio, el sangrado transoperatorio fue el factor más importante junto con esplenectomía, extensión de la gastrectomía y otros factores descritos en la

tabla 4A. El análisis de variables diferentes y la Prevalencia de diferentes factores de riesgo fueron las posibles causas de esta discrepancia en los resultados de estos reportes.

Sasako coincide con el presente estudio, el determinó a la esplenectomía como la mayor determinante de morbilidad y mortalidad quirúrgica y sugiere que evitar la esplenectomía innecesaria es un importante paso para en la reducción de la morbilidad operatoria (17). Estos datos apoyan el concepto establecido de que esplenectomía no debe realizarse cuando se lleve a cabo disección ganglionar D2 inclusive en pacientes con cáncer gástrico proximal y debe ser empleado solamente en lesiones con invasión directa (23). Estudios clínicos aleatorizados son necesarios para determinar la realización de esplenectomía en cáncer gástrico proximal.

El sangrado transoperatorio ha sido reportado como el más importante factor de riesgo para morbilidad y mortalidad operatoria después de resección pancreatoduodenal (24). El sangrado transoperatorio es también un determinante mayor de morbilidad en el presente estudio, lo cual indica que el equipo quirúrgico y la técnica quirúrgica son variables importantes que deben ser tenidas en cuenta para reducir morbilidad después de gastrectomía.

Los tres reportes previos y el presente estudio coinciden en indicar que la extensión de resección gástrica como una determinante independiente de morbilidad quirúrgica (11,16,17). De otra manera, la localización del tumor en el estómago puede ser vista como un factor que determine la selección hecha por el cirujano en la extensión de la gastrectomía, disección ganglionar y los requerimientos de esplenectomía. Consecuentemente, es fácil explicar que la localización del tumor en el estómago es un factor independiente, el cual puede ser definido por endoscopia y TAC en la etapa preoperatoria.

La clasificación de ASA no presenta influencia ni sobre la morbilidad ni sobre la mortalidad en nuestros pacientes, al punto que debe ser vista como un método de selección impreciso. Esta falta de asociación en el análisis multivariado de la clasificación ASA con la morbilidad quirúrgica esta de acuerdo con reportes previos (24). Fuerte evidencia de que la comorbilidad incrementa el riesgo general de cirugía. La coexistencia de diabetes mellitus o cirrosis hepática incrementa el riesgo de complicaciones quirúrgicas y mortalidad (25,26). Sin embargo, la Prevalencia de estas enfermedades es baja en pacientes con cáncer gástrico. Por lo tanto el rol de la comorbilidad aumentando la morbilidad quirúrgica no se pudo demostrar en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

Muchos factores incluyendo sexo, edad, tipo histológico, comorbilidad y clasificación ASA no presentaron influencia sobre la morbilidad y mortalidad operatoria después de gastrectomía. En un análisis multivariado: La localización del tumor en el estómago, albúmina sérica, y cuenta de linfocitos presentaron influencias independientes sobre la morbilidad operatoria.

Un nuevo método para estimar la probabilidad condicional de complicaciones quirúrgicas en forma preoperatoria se desarrolló en el presente estudio basado en estas tres variables independientes.

Este modelo debe ser validado prospectivamente y en diferentes hospitales con diferentes pacientes, para ser usado en el diseño de diferentes métodos terapéuticos preoperatorios para reducir el riesgo.

Tales métodos podrían ser: Hiperalimentación preoperatoria, quimioterapia preoperatoria o aunque sea el mejor soporte médico.

