



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

EL ÍNDICE GANGLIONAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES
CON CÁNCER GÁSTRICO RESECABLE SOMETIDOS A TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DR. JUAN SEBASTIÁN GARCÍA HERRERA

ASESOR DE TESIS
DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director De Enseñanza

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. MIGUEL ÁNGEL MERCADO DÍAZ

Jefe del Departamento de Cirugía General

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. RUBÉN CORTES GONZÁLEZ

Departamento de Cirugía General

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO

Departamento de Cirugía General

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS

A Amalio García Rábago y Ana Georgina Herrera Avena, mis padres, por su apoyo inagotable y su consejo que siempre es mi brújula; sin ellos ninguno de mis logros se hubiera cristalizado.
Gracias por enseñarme las cosas importantes en esta vida.

A mis hermanos, por caminar siempre a mi lado.

Al Dr. Heriberto Medina Franco, maestro en todos los sentidos y ejemplo profesional a seguir, por su academia en el quirófano y fuera de él, el interés y la motivación siempre brindada.

A los Dres. Catherine Sarre y Rodrigo Figueroa por el entusiasmo en su contribución a este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
1. MARCO TEÓRICO	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. HIPÓTESIS.....	21
5. OBJETIVOS.....	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
9. RESULTADOS.....	26
10. DISCUSIÓN.....	42
11. CONCLUSIONES.....	46
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

RESUMEN

Introducción: La presencia de metástasis ganglionares es un indicador pronóstico en muchos cánceres incluido el gástrico. La extensión de la resección quirúrgica y la disección ganglionar influye directamente en el número de ganglios linfáticos resecados disponibles para realizar un estadiaje. El sistema de estadiaje TNM propuesto por la AJCC ha sido criticado por el sub-estadiaje y la migración de estadio cuando menos de 15 ganglios son resecados, lo cual ocurre frecuentemente en centros occidentales. El Índice ganglionar (LNR) se ha propuesto como un indicador pronóstico más preciso y aplicable, independientemente del número de ganglios linfáticos resecados.

Objetivo: Determinar si el índice ganglionar (LNR) es un factor pronóstico para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes mexicanos con cáncer gástrico después de una cirugía con intención curativa tratados en un centro de alto volumen.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo, se analizó un total de 104 pacientes consecutivos tratados quirúrgicamente en el periodo 2000-2013 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, perioperatorios, patológicos, terapéuticos y de seguimiento. Los desenlaces fueron supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Se utilizó estadística descriptiva con las pruebas comparativas t de Student, U de Mann-Whitney, χ^2 , exacta de Fisher, McNemar y análisis de supervivencias con curvas de Kaplan-Meier con análisis de log-rank para la comparación entre curvas, considerando significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se identificaron un total de 104 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico sometidos a resección quirúrgica con intento paliativo entre 2000 y 2013. La edad promedio fue de 58 ± 14.9 años, siendo el 64% menores de 65 años y la mayoría de los pacientes fueron hombres (54%). Solamente el 16% de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante y el 84% fueron llevados directamente a cirugía. En 61.5% de los pacientes se realizó gastrectomía parcial (distal o subtotal) y en 38.5% de los pacientes se realizó gastrectomía total. Tanto el tiempo quirúrgico, el sangrado y la estancia intrahospitalaria fueron menores en el grupo de gastrectomía subtotal ($p < 0.0001$), sin diferencia en complicaciones mayores entre ambos grupos ($p = 0.223$). Solo el 12.5% de los pacientes presentaron complicaciones mayores siendo las complicaciones infecciosas las más frecuentes (21%) y la mortalidad operatoria fue del 2%. En patología el 65.5% de los tumores fueron ≥ 4 cm, 51% tipo difuso de la clasificación de Lauren y 72% poco diferenciados, la IPN y la ILV estuvieron presentes en 37.5% y 42% de los pacientes respectivamente. La mayoría de los pacientes fueron T4a (53%) y N+ (55%) siendo en su mayoría N3 (28%). De acuerdo a la clasificación de la AJCC la mayoría de los pacientes se encontraron

dentro de la EC III (49%) y EC II (30%). La mediana de ganglios linfáticos cosechados fue de 22 y el 68% de los pacientes con cosecha ganglionar de ≥ 16 ganglios. En cuanto al índice ganglionar 46% fueron LNR0 (0), 23% LNR1 (0.01-0.25) y 31% LNR2 (>0.25). El 65.5% de los pacientes recibió QT adyuvante y 35.5% RT adyuvante.

La mediana de SG fue de 36 meses y la SG global a 3 años de 50% y a 5 años de 35.6%. La mediana de SLE fue de 24.5 meses, en total 48% pacientes tuvieron recurrencia en el seguimiento y 96% de estos fallecieron por la enfermedad. En el análisis univariado los factores asociados a recurrencia fueron la T, la N, la EC, el LNR, la ILV y la IPN y los factores asociados a peor SG a tanto a 3 como a 5 años fueron el grado histológico, la T, la N, la EC, el LNR y la recurrencia. La recurrencia en pacientes con LNR 0, 1 y 2 fue de 31, 60 y 75% respectivamente ($p 0.006$) y la SG a 5 años de 49, 32 y 21% respectivamente $p 0.04$).

Conclusiones: En nuestra población el LNR es un factor pronóstico para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes que son sometidos a resección radical por cáncer gástrico, independientemente del número de ganglios linfáticos resecados.

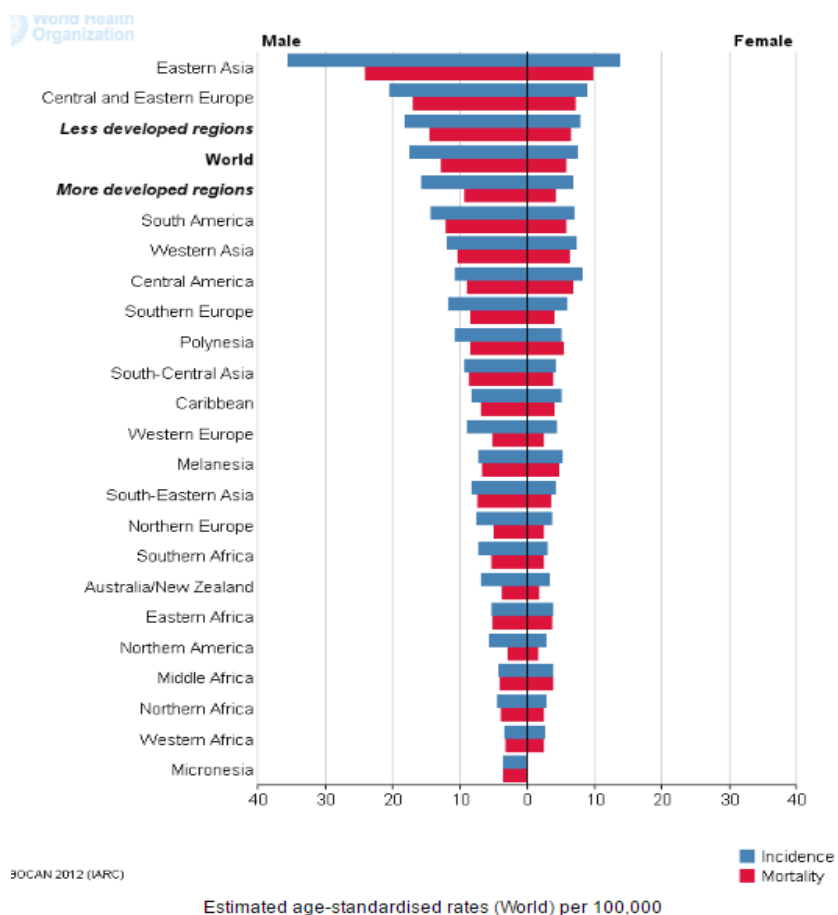
1. MARCO TEORICO

Introducción

Se estima que casi un millón de casos nuevos de cáncer gástrico ocurren anualmente (952,00 casos) en el mundo, representando 6.8% del total de casos de cáncer de cualquier tipo, lo que convierte al cáncer de estómago en la quinta neoplasia más frecuente, solo después del cáncer de pulmón, mama, colon y próstata¹.

Más del 70% de los casos de cáncer gástrico ocurren en países en vías de desarrollo y la mitad de los casos ocurren en Asia oriental, principalmente en China. La incidencia es dos veces más alta en hombres que en mujeres.

El cáncer de estómago es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo en ambos sexos, con el 8.8% del total de muertes por cáncer¹.



El cáncer gástrico es una neoplasia sólida relativamente poco común en occidente, con un estimado de 21,000 casos nuevos y 10,000 muertes por año en Estados Unidos². En contraste, es la segunda causa de muerte en países como Japón y Corea en los cuales la incidencia es 10 veces mayor que en E.U.³; es así que la incidencia de cáncer gástrico sigue siendo alta en Asia, América Latina y Europa del este mientras que en E.U y en la mayoría de los países europeos occidentales su frecuencia ha disminuido.

A pesar de una disminución en la mortalidad en las últimas décadas y de los importantes avances en el entendimiento de la epidemiología, patología, biología molecular, avances diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas, la mortalidad por cáncer gástrico sigue siendo alta y representa un problema de salud pública en países en desarrollo como el nuestro.

Etiología

El cáncer gástrico es más frecuentemente diagnosticado en etapas avanzadas, sobre todo en el hemisferio occidental en donde no se realiza tamizaje sistemático a la población. En países como Japón y Corea del Sur en los que por la alta incidencia se llevan a cabo programas de tamizaje, la detección en etapas tempranas es más frecuente.

Mientras que la mayoría de los casos de cáncer gástrico son esporádicos, se estima que el 5-10% de los casos tienen un componente familiar y el 3-5% se asocian con algún síndrome de predisposición a cánceres hereditarios como son el síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso, síndrome de Lynch, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis adenomatosa familiar, siendo estos, síndromes de herencia autosómica dominante causados por mutaciones puntuales en genes identificados. La mayoría de estos casos hereditarios tienen su presentación en edades tempranas (20-40 años de edad) y estos pacientes tienen además mayor riesgo de presentar otro tipo de cánceres como mama, colon y endometrio entre otros y es solamente en estos pacientes en quienes está justificado realizar estudios de tamizaje de manera periódica⁴⁻¹⁰.

Por otro lado, los casos de cáncer gástrico esporádico tienen una etiología multifactorial y se han identificado algunos factores de riesgo ambientales para el desarrollo de cáncer gástrico que incluyen infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, alta ingesta de sal, baja ingesta de frutas y verduras, consumo de alimentos con alto contenido de nitratos, alcoholismo intenso y obesidad¹¹.

Clasificación

El 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, sin embargo, son heterogéneos con respecto a su arquitectura, crecimiento, grado de diferenciación, histogénesis y biología molecular. Según la clasificación de Lauren, los adenocarcinomas de estómago se dividen en dos tipos histológicos principales:

intestinal y difuso, además de los tipos mixto e indeterminado¹². El tipo difuso es pobremente diferenciado, se compone de células tumorales que no forman glándulas y se caracteriza por un proceso infiltrativo que se asocia a menudo a metástasis peritoneales; mientras que el tipo intestinal es generalmente de moderadamente a bien diferenciado y las células tumorales forman estructuras glandulares en lesiones exofíticas.

Presentación clínica

La mayor parte de los pacientes con cáncer gástrico temprano permanecen asintomáticos por lo que frecuentemente el diagnóstico es tardío, cuando la enfermedad ha evolucionado a una etapa avanzada y los síntomas aparecen. La pérdida de peso es el resultado de una ingesta calórica insuficiente más que de un incremento en el catabolismo y aquella es el resultado de la presencia de anorexia, náusea y/o vómito, dolor abdominal y saciedad temprana, siendo estos síntomas el resultado de la obstrucción parcial al tránsito condicionada por el tumor, o cuando se trata de un cáncer gástrico de tipo difuso por la poca distensibilidad gástrica¹³.

Cuando se presenta, el dolor abdominal suele ser vago, localizado al epigastrio y leve en etapas tempranas, pero más intenso y constante conforme la enfermedad progresa. La disfagia es un síntoma común, sobre todo en pacientes con tumores que se originan en el estómago proximal por debajo de la unión gastroesofágica¹⁴.

Algunos pacientes pueden presentar datos de sangrado de tubo digestivo alto que pueden ir desde sangrado oculto que se manifiesta únicamente como anemia ferropénica, hasta sangrado clínicamente evidente en forma de melena o hematemesis en <20% de los casos¹⁵, el sangrado masivo de tubo digestivo es muy raro. La exploración física es también muy inespecífica y en casos avanzados puede revelar la presencia de una masa palpable solamente en el 30% de los pacientes¹³.

Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan uno o más signos clínicos de enfermedad metastásica como adenopatías supraclaviculares, periumbilicales, masa palpable al tacto rectal, ascitis, ictericia o masa palpable en topografía de hígado. El sitio más frecuente de metástasis es precisamente el hígado seguido de la diseminación directa a la cavidad peritoneal y ganglios linfáticos a distancia. Con menor frecuencia puede metastatizar a ovarios, sistema nervioso central, hueso, pulmón o tejidos blandos¹⁴.

Diagnóstico y estadiaje clínico

El estándar diagnóstico se basa en la realización de endoscopia con toma de biopsia, ya que permite el diagnóstico histológico y la localización anatómica del tumor. La determinación del estadio clínico de base provee información valiosa para desarrollar una estrategia inicial de tratamiento.

La determinación del estadio clínico ha mejorado de manera importante con la disponibilidad de herramientas diagnósticas como el ultrasonido endoscópico, TAC, PET/CT, RM y la laparoscopia diagnóstica. Actualmente el ultrasonido endoscópico y la TAC de tórax y abdomen son los estudios diagnósticos primarios para estadiar clínicamente a los pacientes con cáncer gástrico^{16,17}.

La TAC es un estudio no invasivo y ampliamente disponible que se realiza en la evaluación preoperatoria de los pacientes con cáncer gástrico ya que permite evaluar la presencia de enfermedad metastásica, específicamente metástasis hepáticas o anexiales, ascitis o diseminación ganglionar a distancia; las metástasis menores de 5 mm no son detectadas por TAC aun con los equipos más modernos¹⁸. La principal limitación de la TAC es su incapacidad para evaluar precisamente la profundidad de invasión del tumor y el involucro de ganglios linfáticos, ya que tiene una precisión diagnóstica para determinar la profundidad del tumor del 50-70%¹⁹⁻²², y esta es a menudo infraestimada.

El estadiaje clínico del estado ganglionar se basa en la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y la sensibilidad de la TAC para detectar metástasis ganglionares es limitada para ganglios menores a 0.8 cm y puede haber falsos positivos por linfadenopatías de origen inflamatorio. La sensibilidad y especificidad de la TAC para detectar involucro ganglionar es del 65-97% y del 49-90%, respectivamente²⁰⁻²³.

El ultrasonido endoscópico es probablemente el método no quirúrgico más confiable disponible para evaluar la profundidad de invasión del tumor primario, por lo que está indicado para evaluar la profundidad de la invasión tumoral y su precisión diagnóstica es del 65—92% mientras que para detectar el involucro ganglionar locorregional dicha precisión es del 50-95% tomando en cuenta que es un estudio operador-dependiente²⁴⁻²⁷, por todo lo anterior el ultrasonido endoscópico se recomienda en la evaluación prequirúrgica de pacientes con cáncer gástrico sin evidencia de enfermedad metastásica.

El papel de la laparoscopia diagnóstica está en excluir enfermedad metastásica peritoneal de bajo volumen, que en muchas ocasiones no puede ser detectada por la TAC. En 20 – 30% de los pacientes con una TAC negativa para enfermedad metastásica, se encontrará enfermedad intraperitoneal durante la laparoscopia diagnóstica²⁸. El examen citológico del líquido peritoneal puede mejorar la precisión de la laparoscopia diagnóstica identificando la presencia de carcinomatosis oculta y una citología peritoneal positiva para células malignas en ausencia de implantes peritoneales macroscópicos debe considerarse

como enfermedad metastásica²⁹. La laparoscopia diagnóstica con realización de lavado peritoneal está indicado en todos los pacientes con tumores que invaden más allá de la mucosa³⁰.

El PET/CT y la RM no son utilizados de rutina en el estadiaje clínico en cáncer gástrico, aunque evidencia creciente sugiere que el PET/CT podría mejorar el estadiaje mediante una mayor detección de involucro ganglionar y enfermedad metastásica, de igual manera el papel de la RM parece ser emergente, especialmente en la detección de metástasis peritoneales¹¹.

El correcto estadiaje clínico y posteriormente patológico (una vez realizada la cirugía con intento curativo) es un punto crítico en la atención de los pacientes con cáncer ya que refleja la extensión de la enfermedad, impacta significativamente en las decisiones terapéuticas y permite la comparación de cohortes de pacientes entre diferentes instituciones y países.

La profundidad de invasión del tumor y el involucro ganglionar son actualmente los factores pronósticos más importantes en cáncer gástrico tratable quirúrgicamente³¹⁻³ y ambas variables se incluyen en la clasificación TNM propuesta por la AJCC para determinar el estadiaje del cáncer gástrico: profundidad del tumor (T), el estado de los ganglios linfáticos(N) y presencia de metástasis (M) [tablas 1 y 2]³³.

CLASIFICACION TNM PARA CÁNCER GASTRICO DE LA AJCC (8ª ed., 2017)

Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	Tumor invade la lámina propia, muscularis mucosa o submucosa
T1a	Tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosa
T1b	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscularis propia
T3	Tumor penetra el tejido conectivo subseroso
T4	Tumor invade la serosa o estructuras adyacentes
T4a	Tumor invade la serosa
T4b	Tumor invade estructuras adyacentes
Ganglios linfáticos (N)	
NX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	Sin ganglios linfáticos metastásicos
N1	1-2 ganglios linfáticos metastásicos
N2	3-6 ganglios linfáticos metastásicos
N3	>7 ganglios linfáticos metastásicos
N3a	7-15 ganglios linfáticos metastásicos

N3b	>15 ganglios linfáticos metastásicos
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Tabla 1

Etapa Clínica	T	N	M
EC 0	Tis	N0	M0
EC I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
EC IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
EC IIB	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
EC III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
EC IVA	T4b	Cualquier N	M0
EC IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica completa del cáncer gástrico continúa siendo la única opción que ofrece una posibilidad curativa y la cirugía debe de realizarse en todos los pacientes a menos que exista evidencia inequívoca de enfermedad metastásica³⁰.

La cirugía es el tratamiento primario para pacientes con cáncer gástrico en etapas tempranas, la resección completa con márgenes adecuados (4 cm o más)³⁰ se considera la meta del tratamiento quirúrgico, mientras que el tipo de resección (gastrectomía total versus subtotal) y la extensión de la disección ganglionar continúan siendo aspectos de controversia en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico.

La gastrectomía subtotal es el abordaje de elección para cánceres gástricos distales, ya que tiene resultados comparables a la gastrectomía total, pero con morbilidad significativamente menor³⁴, mientras que la gastrectomía total está indicada en tumores proximales. La resección gástrica adecuada con obtención de márgenes negativos es el tratamiento de elección para tumores T1b-T3, mientras que tumores T4 requieren resección en bloque con las estructuras involucradas y los tumores Tis o T1a pueden ser candidatos a resección endoscópica en centros con experiencia^{35,36}.

Los criterios de irresecabilidad comprenden: metástasis a distancia, implantes peritoneales, lavado peritoneal positivo, invasión o encajonamiento de estructuras vasculares mayores (excepto vasos esplénicos). Resecciones gástricas limitadas aun con márgenes positivos pueden realizarse en pacientes con enfermedad metastásica para paliación de sangrado u obstrucción³⁷.

Los resultados posteriores a la resección quirúrgica varían ampliamente con tasas de supervivencia a 5 años que van desde 40-60% en series asiáticas a un 30% en series occidentales con pacientes en estadios similares³⁸⁻⁴⁰. Diferencias en la biología del tumor, genética, estadio del tumor a la presentación, localización del tumor, efectos de migración de estadio y diferencias en tratamiento quirúrgico (especialmente la extensión de la linfadenectomía practicada) se han postulado como factores que intervienen en estas diferencias de supervivencia en las distintas series.

I. Extensión de la disección ganglionar

La resección gástrica debe de incluir la disección de los ganglios linfáticos regionales, ya que estos pueden contener depósitos metastásicos, sin embargo, la extensión de dicha linfadenectomía permanece siendo un tema de debate.

De acuerdo a la clasificación de la *Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer*, los ganglios linfáticos perigástricos a lo largo de la curvatura menor (estaciones 1,3 y 5) y de la curvatura mayor (estaciones 2,4 y 6) se agrupan como N1. Los ganglios a lo largo de la arteria gástrica izquierda (estación 7), arteria hepática común (estación 8), tronco celiaco (estación 9) y arteria esplénica (estaciones 10 y 11) se agrupan como N2. Ganglios linfáticos más distantes, incluyendo paraaórtico (N3 y N4) se consideran metástasis a distancia.

La disección ganglionar puede clasificarse como D0, D1 o D2 dependiendo de la extensión de la linfadenectomía durante la gastrectomía. La disección D0 se refiere a la resección incompleta de los ganglios del grupo N1. La disección D1 incluye la resección completa de los ganglios del grupo N1; mientras que la disección D2 incluye además de los anteriores, la resección de los ganglios del grupo N2. Los aspectos técnicos para realizar una disección D2 requieren un grado significativo de experiencia y entrenamiento⁴¹.

Teóricamente una linfadenectomía extensa ofrecería una mejor supervivencia por medio de dos mecanismos; el primero es que al resecar más ganglios linfáticos se garantiza un estadiaje más preciso, lo que puede indirectamente incrementar la supervivencia al identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia que se pueden beneficiar más de terapias adyuvantes. El segundo, es que una linfadenectomía extendida debería de incrementar la probabilidad de eliminar depósitos metastásicos microscópicos que son el origen de recurrencia de la enfermedad^{41,42}.

Series asiáticas no aleatorizadas han demostrado mejor supervivencia global cuando se realiza linfadenectomía D2, por lo que la realización rutinaria de una disección D2 forma parte del tratamiento quirúrgico de elección con cáncer gástrico reseccable en centros asiáticos⁴³⁻⁴⁷. En comparación, en países occidentales, si bien la linfadenectomía extendida permite un estadiaje preciso de la enfermedad, su papel en prolongar la supervivencia es poco claro, por lo que en estos países la disección D2 se considera un procedimiento recomendado pero no es obligatorio, sin embargo, se considera que la disección de un número adecuado de ganglios (15 o más) es benéfica para propósitos de estadiaje^{48,49}.

Ensayos clínicos aleatorizados comparando ambos tipos de disección no han mostrado diferencias significativas en términos de supervivencia, de hecho, la mayoría de estos estudios han mostrado evidencia consistente de mayor morbilidad postoperatoria y mortalidad con linfadenectomías más extensas.

El estudio británico llevado a cabo por el *Medical Research Council* falló en demostrar un beneficio en supervivencia al comparar linfadenectomía D2 *versus* linfadenectomía D1. La supervivencia global a 5 años fue de 35% y 33% respectivamente y además la linfadenectomía D2 se asoció con mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria⁵⁰.

En el estudio del *Dutch Gastric Cancer Group Trial*, 711 pacientes con cáncer gástrico que se sometieron a resección curativa se aleatorizaron a disección D1 o D2; la morbilidad postquirúrgica (25% vs 43%) y la mortalidad (4% vs 10%) fueron mayores en pacientes sometidos a disección D2, sin diferencia significativa en la supervivencia global (30% vs 35%) entre los dos grupos. La disección D2 también se asoció con mayores tasas de reoperación⁵¹. Sin embargo, a 15 años de seguimiento, los pacientes de este estudio sometidos a linfadenectomía D2 mostraron menor recurrencia locorregional y menor tasa de muerte relacionada a cáncer gástrico comparados con pacientes sometidos a linfadenectomía D1⁵². Además la linfadenectomía D2 se asoció con mayor mortalidad postoperatoria, morbilidad y tasas de reoperación, pero estos resultados adversos son asociados en su mayoría a la alta tasa de esplenectomía y pancreatomectomía distal realizadas en los pacientes de este grupo, las cuales eran una parte integral de la resección D2 en la década de los noventa. Actualmente puede realizarse de manera segura una linfadenectomía D2 preservadora de bazo en centros de alto volumen y este es el abordaje quirúrgico recomendado para pacientes con cáncer gástrico reseccable⁵².

En un estudio prospectivo aleatorizado fase II conducido por el *Italian Gastric Cancer Study Group*, la disección D2 preservadora de bazo y páncreas se asoció con un beneficio en la supervivencia y una menor tasa de complicaciones. Al comparar disección D1 *versus* D2 la mortalidad postoperatoria fue 3% y 2.2% respectivamente; la morbilidad 12% vs 17.9% y no hubo diferencia en la supervivencia global a 5 años (66.5% vs 64.2%)⁵³. Actualmente no se recomienda la esplenectomía ni la pancreatomectomía distal como

parte de la disección D2, recalcando que esta disección debe de llevarse a cabo únicamente en centros de alto volumen con la finalidad de obtener los mejores resultados³⁰.