## REFERENCES

1. Roukos DH: Current advances and changes in treatment strategy may improve survival and quality of life in patients with potentially curable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:46-56.
2. Roder JD, Bötcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ, The German Gastric Cancer Study Group: Prognostic Factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2089-2097.
3. Ohashi I, Takagi K, Ohta H, Kamiya J, Nakagoe T, Kajitani T: Pancreaticosplenectomy for advanced gastric carcinoma: with special reference to lymph node metastasis. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1979; 12:993-999.
4. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF: Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64:2053-2062.
5. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O: Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1987; 207:7-13.
6. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM: Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209:162-166.
7. Japanese Research Society for Gastric Cancer: Treatment results of gastric carcinoma in Japan: 30<sup>th</sup> report of nationwide registry in 1979-1982. Tokyo: National Cancer Center Press, 1995.
8. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone P, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F: Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993; 80:1153-1156.
9. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R: Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583-592.

10. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ: Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study. *Br J Surg* 1993; 80:1015-1018.
11. Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Wang LS, Hsu WH, Lui WY, Huang MH, P'eng FK: Morbidity and mortality after radical gastrectomy for patients with carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg* 1995; 181:26-32.
12. Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. A 10-year experience with Japanese-Type radical lymph node dissection for gastric cancer outside Japan. *Cancer* 1995; 76:1302-1312.
13. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW, et al: Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345:745-748.
14. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995-999.
15. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM: Prognostic factors of 793 patients with gastric cancer. *Rev Gastroenterol Mex* 1999; in press.
16. Bötcher K, Siewert JR, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ: Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Study Group ('92). *Chirurg* 1994; 65:298-306.
17. Sasako M, for the Dutch Gastric Cancer Study Group: Risk Factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997, 84:1567-1571.
18. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981. 11: 127-139



19. American Joint Committee on Cancer: "Stomach". In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 5<sup>th</sup> ed., 1997.
20. Feinstein AR: Multiple Logistic Regression. In: Feinstein AR, Ed.: "Multivariable Analysis. An introduction". Pags 297-330. Yale University Press, New Haven 1996.
21. Armitage P, Berry G: Diagnostic tests and screening procedures. In: Armitage P, Berry G, Eds: "Statistical methods in Medical Research". Pags 522-529, Third edition. Blackwell Science Ltd, London 1996.
22. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR: A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373-1379.
23. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T: Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997; 21:622-628.
24. Böttger T, Junginger T: Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: Critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23:164-172.
25. Babineau TJ, Bothe A Jr: General surgery considerations in the diabetic patient. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:183:193.
26. Barrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC: Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199:648-655.

STATISTICAL APPENDIX

The Logistic regression equation is the following:  $\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{-G}}$  (reference 20).

Where G is the general linear model ( $G = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$ ) and e is the Euler's number ( $e = 2.718281828459045$ ).

The prediction equation yields a conditional probability for each individual patient. This is a number between 0 and 1.0 that expresses the estimated likelihood of the outcome of surgical morbidity ( $\hat{Y}$ ) based on the supplied values for each one of the three independent variables for each patient. The regression coefficients ( $\beta$ ) shown in Table 5 are entered and multiplied by the value of each variable.

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{-[3.19+(1.699 \cdot \text{Linitis})+(1.676 \cdot \text{Proximal})+(0.87 \cdot \text{Medium})+(-0.85 \cdot \text{Albumin})+(-0.0007 \cdot \text{Lymphocyte count}]}}$$

For a linitis plastica tumor, linitis is "1", proximal is "0" and medium is "0". For a tumor located in the proximal stomach, linitis is "0", proximal is "1" and medium is "0". For a tumor located in the medium third, linitis is "0", proximal is "0" and medium is "1". For a tumor located into the antrum, linitis is "0", proximal is "0", and medium is "0".

Albumin is entered as the absolute serum albumin in g/dL and lymphocyte count is entered as the absolute lymphocyte count in cells by mm<sup>3</sup>.

However, each patient either does or does not experience the outcome of surgical morbidity. Thus, a direct comparison of predicted and observed outcomes for each individual patient is not useful as a measure of performance. The ROC analysis is the optimal method for evaluation of multivariate prediction. The graph is obtained plotting the sensitivity versus 1-specificity evaluated at a number of cutoff points (21). The point closer to the top left corner is the best cutoff point for defining two risk groups. However, we choose two cutoff points to defining three risk groups, instead of two (Figure 1) Observed versus expected morbidity showed a good correlation (Figure 2). An example of the calculations for hypothetical three patients is depicted in Table 6.

AUTHOR (REFERENCE)	PLACE	YEARS	No.	MORBIDITY (%)	MORTALITY (%)
NOGUCHI (4)	Japan	1946-1965	480	304 (63.3)	18 (3.8)
VISTE (5)	Norway	-	763	214 (28)	63 (8.3)
GOUZY (6) *	France	1980-1985	169	57 (33.7)	4 (2.4)
NATIONAL CANCER CENTER (7)	Japan	1979-1982	17,884	-	(1.7)
PACELLI (8)	Italy	1981-1990	320	81 (25.3)	18 (5.6)
WANEBO (9)	United States	1982-1987	18,365	-	(7.2)
SIEWERT (10)	Germany	1986-1989	1654	494 (29.9)	84 (5)
WU (11)	China	1987-1993	474	96 (20.3)	14 (2.9)
JATZKO (12)	Austria	1984-1994	512	98 (19.1)	35 (6.8)
BONENKAMP (13) *	Netherlands	1989-1993	711	311 (43.7)	81 (11.4)
CUSCHIERI (14) *	England	-	400	147 (36.7)	39 (9.8)
OÑATE-OCAÑA (15)	Mexico	1987-1998	260	51 (19.6)	21 (8.07)

TABLE 1.- WORLDWIDE REPORTED DATA OF MORBIDITY AND MORTALITY AFTER GASTRECTOMY.

\* Represents prospective randomized trials.

	NO MORBIDITY	MORBIDITY	<i>p</i>	NO MORTALITY	MORTALITY	<i>p</i>
AGE (years)	57.9 (13.3)	58.6 (12.2)	NS	57 (13.7)	59.9 (12.5)	NS
TIME WITH SYMPTOMS (months)	12.2 (15.4)	8.4 (7.9)	0.021	11.6 (15.83)	6.07 (3.15)	0.001
HEMOGLOBIN (g/dL)	12.1 (2.8)	12.2 (2.5)	NS	12.4 (2.8)	12 (2.4)	NS
LYMPHOCYTE COUNT	1891 (707)	1564 (615)	0.004	1838 (713)	1584 (807)	0.19
SERUM ALBUMIN	3.49 (0.68)	3.11 (0.84)	0.005	3.47 (0.76)	3.02 (0.64)	0.029
GLOBULIN	3.29 (0.59)	3.22 (0.73)	NS	3.3 (0.67)	3.4 (0.83)	NS
ALBUMIN/GLOBULIN RATIO	1.09 (0.3)	1.007 (0.29)	0.063	1.09 (0.3)	0.9 (0.2)	0.017
WEIGHT LOSS (KG)	7.9 (6.1)	9.9 (6.8)	0.07	8.3 (5.7)	10.2 (7)	NS
OPERATION BLEEDING (mL)	557.9 (399)	1027.4 (885)	0.001	635.6 (512)	1044.9 (1062)	0.004
TUMOR SIZE (centimeters)	5.8 (3.58)	6.8 (3.71)	NS	5.8 (3.56)	7.7 (3.96)	0.043
METASTATIC LYMPH NODE RATIO	0.258 (0.32)	0.453 (0.36)	0.001	0.308 (0.35)	0.328 (0.32)	NS

TABLE 2.- BIVARIATE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF CLINICAL FACTORS WITH MORBIDITY AND MORTALITY (VALUES ARE MEAN (STANDARD DEVIATION)).