Los resultados de los distintos meta-análisis y revisiones sistemáticas realizados comparando D1 versus D2, no apoyan inequívocamente la realización rutinaria de una linfadenectomía más extendida en pacientes con cáncer gástrico, ya que una ventaja de esta en ofrecer mayor supervivencia global y/o mayor supervivencia libre de enfermedad no es clara, únicamente encontrándose ventaja de una linfadenectomía D2 en la supervivencia enfermedad-específica^{38,41,52}; mostrando además la linfadenectomía D2 mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria, lo que contrarrestaría su posible efecto terapéutico^{41,52,54}. El análisis por subgrupos, sugiere sin embargo, que puede existir un beneficio en supervivencia global y supervivencia enfermedad-específica con linfadenectomía D2 en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (pT2-T4 y pN+)⁵³.

Aunque las terapias adyuvantes, incluyendo quimioterapia preoperatoria, perioperatoria o postoperatoria con o sin radioterapia han mostrado resultados alentadores en incrementar la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico⁵⁵, la cirugía continúa siendo la piedra angular del tratamiento y la modalidad de tratamiento que ofrece posibilidades reales de curación.

II. Tratamiento endoscópico

El tratamiento endoscópico versus el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico no ha sido comparado en ensayos clínicos aleatorizados. En pacientes con enfermedad temprana y sospecha de metástasis a ganglios linfáticos no se debe de intentar resección endoscópica. En pacientes con cáncer gástrico limitado a la mucosa (T1a), la resección endoscópica se considera suficiente en todas las guías europeas por que la incidencia de metástasis a ganglios linfáticos es muy baja¹¹. Si el estudio histopatológico confirma invasión a la submucosa (T1b), tiene que realizarse resección quirúrgica con linfadenectomía por que en estos casos el involucro a ganglios linfáticos es de hasta el 20%⁵⁶.

La probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos en cáncer gástrico en estadio temprano aumenta con el tamaño del tumor, la profundidad de invasión del mismo, tumores pobremente diferenciados y la presencia de invasión linfovascular³⁵, por lo que de acuerdo a las guías de tratamiento actuales la resección endoscópica debe considerarse únicamente en carcinomas in situ (Tis), tumores bien o moderadamente diferenciados, menores de 2 cm, confinados a la mucosa (T1a), sin evidencia de ulceración, sin sospecha de metástasis a ganglios linfáticos y sin invasión linfovascular^{30,35}.

La mayor parte de la experiencia en resección endoscópica de cáncer gástrico se ha adquirido en países asiáticos que tienen una alta incidencia de cáncer gástrico en estadio temprano por programas activos de

tamizaje. Sin embargo, la aplicabilidad de las técnicas de resección endoscópica es limitada en nuestro medio por la muy baja incidencia de cáncer gástrico en estadios tempranos.

La resección endoscópica continúa evolucionando como un recurso prometedor en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico temprano y debe de realizarse únicamente en centros con experiencia extensa.

Tratamiento multimodal

La recurrencia local o regional en el lecho quirúrgico, anastomosis o ganglios linfáticos regionales ocurre en 40 -65% de los pacientes posterior al tratamiento quirúrgico^{57,58}. Esta alta tasa de recurrencia posterior a la cirugía, especialmente en cáncer gástrico localmente avanzado, hace importante considerar algún tipo de tratamiento adyuvante posterior a la cirugía con intento curativo.

Tanto el tratamiento adyuvante como el tratamiento neoadyuvante han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con resección completa y adecuada del tumor al erradicar enfermedad residual microscópica locorregional. La supervivencia global a 5 años se ve incrementada un 10-15% con estas estrategias, pero aún no existe un consenso general de cual estrategia es mejor¹¹.

La quimioterapia perioperatoria es la estrategia más popular en Europa, mientras que en E.U.A lo es la quimiorradioterapia postoperatoria y en Asia la quimioterapia postoperatoria^{59,60}, y en general la terapia adyuvante y neoadyuvante están recomendadas en pacientes con cáncer gástrico T3-T4 o N+. Las ventajas potenciales de la QT neoadyuvante incluyen la posible reducción del tamaño y la carga tumoral aumentando la tasa de resección R0 y controlando aun antes de la cirugía la enfermedad microscópica.

El estudio MAGIC⁶¹ aleatorizó a pacientes a recibir quimioterapia perioperatoria con un régimen de epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo o a recibir únicamente tratamiento quirúrgico y comparo ambos grupos mostrando una supervivencia global a 5 años de 36% en los pacientes con QT perioperatoria comparado con 23% en los pacientes que solamente recibieron cirugía. Además, los tumores resecados fueron significativamente más pequeños y menos avanzados en el grupo de QT perioperatoria.

El fundamento de la radiación posquirúrgica es erradicar enfermedad microscópica residual en el lecho quirúrgico, y agregar quimioterapia trataría además a células malignas radiosensibilizadas en dicho lecho quirúrgico, así como depósitos microscópicos fuera del mismo¹¹. El estudio INT-0116⁶² realizado en E.U.A, aleatorizó pacientes con tumores T3, ganglios positivos o ambos a ser sometidos solo a cirugía o cirugía más quimiorradioterapia postquirúrgica (fluorouracilo mas leucovorín antes, durante y después de RT con 45 Gy en fracciones de 1.8 Gy) con supervivencia global media de 27 meses y 36 meses en cada grupo

respectivamente, demostrando que la quimiorradioterapia postoperatoria se asoció con una reducción significativa en la recurrencia locorregional.

Por su parte el estudio ARTIST⁶³ realizado en Corea, se encargó de evaluar la eficacia de QT postoperatoria con capecitabina + cisplatino, con o sin RT (45Gy) en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con linfadenectomía D2. El estudio mostró que la adición de RT al régimen de QT no prolongó significativamente la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad, pero en pacientes con metástasis ganglionares demostradas en el estudio histopatológico, la supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de quimiorradioterapia que en el que únicamente recibió QT.

Factores pronósticos

La predicción precisa del pronóstico en pacientes con cáncer gástrico permite determinar su curso clínico, el cual es la base para la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante y para la comparación de los efectos terapéuticos entre diferentes modalidades de tratamiento y además permite determinar el riesgo de recurrencia y la supervivencia global.

De entre los factores pronósticos, la metástasis a ganglios linfáticos se considera como el indicador más poderoso para predecir la supervivencia global de pacientes con cáncer gástrico que se someten a una cirugía curativa^{64,65}. Es así que la supervivencia en cáncer gástrico disminuye marcadamente en relación al incremento en el número de ganglios linfáticos positivos (N)⁶⁶.

La determinación precisa del estado ganglionar en el cáncer gástrico es más difícil de establecer que la T, la cual, puede ser determinada fácilmente con el estudio histopatológico del tumor primario.

Dado que la N de la clasificación TNM, determinada por el número absoluto de ganglios positivos, requiere la examinación de ≥ 16 ganglios, la N puede estar influenciada por el número de ganglios resecaados.

Muchos autores han sugerido que un mejor estadiaje y un potencial beneficio en la supervivencia con mejor control regional de la enfermedad son alcanzados con disecciones D2 o linfadenectomías aún más extendidas.

Sin embargo, las linfadenectomías extendidas no son realizadas de manera rutinaria en centros de occidente (Estados Unidos y Europa) a pesar del hecho de que aproximadamente 50% de los pacientes con cáncer gástrico tienen enfermedad ganglionar al momento de su cirugía.^{67,68}

Un análisis de más de 18,000 pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía en Estados Unidos, mostró que el promedio de ganglios linfáticos resecaados en centros estadounidenses es de 10-11⁶⁹, lo cual contrasta con reportes de centros asiáticos en los que el promedio de ganglios resecaados es de 40-60⁷⁰⁻

⁷², lo que refleja las diferencias significativas en la técnica quirúrgica y el papel de la linfadenectomía en diferentes centros del mundo.

Considerando que el rol terapéutico de la linfadenectomía extendida (\geq D2) es aún controversial, la disección ganglionar debería de representar al menos un procedimiento de estadiaje preciso independientemente de su extensión.

Considerando que en los pacientes con cáncer gástrico el número de ganglios linfáticos positivos es influenciado por el número de ganglios resecados, el número de ganglios linfáticos positivos (N) puede ser infraestimado si pocos ganglios linfáticos son resecados (<16) condicionando así un infraestadiaje de los pacientes y una consecuente subestimación de la severidad de la enfermedad, lo cual ha sido reportado por diferentes autores^{70,71,73}. De igual manera disecciones ganglionares más extensas podrían causar una migración de estadio al incrementar el número de ganglios linfáticos metastásicos^{55,71,74}. Dicho fenómeno de migración de estadio ha sido reportado que ocurre en 5-15% de los pacientes⁷⁰⁻⁷².

Es así que cuando una linfadenectomía limitada es llevada a cabo, pacientes clasificados como N0 o N1, podrían en realidad llegar a ser N2 o N3 si una linfadenectomía más extensa se les hubiera realizado y es imposible categorizar a un paciente como N3b si menos de 16 ganglios son resecados; por lo tanto, el poder pronóstico de la clasificación N es afectado por el número de ganglios linfáticos resecados.

Además, estudios previos han demostrado que el número de ganglios linfáticos negativos es un factor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico sin involucro ganglionar (N0)⁷⁵, ya que teóricamente al incrementar el número de ganglios negativos la posibilidad de micrometástasis en los ganglios disminuye, lo que apoyaría el potencial papel terapéutico de una linfadenectomía extendida aun en pacientes sin enfermedad ganglionar.

El índice ganglionar, que es el índice entre ganglios positivos y ganglios examinados (lymph node ratio: LNR) es una medida que refleja tanto el número de ganglios metastásicos como la extensión de la disección ganglionar y que ha sido propuesto como un método alternativo simple y reproducible para minimizar el fenómeno de migración de estadio que se observa al utilizar la N en el sistema TNM⁷⁰⁻⁷⁴, y que además permite identificar subgrupos de pacientes con pronósticos diferentes en cáncer gástrico así como en otros tipos de cáncer como mama y colon, por lo que el LNR se está considerando cada vez más como un importante factor pronóstico adicional en pacientes con cáncer de estómago.

Algunos estudios han demostrado que utilizar el LNR es superior a utilizar la N en predecir el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico^{55,69-75} tanto en poblaciones orientales como occidentales, ya que el impacto pronóstico del LNR es menos influenciado por el número de ganglios disecados y por la dotación de ganglios linfáticos de cada paciente, la cual ha sido reportada ser muy variable entre diferentes

individuos y poblaciones, sin embargo el papel del LNR aún no es aceptado de manera universal y su valor pronostico continua siendo controversial.

Algunos autores han sugerido que un mejor control de la enfermedad puede lograrse induciendo una “reducción del LNR”, esto es, extendiendo el número de ganglios resecaos⁷⁵⁻⁷⁷, en este sentido el LNR puede también interpretarse como una medida de calidad del tratamiento, aunque este rol es aun meramente especulativo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La predicción precisa del pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, permite determinar de manera más adecuada la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes y desarrollar de acuerdo a esto, estrategias terapéuticas más eficientes con la finalidad de mejorar dichas supervivencias. Aunque el estado ganglionar ha sido reportado como uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer gástrico, aún existe controversia en cuanto a cuál es la mejor manera de clasificar el mismo y cuál es la estrategia más adecuada para alcanzar el valor pronóstico más fiel con la información obtenida del estado ganglionar de cada paciente.

Continúa siendo motivo de discusión cual debe ser la extensión de la linfadenectomía en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intento curativo y por lo tanto mucha variabilidad en cuanto a las prácticas en la realización de la misma alrededor del mundo.

Se ha sugerido que una linfadenectomía insuficiente puede infraestadiar a los pacientes con cáncer gástrico teniendo como consecuencia una estimación incorrecta de su pronóstico e incluso tener impacto en la sobrevida de los mismos; por lo anterior se propone el índice de ganglios positivos entre ganglios examinados (LNR) como un predictor pronóstico más adecuado, simple y reproducible, independiente del número de ganglios obtenidos en la disección ganglionar.

3. JUSTIFICACIÓN

Existen algunos estudios que han propuesto el índice entre ganglios positivos y ganglios examinados como un factor pronóstico más preciso que el número absoluto de ganglios positivos en pacientes con cáncer gástrico, sin embargo, la mayor parte de estos estudios son heterogéneos y realizados en países asiáticos y europeos.