	No.	MORBIDITY (%)	p	MORTALITY (%)	p
FEMALE	107	23 (21.5)	NS	6 (7.5)	NS
MALE	101	28 (27.7)		11 (10.9)	
COMORBIDITY PRESENT	169	43 (25.4)	NS	15 (8.9)	NS
COMORBIDITY ABSENT	39	8 (20.5)		4 (10.3)	
WELL DIFFERENTIATED	20	5 (25)	NS	2 (10)	NS
MODERATE DIFFERENTIATION	73	20 (27.4)		9 (12.3)	
POOR DIFFERENTIATION	115	26 (22.6)		8 (6.9)	
INTESTINAL TYPE	96	25 (23)	NS	10 (10.4)	NS
DIFFUSE TYPE	95	21 (22.1)		8 (8.4)	
MIXED TYPE	17	5 (29.4)		1 (5.9)	
LINITIS PLASTICA	25	11 (44)	0.003	3 (12)	0.013
PROXIMAL LOCATION	46	17 (36.9)		4 (8.7)	
MEDIUM THIRD LOCATION	26	6 (23)		3 (11.5)	
ANTRAL LOCATION	111	17 (15.3)		6 (5.4)	
BORMANN I	25	9 (36)	0.097	2 (8)	0.051
BORMANN II	70	10 (14.3)		2 (2.9)	
BORMANN III	81	24 (29.6)		13 (16)	
BORMANN IV	32	8 (25)		2 (6.3)	
ASA I	58	10 (17.2)	0.082	5 (8.6)	NS
ASA II	126	33 (26.2)		11 (8.7)	
ASA III	24	8 (33.3)		3 (12.5)	
SUBTOTAL GASTRECTOMY	132	22 (16.6)	0.0001	7 (5.3)	0.023
TOTAL GASTRECTOMY	76	29 (38.2)		12 (15.8)	
SPLENECTOMY NOT PERFORMED	160	31 (19.4)	0.003	12 (7.5)	NS
SPLENECTOMY PERFORMED	48	20 (41.6)		7 (14.5)	
PANCREATOSPLENECTOMY (NO)	191	43 (22.5)	0.05	16 (8.4)	NS
PANCREATOSPLENECTOMY (YES)	17	8 (47)		3 (17.6)	
GASTRECTOMY ONLY	132	29 (22.5)	NS	11 (8.3)	NS
MULTIORGAN RESECTION	76	22 (28.9)		8 (10.5)	
D0/D1 LYMPH NODE DISSECTION	94	25 (26.6)	NS	9 (9.6)	NS
D2 LYMPH NODE DISSECTION	114	26 (22.8)		10 (8.8)	
PALLIATIVE RESECTION	54	14 (25.9)	NS	4 (7.4)	NS
CURATIVE RESECTION	154	37 (24)		15 (9.7)	

DATA FROM THE  
 NATIONAL CANCER  
 SURVEILLANCE  
 PROGRAM  
 1973-1982

T1 STAGE	14	1 (7.1)	0.023	0	0.014
T2 STAGE	25	6 (24)		1 (4)	
T3 STAGE	60	10 (16.7)		3 (5)	
T4 STAGE	109	34 (31.2)		15 (13.8)	
N0 STAGE	66	8 (12.1)	0.027	4 (6.1)	NS
N1 STAGE	92	29 (31.5)		11 (11.9)	
N2 STAGE	50	14 (28)		4 (8)	
M0 STAGE	166	42 (25.3)	NS	15 (9)	NS
M1 STAGE	42	9 (21.4)		4 (9.5)	
STAGE I	28	3 (10.7)	0.044	0	NS
STAGE II	28	5 (17.9)		2 (7.1)	
STAGE IIIA	39	9 (23)		4 (10.2)	
STAGE IIIB	50	16 (32)		6 (12)	
STAGE IV	63	18 (28.6)		7 (11.1)	
R0 RESECTION	137	32 (23.3)	NS	13 (9.5)	NS
R1 RESECTION	24	8 (33.3)		3 (12.5)	
R2 RESECTION	47	11 (23.4)		3 (6.4)	

**TABLE 3.- BIVARIATE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF CLINICAL FACTORS WITH MORBIDITY AND MORTALITY (VALUES ARE ABSOLUTE NUMBERS (PERCENTAGE)).**

	NO MORBIDITY	MORBIDITY	p	NO MORTALITY	MORTALITY	p
AGE (years)	57.9 (13.3)	58.6 (12.2)	NS	57 (13.7)	59.9 (12.5)	NS
TIME WITH SYMPTOMS (months)	12.2 (15.4)	8.4 (7.9)	0.021	11.6 (15.83)	6.07 (3.15)	0.001
HEMOGLOBIN (g/dL)	12.1 (2.8)	12.2 (2.5)	NS	12.4 (2.8)	12 (2.4)	NS
LYMPHOCYTE COUNT	1891 (707)	1564 (615)	0.004	1838 (713)	1584 (807)	0.19
SERUM ALBUMIN	3.49 (0.68)	3.11 (0.84)	0.005	3.47 (0.76)	3.02 (0.64)	0.029
GLOBULIN	3.29 (0.59)	3.22 (0.73)	NS	3.3 (0.67)	3.4 (0.83)	NS
ALBUMIN/GLOBULIN RATIO	1.09 (0.3)	1.007 (0.29)	0.063	1.09 (0.3)	0.9 (0.2)	0.017
WEIGHT LOSS (KG)	7.9 (6.1)	9.9 (6.8)	0.07	8.3 (5.7)	10.2 (7)	NS
OPERATION BLEEDING (mL)	557.9 (399)	1027.4 (885)	0.001	635.6 (512)	1044.9 (1062)	0.004
TUMOR SIZE (centimeters)	5.8 (3.58)	6.8 (3.71)	NS	5.8 (3.56)	7.7 (3.96)	0.043
METASTATIC LYMPH NODE RATIO	0.258 (0.32)	0.453 (0.36)	0.001	0.308 (0.35)	0.328 (0.32)	NS

TABLE 2.- BIVARIATE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF CLINICAL FACTORS WITH MORBIDITY AND MORTALITY (VALUES ARE MEAN (STANDARD DEVIATION)).

	$\beta$	S.E	p	Exp (B)	95% C.I.
LINITIS PLASTICA	1.6987	0.5243	0.0012	5.4886	1.9564-15.2746
PROXIMAL LOCATION	1.6756	0.4569	0.0002	5.3422	2.1610-13.0804
MEDIAL LOCATION	0.8731	0.5757	0.1294	2.3943	0.7747-7.3999
ANTRAL LOCATION *	-	-	-	1	-
SERUM ALBUMIN	-0.8577	0.2542	0.0007	0.4241	0.2577-0.6998
LYMPHOCYTE COUNT	-0.0007	0.0003	0.0097	0.9993	0.9888-0.9998
CONSTANT	3.1929	0.9562	0.0008	-	-