No existe ningún estudio en nuestra población que explore el valor pronóstico de dicho índice ganglionar, por lo que es importante determinar éste y aplicabilidad en pacientes mexicanos con cáncer gástrico resecable operados en un centro de alto volumen.

4. HIPÓTESIS

El índice entre ganglios positivos y ganglios examinados es un factor pronóstico independiente en pacientes mexicanos con cáncer gástrico y tiene un mejor valor pronóstico que el número absoluto de ganglios positivos resecados en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico.

5. OBJETIVOS

Objetivos primarios

- Determinar si el índice ganglionar es un factor pronóstico para supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico después de una cirugía con intención curativa.
- Determinar si el índice ganglionar es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer gástrico después de una cirugía con intención curativa.

Objetivos secundarios

- Describir las características socio-demográficas, clínicas, perioperatorias, histopatológicas y terapéuticas de nuestros pacientes e identificar aquellas que tengan un valor pronóstico para supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.
- Describir la morbilidad a 30 días de pacientes con cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa en nuestro instituto.
- Determinar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y seguimiento de toda la cohorte de pacientes con cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa en el INCMNSZ.
- Determinar si el número de ganglios linfáticos resecados tiene impacto en los resultados oncológicos de los pacientes (≤ 15 ganglios versus > 15 ganglios).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Población y tipo de estudio

Se trata de un estudio no experimental, observacional de recolección retrospectiva, de alcance comparativo y correlacional, en el cual la información fue recolectada del expediente clínico de cada paciente. El archivo clínico del INCMNSZ proporcionó una lista de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico sometidos a cirugía en el INCMNSZ en el periodo comprendido entre enero de 2000 y octubre de 2013 y se recolectaron datos de su seguimiento oncológico hasta octubre de 2016.

Un total de 203 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico fueron sometidos a cirugía en el periodo mencionado, sin embargo 99 pacientes fueron excluidos de este estudio por no cumplir con los criterios de inclusión o presentar algún criterio de eliminación y los 104 pacientes restantes que si cumplieron los criterios de inclusión conformaron la cohorte final para la realización de este estudio.

Criterios de inclusión

- a) Pacientes >18 años de ambos sexos.
- b) Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma gástrico.
- c) Pacientes operados de gastrectomía total o subtotal en el INCMNSZ.
- d) Pacientes sin enfermedad metastásica o irresecable

Criterios de exclusión

- a) Pacientes con otra neoplasia primaria sincrónica o metacrónica además de cáncer gástrico.
- b) Pacientes sometidos a cirugía con intento paliativo.
- c) Pacientes con resección con márgenes quirúrgicos positivos microscópicos (R1) o macroscópicos (R2).
- d) Pacientes sin presencia de ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica resecada.

Criterios de eliminación

- a) Pacientes con información incompleta en el expediente clínico
- b) Pacientes operados fuera del INCMNSZ.
- c) Pacientes con diagnóstico histopatológico final distinto a adenocarcinoma gástrico.
- d) Pacientes con pérdida de seguimiento posterior a su alta después de la operación índice.

Desenlaces y variables

Se siguió a cada individuo desde el momento de la intervención quirúrgica hasta cada uno de los desenlaces.

Variables desenlace

- *Supervivencia global*: Tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la muerte del individuo o su última fecha de contacto con cualquier servicio del INCMNSZ. Para pacientes operados hasta octubre de 2011 se analizó la supervivencia global a 3 y 5 años, mientras que para los pacientes operados a partir de octubre de 2011 se analizó únicamente la supervivencia global a 3 años al no completar un periodo postoperatorio de 5 años.
- *Supervivencia libre de enfermedad*: Tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la recurrencia de la enfermedad documentada de manera clínica o imagenológica.

Variables secundarias

Nombre de la variable	Definición operacional	Escala de medición
Número de registro	Número de identificación de un expediente clínico	Nominal
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido entre el nacimiento del paciente y su intervención quirúrgica	Dimensional discreta
Genero	Sexo del paciente	Dicotómica
Antecedente de cáncer gástrico en familiar de primer grado.	Presencia o ausencia de diagnóstico previo de cáncer gástrico en uno o más miembros de la familia del paciente, específicamente madre, padre y/o hermanos.	Dicotómica
Tipo de cirugía	Tipo de gastrectomía realizada (total o subtotal)	Dicotómica
Tiempo quirúrgico	Numero de minutos transcurridos entre el inicio del procedimiento quirúrgico y la finalización del mismo	Dimensional continua
Sangrado	Numero de mililitros de sangre que el paciente perdió durante su intervención quirúrgica	Dimensional continua
Transfusión	Presencia o ausencia de transfusión de paquetes globulares durante el procedimiento quirúrgico.	Dicotómica
Morbilidad	Ausencia o presencia de morbilidad de cualquier tipo durante la estancia hospitalaria del paciente	Dicotómica
Clasificación de Clavien –Dindo	Clasificación de la morbilidad postquirúrgica descrita por Clavien y Dindo	Dimensional discreta
Tipo de morbilidad	Tipo de complicaciones postquirúrgicas que haya presentado el paciente	Nominal
Estancia intrahospitalaria	Número de días transcurridos entre la intervención quirúrgica y el egreso hospitalario del paciente	Dimensional continua

Localización del tumor	Localización del tumor en el tercio proximal, medio, distal o en todo el estómago.	Nominal
Tamaño tumoral	Tamaño del tumor (<4 cm o \geq 4cm)	Dicotómica
Tipo histológico	Tipo histológico del tumor de acuerdo a la clasificación de Lauren	Nominal
Grado histológico	Grado de diferenciación de las células tumorales	Ordinal
Invasión linfovascular	Ausencia o presencia de invasión linfovascular por el tumor	Dicotómica
Invasión perineural	Ausencia o presencia de invasión perineural por el tumor	Dicotómica
Cosecha ganglionar	Numero de ganglios presentes en la pieza quirúrgica (<16 o \geq 16)	Dicotómica
Ganglios examinados	Numero de ganglios que se examinaron en el estudio histopatológico	Dimensional discreta
Ganglios positivos	Numero de ganglios con presencia de células tumorales en el estudio histopatológico	Dimensional discreta
Índice ganglionar (LNR)	Producto del cociente resultante de dividir el número de ganglios positivos entre el número de ganglios negativos	Dimensional continua
T	Clasificación de la profundidad de invasión de la pared gástrica por el tumor, de acuerdo a la clasificación de la AJCC en su 7ª edición	Ordinal
N	Clasificación del estado ganglionar en relación al número de ganglios afectados en cáncer gástrico, de acuerdo a la clasificación de la AJCC en 7ª edición.	Ordinal
Estadio clínico	Estadio clínico asignado al paciente posterior a la determinación de la profundidad de invasión por el tumor, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia o ausencia de metástasis a distancia, de acuerdo a la clasificación de la AJCC en su 7ª edición	Ordinal
QT neoadyuvante	Aplicación o no de quimioterapia previa a la cirugía	Dicotómica
QT adyuvante	Aplicación o no de quimioterapia después de la cirugía	Dicotómica
RT adyuvante	Aplicación o no de radioterapia después de la cirugía.	Dicotómica
Recurrencia	Ausencia o presencia de recaída de la enfermedad localmente o a distancia	Dicotómica
Sitio de recurrencia	Sitio anatómico donde se presentó la recurrencia	Nominal

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 y Excel de Microsoft. Se realizó estadística descriptiva utilizando número y porcentaje para expresar las variables categóricas, y media o mediana y desviación estándar según el caso para las variables continuas.

Estas variables fueron comparadas mediante prueba de χ^2 , exacta de Fisher, McNemar, t de Student o U de Mann-Whitney según el caso correspondiente. Se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia global y libre de enfermedad, con análisis de log-rank para la comparación entre curvas.

Las variables clínico-patológicas con potencial valor pronóstico fueron analizadas para determinar su efecto en la supervivencia global y libre de enfermedad. Se determinaron con análisis univariado las variables con significancia pronóstica para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Los resultados del análisis univariado se presentan con intervalos de confianza de 95 por ciento. Se consideró estadísticamente significativo cualquier valor de p menor o igual a 0.05 o 5% (error alfa) para una prueba de hipótesis de dos colas.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no representó riesgos y/o molestias a los pacientes. Puesto que la intervención quirúrgica ya había sido realizada en el pasado (con las distintas variantes técnicas a juicio del cirujano), y debido a que los resultados obtenidos fueron manejados de manera confidencial, no se consideró necesaria la elaboración de un consentimiento informado ni hoja de información al paciente.

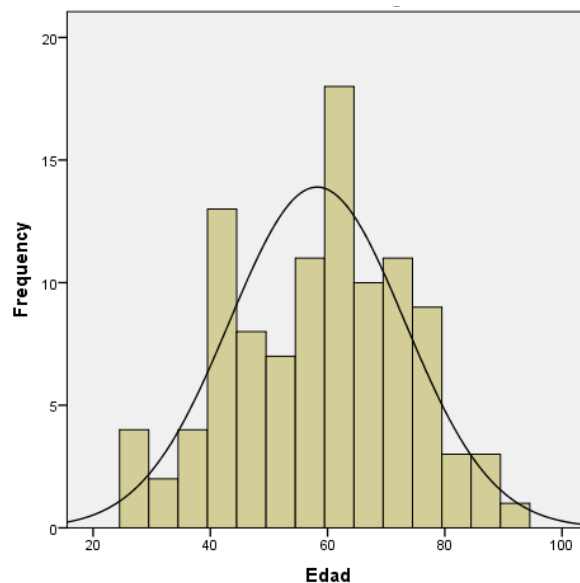
El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ. La ejecución del estudio fue autorizada por escrito por ambos comités. Ninguno de los autores del proyecto tenía conflictos de interés.

9. RESULTADOS

Características clínico-demográficas

Se analizaron un total de 104 pacientes, de los cuales 56 (54%) fueron hombres y 48 (46%) mujeres y la edad promedio \pm DE de nuestros pacientes fue de 58 ± 14.9 años (rango 27-91); se observaron dos picos de edad con mayor incidencia: el primero a los 40 años y el segundo a los 60 años (**Figura 1**). Se dividió a los pacientes en dos grupos: ≥ 65 años y < 65 años, correspondiendo a 37 (36%) y 67 (64%) pacientes en cada grupo respectivamente. En cuanto al antecedente familiar de cáncer gástrico en algún familiar de primer grado, solo 15 (14%) de los pacientes lo tuvieron, mientras que 89 (86%) pacientes no lo tuvieron.

Figura 1. Distribución de frecuencia de casos por edad.



En cuanto a la localización del tumor, 13 (12.5%), 44 (42%) y 39 (37.5%) de los pacientes tuvieron el tumor localizado en tercio superior, tercio medio y tercio distal de estómago respectivamente y solo 8 (7.7%) presentaron un tumor de localización pangástrica.

Solo 17 (16%) de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante mientras que 87 (84%) de los casos fueron sometidos a cirugía como primera maniobra terapéutica.

Resultados perioperatorios

En lo que se refiere al tipo de cirugía, se realizó gastrectomía parcial en 64 (61.5%) y gastrectomía total en 40 (38.5%) de los pacientes, siendo esta decisión siempre tomada de acuerdo al criterio del cirujano dependiendo de la localización del tumor.

En cuanto a las variables operatorias, el 100% de los casos se operaron de manera abierta; el tiempo quirúrgico promedio \pm DE fue de 241 ± 75.8 minutos (rango 102-450) y el sangrado operatorio promedio \pm DE de 414.3 ± 348.9 mL (rango 50 – 2500). Un total de 33 (32%) pacientes requirieron transfusión de productos sanguíneos durante la cirugía y 71 (68%) no lo requirió.