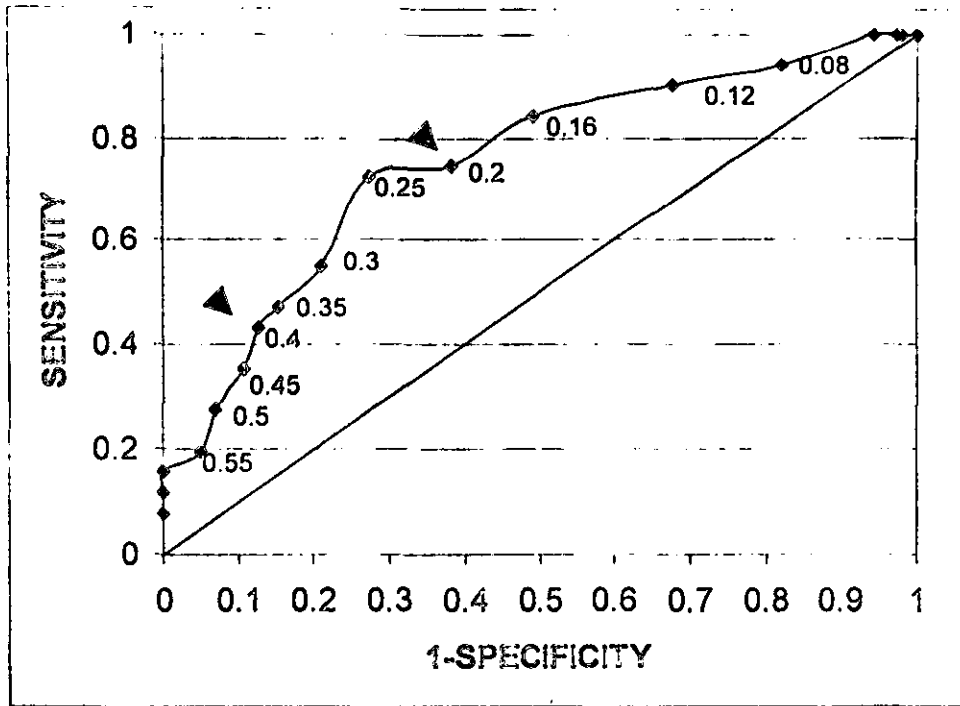
**TABLE 5.- PRE-OPERATIVE RISK FACTORS FOR SURGICAL MORBIDITY AFTER GASTRECTOMY  
(LOGISTIC REGRESSION MODEL)**

\* REFERENCE VARIABLE FOR LOCATIONS INTO THE STOMACH.

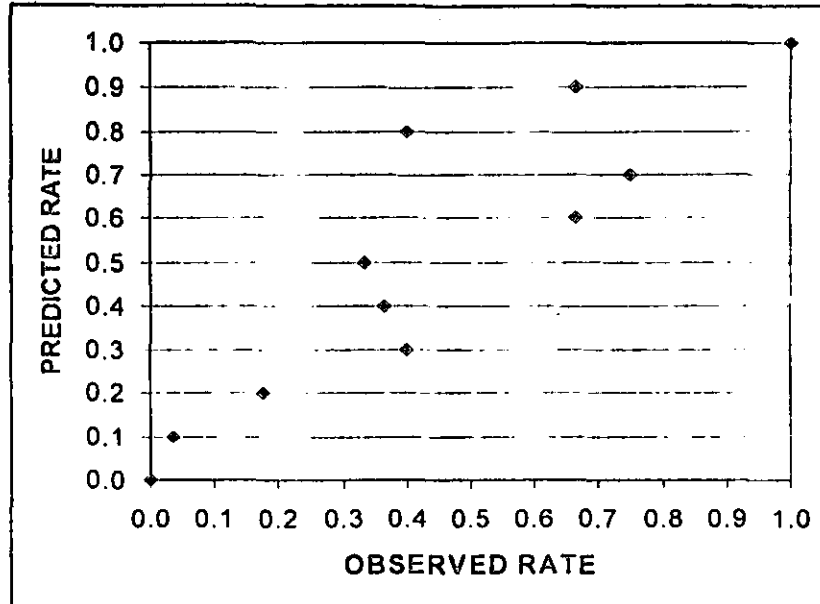


PATIENT	LOCATION	SERUM ALBUMIN	LYMPHOCYTE COUNT	G	$\bar{Y}$	RISK GROUP
X	PROXIMAL	2	900	1.6885	0.84	HIGH
Y	MEDIUM	3.8	1500	-0.47	0.38	MEDIUM
Z	ANTRAL	4	2000	-1.64	0.16	LOW

TABLE 6.- EXAMPLES FOR CALCULATIONS OF PREDICTED RISK FOR THREE PATIENTS



**FIGURE 1.- ROC ANALYSIS OF THE PREDICTIVE ROLE OF THE MODEL  
(CUT VALUES ARE SHOWN IN THE GRAPH, ARROWHEADS ARE THE TWO SELECTED CUTOFF POINTS).**



**FIGURE 2.- OBSERVED VERSUS PREDICTED MORBIDITY RATES ( $r = 0.896$ ;  $p = < 0.0001$ )**  
**(PREDICTED CATEGORIES WERE <10%, 11-21%, 21-30%, 31-40%, 41-50%, 51-60%, 61-70%, 71-80%, 81-90%, >90%)**

## Preoperative Multivariate Prediction of Morbidity After Gastrectomy for Adenocarcinoma

Luis F. Oñate-Ocaña, MD, Seir A. Cortés-Cárdenas, MD, Vincenzo Aiello-Crocifoglio, MD, Ricardo Mondragón-Sánchez, MD, and Juan M. Ruiz-Molina, MD

**Background:** Gastrectomy remains the only curative treatment for gastric cancer. However, surgical morbidity and mortality remains high. Our aim was to identify the risk factors that determine operative morbidity and mortality and to describe a simple method for preoperative stratification of morbidity outcome.

**Methods:** Retrospective review of patients who underwent gastrectomy for gastric cancer. Multivariate analysis was used to define risk factors for surgical morbidity and mortality.

**Results:** A total of 208 cases were included. Fifty-one episodes of operative morbidity and 19 surgery-related deaths were found. Operative blood loss (risk ratio [RR], 1.0012), serum albumin (RR, 0.42), extent of gastrectomy (RR, 2.8), lymphocyte count (RR, 0.999), and splenectomy (RR, 1.51) were the most important risk factors for morbidity. However, location of the tumor, serum albumin level, and lymphocyte count were the most important preoperative risk factors that determine the appearance of surgical complications. Receiver operating characteristic analysis of this model allowed definition of three risk groups in terms of surgical morbidity (11.8%, 28.5%, and 52.4%, respectively).

**Conclusions:** A new method for preoperative calculation of the probability of surgical complications was developed. It must be validated prospectively and in different settings to be used in preoperative interventions designed to reduce that risk.

**Key Words:** Surgical morbidity and mortality—Gastric adenocarcinoma—Risk factors—Subtotal and total gastrectomy.

Complete surgical resection of the tumor with negative surgical margins remains the only possibility of cure for patients with advanced gastric cancer (GC).<sup>1</sup> However, the benefit of gastric resection is obtained only in those patients who survive the operation. Moreover, the occurrence of surgical complications after gastrectomy has been reported to have a negative impact on long-term survival. Multivariate analysis has shown that this cannot be explained only by a higher postoperative mortality.<sup>2</sup> In the last decades, an improvement in survival rates after gastrectomy has been reported, which reflects ad-

vances in surgical technique and perioperative care.<sup>3</sup> Despite that surgical morbidity has been lowered in experienced centers, it is still described as ranging from 19% to 63%, and surgical mortality has been reported from 1.7% to 11.4%.<sup>4-15</sup> A summary of these reports is listed in Table 1. Apparently, these figures depend on age, comorbidity, extent of gastric resection, extent of lymph node dissection, experience of the surgical team, and the relative frequency of clinical stages.

Risk factors for operative morbidity and mortality after gastrectomy have been reported.<sup>11,16,17</sup> However, mixed preoperative and operative risk factors are used in the analyses. There is a need for a stratification system that can evaluate preoperative risk factors and accurately predict morbidity and mortality outcomes before surgery is undertaken. Such a stratification system would help in the accurate identification of those patients with high probability of morbidity, to select preoperative interventions to lower that risk or even not to operate. As in

Received September 16, 1999; accepted November 29, 1999.  
From the Gastroenterology Department, Surgery Division, Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.

Address correspondence and reprint requests to: Luis F. Oñate-Ocaña, MD, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida San Fernando 22, Colonia Toriello Guerra, Tlalpan, México DF 14000, México; Fax: 56-28-04-64; E-mail: lonate@prodigy.net.mx