Al separar las cirugías en gastrectomía parcial y gastrectomía total y analizar cada una de las variables, el tiempo quirúrgico promedio \pm DE en gastrectomía parcial fue de 222 ± 71.5 minutos mientras que para gastrectomía total fue de 275.6 ± 71.9 minutos ($p < 0.0001$). **(Figura 2)**

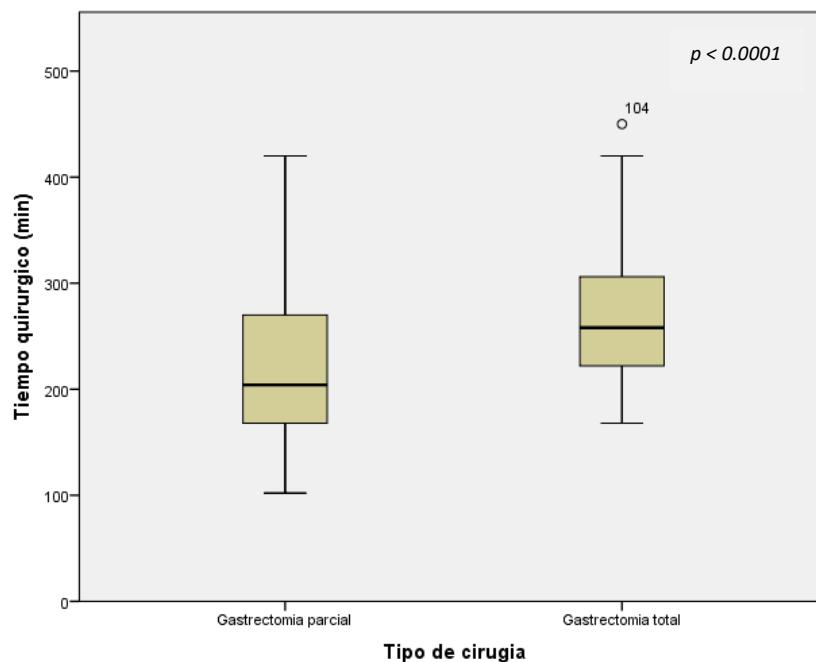


Figura 2. Diferencia en tiempo quirúrgico entre gastrectomía parcial y total

El sangrado promedio \pm DE en gastrectomías parciales fue 336 ± 336 y en gastrectomías totales de 549.73 ± 332.8 ($p < 0.0001$). **(Figura 3)**

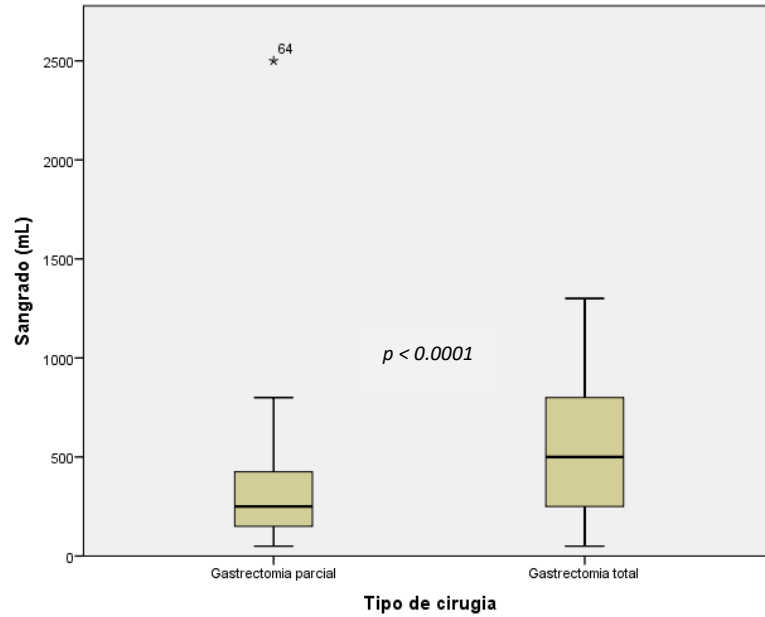


Figura 3. Diferencia en sangrado entre gastrectomía parcial y total

La estancia intrahospitalaria (EIH) promedio \pm DE de nuestros pacientes fue 14.3 ± 10.4 días (rango 4-70); en el grupo de pacientes sometidos a gastrectomía parcial la EIH promedio \pm DE fue de 11 ± 7 días, mientras que la del grupo de gastrectomía total fue de 19.6 ± 12.4 días ($p < 0.0001$). (Figura 4)

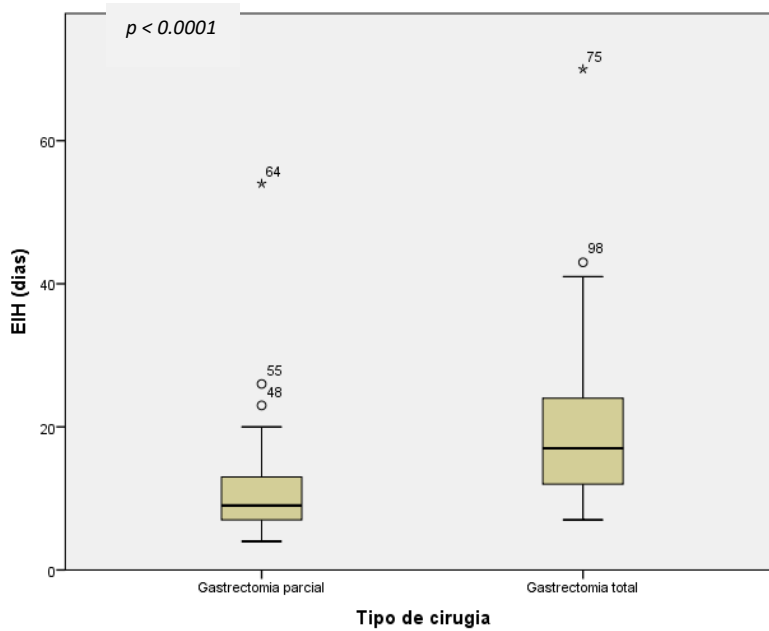


Figura 4. Diferencia en EIH entre gastrectomía parcial y total

En cuanto a la morbilidad postoperatoria documentada durante la estancia intrahospitalaria, 68 (65.5%) pacientes tuvieron un curso postoperatorio normal sin presentar complicaciones mientras que 36 (35%) si tuvieron una o más complicaciones. De acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo⁷⁸, 23 (22%) pacientes tuvieron complicaciones menores (grado I-II) y 13 (12.5%) presentaron complicaciones mayores (grado III-IV). La mortalidad postoperatoria durante la hospitalización índice fue de 2% (3 pacientes). En la **Tabla 1** se muestra la frecuencia de las complicaciones documentadas en nuestros pacientes.

Complicaciones	N (%)
Sepsis abdominal	15 (13)
Infección sitio quirúrgico	9 (8)
Gastrointestinales	6 (5)
Hemodinámicas	5 (4.5)
Respiratorias	5 (4.5)
Otras*	4 (3.5)

Tabla 1. Frecuencia de complicaciones postquirúrgicas

*Incluyeron complicaciones renales (1), hidroelectrolíticas (1), metabólicas (1) y TVP (1)

Al comparar el grupo de gastrectomía parcial con el de gastrectomía total tomando en cuenta únicamente complicaciones mayores (\geq Clavien III), 9.4% de los casos con gastrectomía parcial presento una complicación mayor comparado con 17.5% de los casos con gastrectomía total, sin embargo, no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.223$).

En la **Tabla 2** se resumen las diferencias en los resultados perioperatorio encontradas entre el grupo de gastrectomía parcial y total.

	Gastrectomía parcial	Gastrectomía total	p
Tiempo quirúrgico (min)	222 \pm 71.5	275.6 \pm 71.9	<0.0001
Sangrado (mL)	336 \pm 336	549.73 \pm 332.8	<0.0001
EIH (días)	11 \pm 7	19.6 \pm 12.4	<0.0001
Complicaciones mayores	9.4%	17.5%	0.223

Tabla 2. Resultados perioperatorios de acuerdo al tipo de cirugía realizada

Características clínico-patológicas

En cuanto al tamaño tumoral, se dividió a los pacientes en aquellos con tumores $<4\text{cm}$ y $\geq 4\text{ cm}$ correspondiendo 35 (34.5%) y 66 (65.5%) pacientes a cada grupo respectivamente. De acuerdo al tipo histológico según la clasificación de Lauren los tipos intestinal, difuso y mixto correspondieron a 41 (40%), 53 (52%) y 8 (8%) pacientes respectivamente. Al revisar el grado histológico de los tumores 10 (9.5%) fueron bien diferenciados, 19 (18%) moderadamente diferenciados y 75 (72%) poco diferenciados.

De los pacientes en los que sí se reportó, la invasión perineural (IPN) estuvo ausente en 40 (38.5%) y presente en 39 (37.5%) de los pacientes y la invasión linfovascular (ILV) fue ausente en 39 (37.5%) y presente en 44 (42%) de los casos.

Todos los tumores resecados se clasificaron de acuerdo a la clasificación TNM propuesta por la AJCC en su 7ª edición. Todos nuestros pacientes fueron M0 de acuerdo a los criterios de inclusión. En cuanto al tumor (T), 2 (1.9%) fueron Tis, 9 (8.7%) T1a, 6 (5.8%) T1b, 10 (9.5%) T2, 13 (12.5%) T3, 55 (53%) T4a y 9 (8.7%) T4b. En cuanto al estado ganglionar (N) de los pacientes 45% tuvieron ganglios negativos a metástasis y 55% tuvieron ganglios regionales metastásicos, siendo 47 (45%), 12 (11.5%), 16 (15.5%), 11(10.5%) y 18 (17.5%) fueron N0, N1, N2, N3a y N3b respectivamente.

Al clasificar a los pacientes en estadios clínicos de acuerdo a la clasificación de la AJCC previamente mencionada, 20 (19.2%), 31 (30%) y 51 (49%) correspondieron a ECI, ECII y ECIII respectivamente, no hubo pacientes EC IV en nuestra cohorte de pacientes debido a que se excluyeron todos los pacientes con enfermedad metastásica.

Al analizar el número de ganglios linfáticos cosechados en nuestras cirugías la mediana fue de 22, el promedio \pm DE fue 21.5 ± 10 ganglios linfáticos (rango 1-45) y al dividir a los pacientes en aquellos en los que se cosecho ≤ 15 ganglios y >15 ganglios el resultado fue de 33 (32%) y 71 (68%) pacientes en cada grupo respectivamente.

De acuerdo el tipo de cirugía, el número de ganglios cosechados promedio para gastrectomía parcial fue de 19 ± 9 y para gastrectomía total de 24 ± 11 ($p = 0.02$). **(Figura 6)**

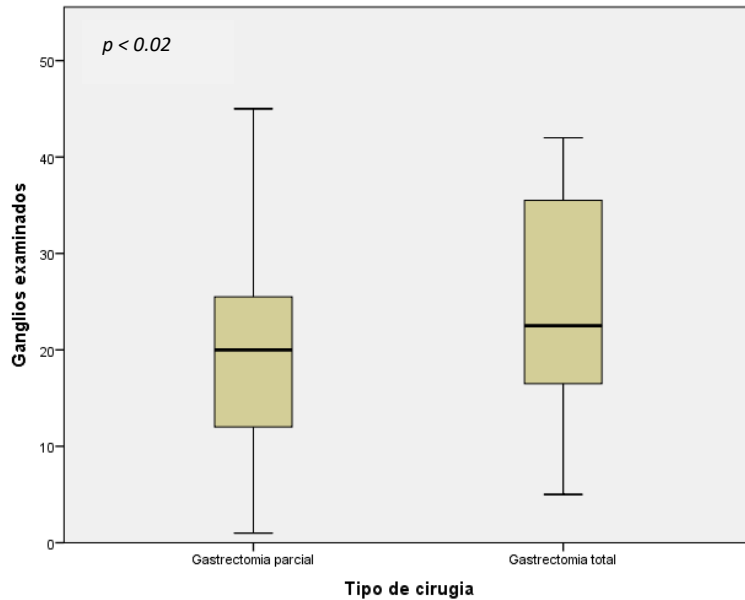


Figura 6. Numero de ganglios linfáticos examinados de acuerdo al tipo de cirugía realizada.

El índice ganglionar (LNR) que se obtuvo de dividir el número de ganglios positivos entre el número de ganglios examinados, se dividió en cuatro valores conforme a lo descrito en estudios previos: LNR 0= 0, LNR 1= 0.01-0.24 y LNR 2= ≥ 0.25 . De nuestros pacientes 48 (46%), 24 (23%) y 32 (31%) fueron LNR0, LNR1 y LNR2 respectivamente.

En la **Tabla 3** se resumen los hallazgos histopatológicos de nuestros pacientes.

Variable clínico-patológica	N (%)
Tamaño	
< 4cm	35 (34.5)
≥ 4 cm	66 (65.5)
Tipo histológico	
Intestinal	41 (39.5)
Difuso	53 (51)
Mixto	8 (8)
Grado histológico	
Bien diferenciado	10 (9.5)
Moderadamente diferenciado	19 (18)
Poco diferenciado	75 (72)

T	
Tis	2 (1.9)
T1a	9 (8.7)
T1b	6 (5.8)
T2	10 (9.5)
T3	13 (12.5)
T4a	55 (53)
T4b	9 (8.7)
N	
N0	47 (45)
N1	12 (11.5)
N2	16 (15.5)
N3a	11 (10.5)
N3b	18 (17.5)
Estadio clínico	
EC IA	15 (14.4)
EC IB	5 (4.8)
EC IIA	8 (7.7)
EC IIB	23 (22)
EC IIIA	9 (8.7)
EC IIIB	12 (11.5)
EC IIIC	30 (28.8)
IPN	
Ausente	40 (38.5)
Presente	39 (37.5)
ILV	
Ausente	39 (37.5)
Presente	44 (42)
Índice ganglionar	
LNR 0	48 (46)
LNR 1	24 (23)
LNR 2	32 (31)

Tabla 3. Hallazgos histopatológicos

Únicamente 68 (65.5%) pacientes recibieron QT adyuvante de algún tipo y 36 (34.5%) pacientes no la recibieron, mientras que solo 37 (35.5%) pacientes recibieron RT adyuvante sola o en combinación con QT y 67 (64.5%) pacientes no recibieron RT como adyuvancia.

Desenlaces a largo plazo

La mediana de seguimiento fue de 40 meses. La mediana de supervivencia global fue de 36 meses, la supervivencia global a 3 años fue de 50% (IC 0.40 – 0.59) mientras que la supervivencia global a 5 años fue de 35.6% (IC 0.25 – 0.45).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 24.5 meses. Del total de pacientes, 50 (48%) tuvo recurrencia local o a distancia de la enfermedad y 54 (52%) no la tuvo durante el periodo de seguimiento de este estudio, es importante señalar además que 48 de los 50 pacientes (96%) en quienes se documentó recurrencia de la enfermedad, fallecieron en el seguimiento posterior a la misma y solo 2 (4%) se mantenían con vida al momento del corte en el seguimiento en este estudio.

En los pacientes que presentaron recurrencia el sitio más frecuente de recurrencia fue en local (lecho quirúrgico, remanente gástrico o anastomosis) en 21 casos (42% del total de casos con recurrencia), y 10 de los 50 pacientes con recurrencia (20%) tuvo recurrencia en >1 sitio. La **Tabla 4** muestra los sitios más frecuentes de recurrencia documentada en nuestros pacientes.

Sitio	N (%)*
Local	21 (42)
Implantes peritoneales	12 (24)
Pulmón	7 (14)
Retroperitoneo	6 (12)
Hígado	5 (10)
Ovario	3 (6)
Hueso	3 (6)
SNC	2 (4)
Otro	3 (6)

Tabla 4. Sitios más frecuentes de recurrencia local y/o a distancia

*El porcentaje mostrado es el porcentaje de casos del número total de pacientes con recurrencia.

Factores pronósticos

Con todas las variables demográficas, clínicas y patológicas se realizó un análisis univariado para ver su impacto pronóstico en recurrencia y supervivencia global a 3 y 5 años.

Con respecto a la recurrencia local o a distancia, de las variables analizadas, únicamente demostraron tener un impacto pronóstico: la T, la N, el estadio clínico (EC), el índice ganglionar (LNR), la invasión linfovascular (ILV) y la invasión perineural (IPN); aunque el grupo de edad al que pertenecían los pacientes y el grado histológico no alcanzaron una significancia estadísticamente significativa, fueron factores clínicamente relevantes para pronosticar recurrencia de la enfermedad en los pacientes. La **Tabla 5** resume el análisis de todas las variables y su impacto en la recurrencia de la enfermedad.

Factor	No. Pacientes	Recurrencia (%)	95% IC	p
	104	48%	0.38 - 0.58	
Sexo				1
<i>Femenino</i>	48	48%	0.33 - 0.63	
<i>Masculino</i>	56	48%	0.35 - 0.62	
Edad (años)				0.06*
< 65	67	55%	0.43 - 0.67	
≥ 65	37	35%	0.19 - 0.51	
Antecedente familiar				0.78
<i>Si</i>	15	53%	0.25 - 0.82	
<i>No</i>	89	47%	0.37 - 0.58	
Neoadyuvancia				0.18
<i>Si</i>	17	65%	0.39 - 0.90	
<i>No</i>	87	45%	0.34 - 0.55	
Localización del tumor				0.76
<i>Tercio proximal</i>	13	54%	0.22 - 0.85	
<i>Tercio medio</i>	44	52%	0.37 - 0.68	
<i>Tercio distal</i>	39	44%	0.27 - 0.60	
<i>Pangástrico</i>	8	38%	(-)0.06 - 0.81	
Tipo de cirugía				0.26
<i>Gastrectomía parcial</i>	64	44%	0.31 - 0.56	
<i>Gastrectomía total</i>	40	55%	0.39 - 0.71	
Transfusión quirúrgica				0.36
<i>Si</i>	33	55%	0.37 - 0.72	
<i>No</i>	71	45%	0.33 - 0.57	
Tamaño				0.12
< 4 cm	35	37%	0.20 - 0.54	
≥ 4 cm	66	53%	0.41 - 0.65	
Tipo histológico				0.12
<i>Intestinal</i>	41	44%	0.28 - 0.60	
<i>Difuso</i>	53	49%	0.35 - 0.63	
<i>Mixto</i>	6	50%	0.07 - 1.07	
Grado histológico				0.06*

Bien diferenciado	10	20%	0.10 - 0.50
Mod diferenciado	19	39%	0.23 - 0.72
Mal diferenciado	75	51%	0.41 - 0.61
ILV			0.001
Ausente	39	26%	0.11 - 0.40
Presente	44	61%	0.46 - 0.76
IPN			0.001
Ausente	40	28%	0.13 - 0.42
Presente	39	64%	0.48 - 0.80
Cosecha ganglionar			0.1
≤15	33	36%	0.19 - 0.54
>15	71	54%	0.42 - 0.65
T			0.007
T1	15	13%	0.06 - 0.33
T2	10	38%	0.08 - 0.69
T3	13	40%	0.03 - 0.77
T4	64	61%	0.49 - 0.73
N			0.01
N0	48	31%	0.18 - 0.45
N1	11	55%	0.19 - 0.90
N2	16	56%	0.29 - 0.84
N3	29	70%	0.51 - 0.87
EC			0.002
EC I	20	20%	0.01 - 0.39
EC II	31	42%	0.24 - 0.60
EC III	51	65%	0.51 - 0.78
LNR			0.006
LNR 0	48	31%	0.14 - 0.64
LNR 1	25	60%	0.18 - 0.45
LNR 2	31	75%	0.47 - 0.82
QT adyuvante			0.11
Si	68	54%	0.42 - 0.67
No	36	36%	0.20 - 0.53
RT adyuvante			0.25
Si	37	41%	0.24 - 0.57
No	67	52%	0.40 - 0.65

*Sin alcanzar valor estadísticamente significativo, mostró significancia clínica

Tabla 5. Análisis univariado de los factores clínico-patológicos para determinar su impacto en la tasa de recurrencia

Se realizaron curvas de diferencias en supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier con prueba log-rank) para los factores clínico-patológicos que mostraron significancia estadística ($p < 0.05$) en el análisis univariado para recurrencia. (Figura 7)

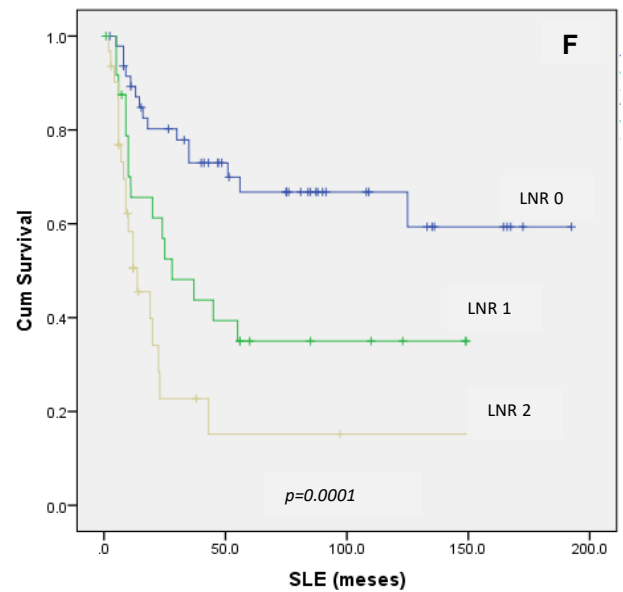
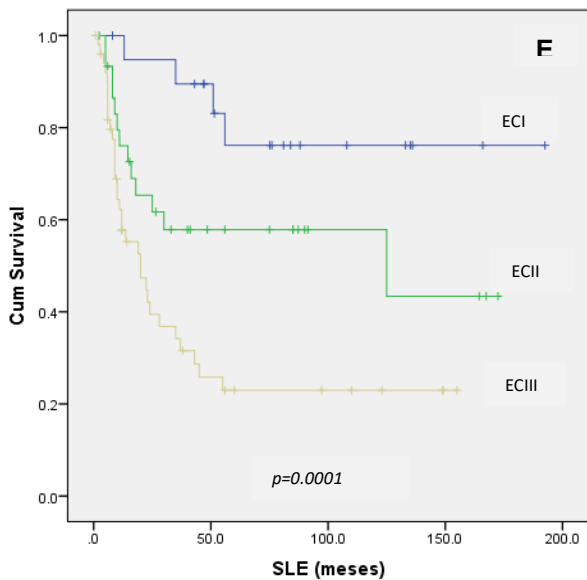
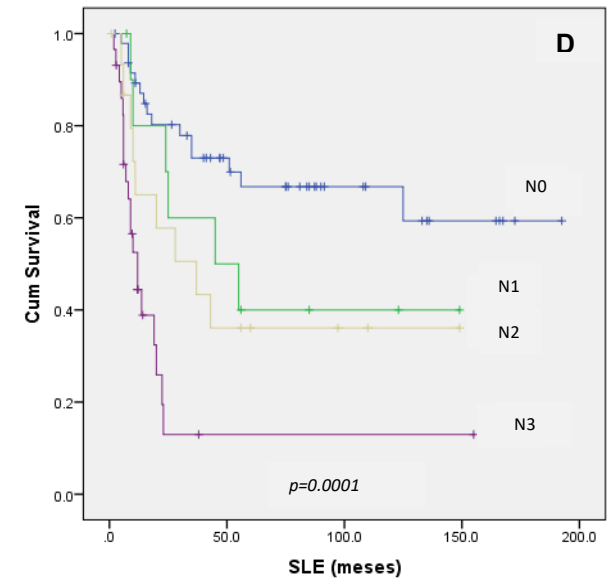
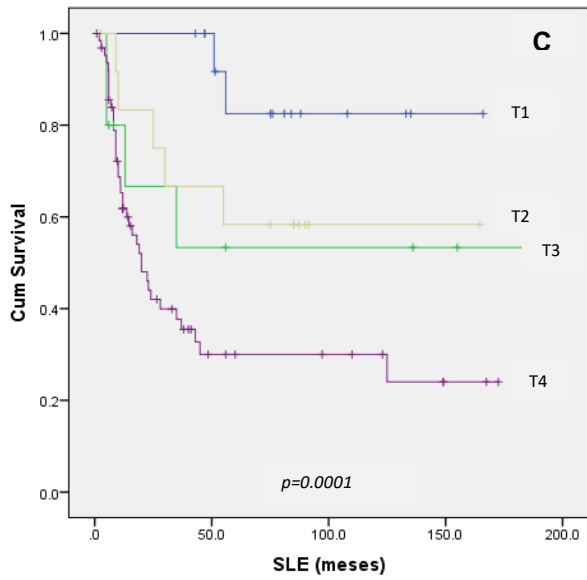
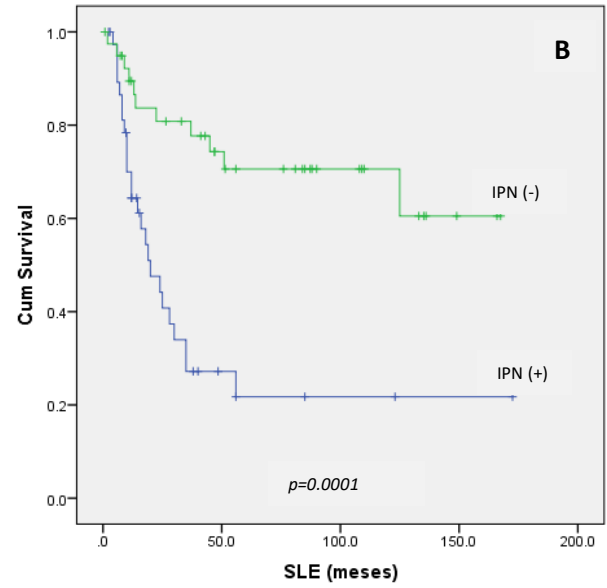
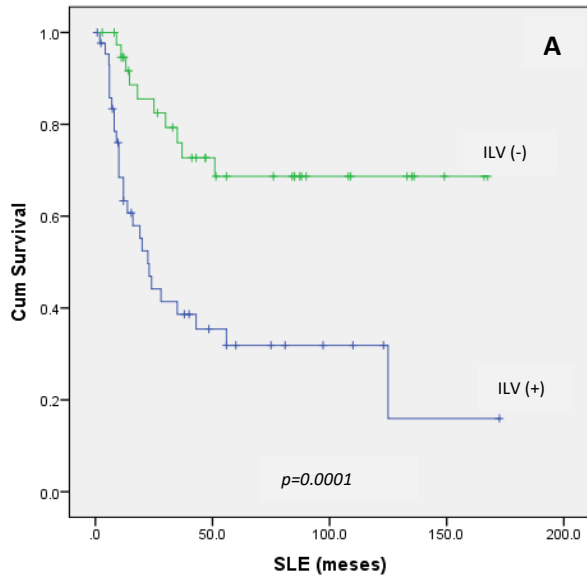


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para SLE de acuerdo a: **A)** Invasión linfovascular, **B)** Invasión perineural, **C)** Tumor (T), **D)** Estado ganglionar (N), **E)** Estadío clínico (EC) y **F)** Índice ganglionar (LNR)

En cuanto a la supervivencia global a 3 años (SG 3) y a 5 años (SG 5), igualmente se realizó un análisis univariado para determinar que variables clínico patológicas tenían un impacto pronostico en dichos desenlaces y de las variables analizadas, únicamente el grado histológico, la profundidad de invasión tumoral (T), el estado ganglionar (N), el estadio clínico (EC), el índice ganglionar (LNR) y si el paciente tuvo recurrencia local y/o a distancia tuvieron significancia estadística como factores pronósticos para SG 3 y SG 5. El tipo de cirugía (gastrectomía parcial o total) si bien no alcanzo un valor estadísticamente significativo, demostró tener un impacto clínico en la SG a 5 años. La **Tabla 6** resume el análisis univariado para SG 3 y SG 5.

Factor	No. Pacientes	SG 3 (%)	95% IC	<i>p</i>	SG 5 (%)	95% IC	<i>p</i>
	104	50	40.2 - 59.7		35.6	25.4 - 45.6	
Sexo				0.84			1
<i>Femenino</i>	48	52	0.37 - 0.66		34.8	0.20 - 0.49	
<i>Masculino</i>	56	48.2	0.34 - 0.61		36.1	0.21 - 0.50	
Edad (años)				1			0.25
< 65	67	49.2	0.36 - 0.61		30.3	0.17 - 0.42	
≥ 65	37	51.3	0.34 - 0.68		44.1	0.26 - 0.61	
Antecedente familiar				0.57			0.53
<i>Si</i>	15	40	0.11 - 0.68		46.1	0.14 - 0.77	
<i>No</i>	89	51.6	0.41 - 0.62		33.7	0.22 - 0.44	
Neoadyuvancia				0.6			0.74
<i>Si</i>	17	58.8	0.32 - 0.85		41.6	0.08 - 0.74	
<i>No</i>	87	48	0.37 - 0.59		34.6	0.23 - 0.45	
Localización del tumor				0.82			0.74
<i>Tercio proximal</i>	13	38.4	0.07 - 0.69		27.2	(-) 0.04 - 0.58	
<i>Tercio medio</i>	44	50	0.34 - 0.65		31.5	0.16 - 0.47	
<i>Tercio distal</i>	39	53.8	0.37 - 0.70		41.1	0.23 - 0.58	
<i>Pangástrico</i>	8	50	0.05 - 0.94		42.8	(-)0.06 - 0.92	
Tipo de cirugía				0.31			0.07*
<i>Gastrectomía parcial</i>	64	54.6	0.42 - 0.67		43.6	0.30 - 0.57	
<i>Gastrectomía total</i>	40	42.5	0.26 - 0.58		22.8	0.08 - 0.37	
Tamaño				0.09			0.4
< 4 cm	35	62.8	0.46 - 0.79		46.1	0.25 - 0.66	
≥ 4 cm	66	43.9	0.31 - 0.56		31.1	0.19 - 0.43	
Tipo histológico				0.68			0.19
<i>Intestinal</i>	41	56.1	0.40 - 0.71		45.9	0.29 - 0.62	
<i>Difuso</i>	53	50.9	0.37 - 0.64		31.8	0.17 - 0.46	
Grado histológico				0.04			0.016
<i>Bien diferenciado</i>	10	80	0.49 - 1.1		66.6	0.28 - 1.05	
<i>Mod. diferenciado</i>	19	57.8	0.33 - 0.82		52.9	0.26 - 0.79	
<i>Poco diferenciado</i>	75	44	0.32 - 0.55		26.5	0.15 - 0.37	
ILV				0.12			0.8
<i>Ausente</i>	39	61.5	0.45 - 0.77		37.5	0.19 - 0.55	
<i>Presente</i>	44	43.1	0.27 - 0.58		32.4	0.16 - 0.48	

IPN				0.11		0.20
<i>Ausente</i>	40	62.5	0.46 - 0.78		44.1	0.26 - 0.61
<i>Presente</i>	39	43.5	0.27 - 0.59		28.1	0.11 - 0.44
Cosecha ganglionar				0.4		0.16
<i>≤15</i>	33	57.5	0.39 - 0.75		46.6	0.27 - 0.65
<i>>15</i>	71	46.4	0.34 - 0.58		30	0.18 - 0.41
T				0.03		0.04
<i>T1a</i>	9	88.8	0.63 - 1.14		71.4	0.26 - 1.16
<i>T1b</i>	6	83.3	0.4 - 1.26		75	(-)0.04 - 1.54
<i>T2</i>	10	60	0.23 - 0.96		42.8	(-) 0.06 - 0.92
<i>T3</i>	13	53.8	0.22 - 0.85		33.3	0.02 - 0.64
<i>T4a</i>	55	40	0.26 - 0.53		32	0.18 - 0.45
<i>T4b</i>	9	33.3	0.05 - 0.71		14.2	0.004 - 0.28
N				0.01		0.03
<i>N0</i>	48	66.6	0.52 - 0.8		48.5	0.32 - 0.65
<i>N1</i>	11	45.4	0.1 - 0.8		40	0.03 - 0.76
<i>N2</i>	16	43.7	0.16 - 0.71		28.5	0.01 - 0.55
<i>N3</i>	29	27.5	0.1 - 0.44		18.5	0.02 - 0.34
EC				0.002		0.008
<i>EC I</i>	20	85	0.67 - 1.02		71.4	0.44 - 0.98
<i>EC II</i>	31	45	0.26 - 0.63		28.5	0.1 - 0.46
<i>EC III</i>	51	39.2	0.25 - 0.53		18.2	0.14 - 0.41
LNR				0.006		0.04
<i>LNR 0</i>	48	66.6	0.52 - 0.80		48.7	0.32 - 0.65
<i>LNR 1</i>	25	40	0.19 - 0.60		32	0.10 - 0.52
<i>LNR 2</i>	31	32.2	0.14 - 0.49		20.6	0.05 - 0.36
QT adyuvante				0.53		0.36
<i>Si</i>	68	47	0.34 - 0.59		32.2	0.19 - 0.44
<i>No</i>	36	55.5	0.38 - 0.72		41.9	0.23 - 0.6
RT adyuvante				1		0.65
<i>Si</i>	37	51.3	0.34 - 0.68		38.8	0.22 - 0.55
<i>No</i>	67	49.2	0.36 - 0.61		33.3	0.20 - 0.46
Recurrencia				0.03		0.02
<i>Si</i>	50	38	0.24 - 0.51		24	0.11 - 0.36
<i>No</i>	54	61	0.47 - 0.74		47.7	0.32 - 0.63

*Sin alcanzar valor estadísticamente significativo, mostró significancia clínica

Tabla 6. Análisis univariado de los factores clínico-patológicos para determinar su impacto en la supervivencia global a 3 y 5 años.

De igual forma se realizaron curvas de diferencias en supervivencia global (Kaplan-Meier con prueba log-rank) para los factores clínico-patológicos que mostraron significancia estadística ($p < 0.05$) en el análisis univariado de SG a 3 y 5 años. **(Figura 8)**

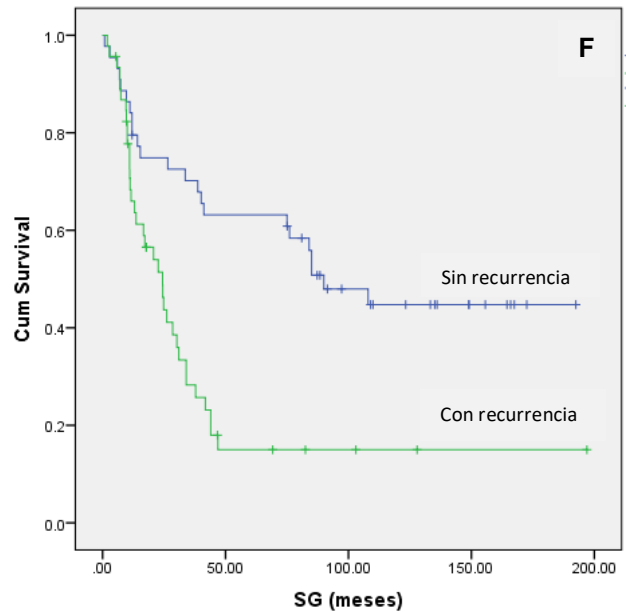
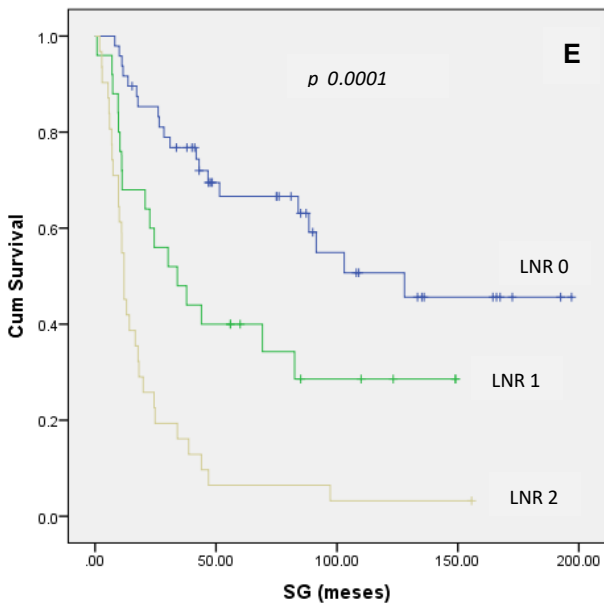
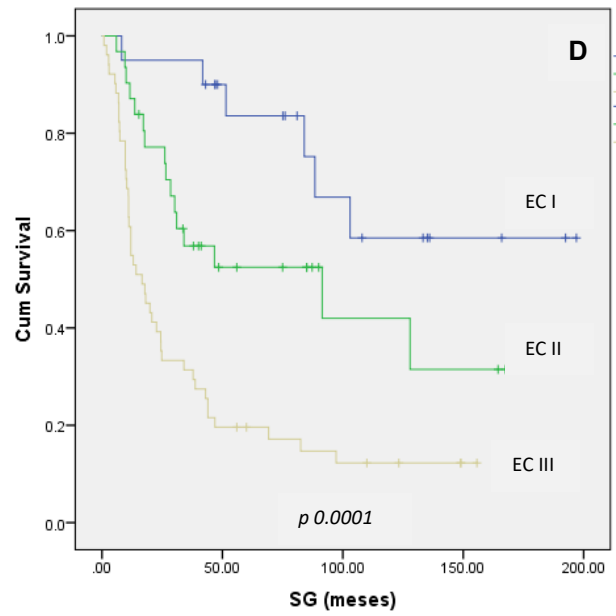
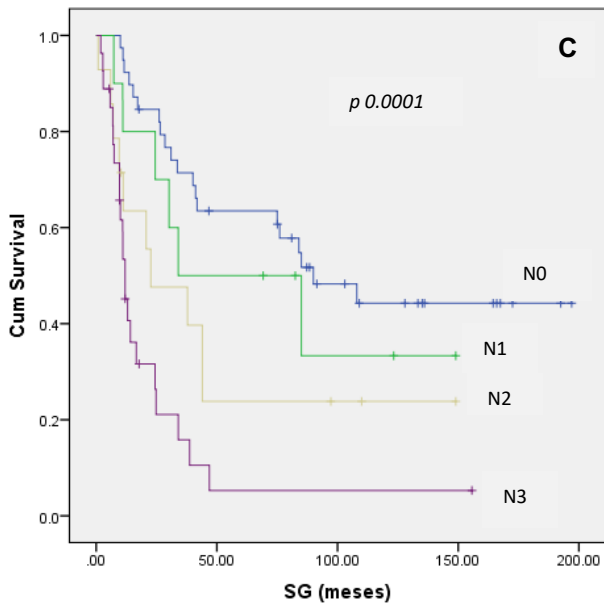
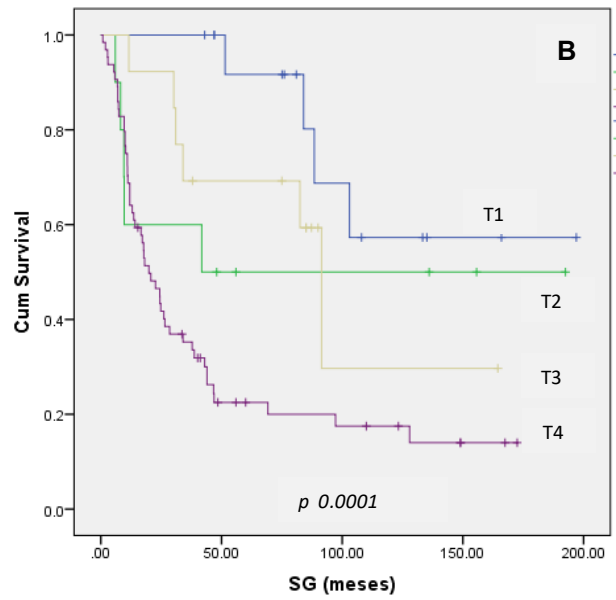
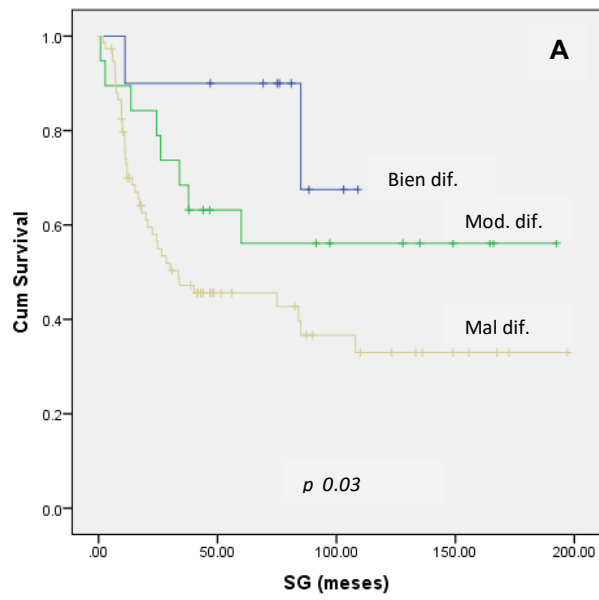


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para SG de acuerdo a: **A)** Grado histológico, **B)** Tumor (T), **C)** Estado ganglionar (N), **D)** Estadio clínico (EC), **E)** Índice ganglionar (LNR) y **F)** Recurrencia

Para determinar el valor como factores pronósticos tanto del LNR como de N, se elaboraron curvas ROC (receiver operator characteristic) y áreas bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) con IC de 95% tanto para SLE como para SG y se compararon las curvas de ambos factores pronósticos para ambos desenlaces para determinar su rendimiento.

El AUC del LNR como factor pronóstico para SLE fue de 0.689 (95% CI, 0.586 – 0.792; p 0.001), mientras que la AUC de N como factor pronóstico para SLE fue de 0.663 (95% CI, 0.557 – 0.769; p 0.004). **(Figura 9)**

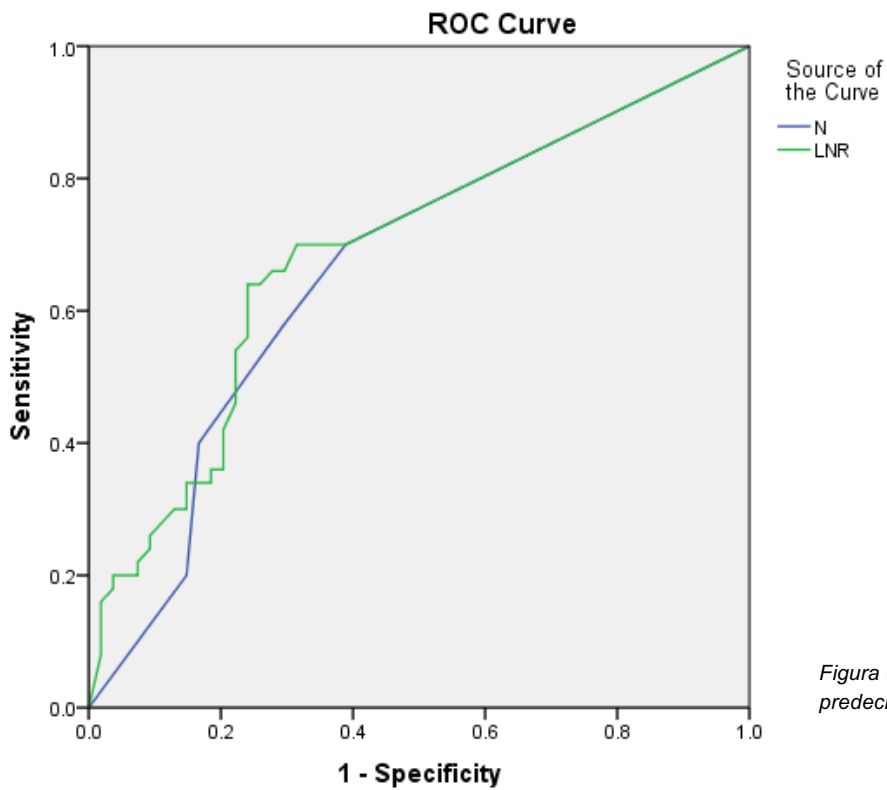


Figura 9. Curvas ROC de LNR y N para predecir SLE.

El AUC del LNR como factor pronóstico para SG fue de 0.791 (95% CI, 0.706 – 0.877; p < 0.001), mientras que la AUC de N como factor pronóstico para SG fue de 0.772 (95% CI, 0.682 – 0.862; p < 0.001). **(Figura 10)**

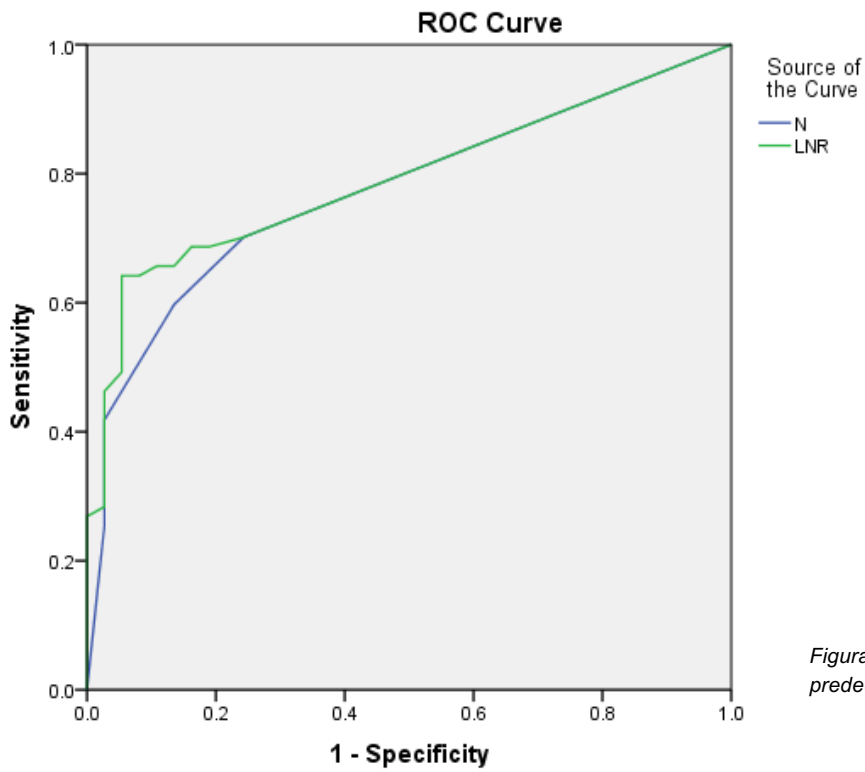


Figura 10. Curvas ROC de LNR y N para predecir SG.

Las AUC para LNR y N tanto para SLE como para SG no fueron significativamente diferentes (p 0.825), sin embargo, con estos resultados se demuestra la no inferioridad de precisión del LNR comparado con N para predecir resultados oncológicos a largo plazo, por lo que el LNR es un buen factor pronóstico como también lo es la N.

10. DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Mientras que la resección quirúrgica ofrece la mejor oportunidad de curación, la recurrencia es común, y por lo tanto la curación a largo plazo es difícil de alcanzar. Las tasas de recurrencia reportadas varían del 5-90% dependiendo de la etapa de la enfermedad y los patrones de recurrencia pueden ser variables⁷⁹⁻⁸², por lo que es muy importante, por medio de factores pronósticos, identificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se pudieran beneficiar en mayor medida de terapias adyuvantes.

Por lo anterior, un estadiaje adecuado y uniforme es un componente esencial para determinar el pronóstico, planear el tratamiento y comparar resultados en el manejo moderno del cáncer, siendo actualmente el sistema TNM propuesto por la UICC/AJCC³³ el estándar de estadiaje en cáncer gástrico; a pesar de que la nueva clasificación de la N en dicho sistema ha mostrado ser un factor pronóstico independiente de supervivencia, el número mínimo de ganglios linfáticos requerido para un adecuado estadiaje es 15. Cuando <15 ganglios linfáticos son resecaos, el sistema TNM ha mostrado no ser un factor confiable para predecir supervivencia como lo mostró el estudio en 2196 pacientes del Memorial Sloan Kattering Cancer Center⁸³. El número ideal de ganglios linfáticos a reseca para prevenir la migración de estadio es controversial, mientras que la mayoría de estudios se enfocan en disecciones ganglionares por debajo de lo adecuado, en las disecciones ganglionares muy extensas también se ha reportado este efecto^{84,85}. Por esta razón, recientemente varios estudios han investigado el valor del LNR sin importar el número de ganglios linfáticos disecados y algunos estudios han señalado una mejor representación de la supervivencia por el LNR comparado con el TNM^{85,86}.

Este estudio demuestra que el LNR predice de forma precisa la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer gástrico, con una mayor recurrencia a medida que el LNR se incrementa: 31, 60 y 75% en pacientes con LNR 0, LNR 1 y LNR 2 respectivamente ($p 0.006$); y una menor supervivencia global a 5 años también conforme el LNR incrementa: 49, 32 y 21% para LNR 0, LNR 1 y LNR 2 respectivamente ($p 0.04$), dicha correlación significativa de peor supervivencia a mayor LNR es consistente con lo reportado anteriormente por otros estudios^{72,87-89}. El papel pronóstico del LNR permitiría estimar los resultados oncológicos aun en pacientes con disecciones ganglionares limitadas (<15 ganglios), lo cual es de particular beneficio en pacientes sometidos a disecciones D1 lo cual ocurre en muchos centros occidentales.

Un estudio Komatsu en 1069 pacientes determino que el mejor valor de corte de LNR para determinar el pronóstico y evitar la migración de estadio en los pacientes fue 0.2, con un SG a 5 años de 31.5% en pacientes con LNR >0.2⁹⁰. En nuestro estudio a pesar de no haber determinado un valor de corte a partir del cual se pudiera discernir un valor pronóstico de LNR si se observó una peor supervivencia global a 5

años en pacientes con LNR2 (≥ 0.25) siendo de 20% en comparación con pacientes con LNR 0 (0) y LNR1 (0.01-0.24) siendo en estos grupos de 49% y 32% respectivamente.

En el estudio realizado por Kano et al.⁹¹ que incluyó 838 pacientes, en el cual se utilizaron los mismos niveles de corte para valores de LNR que en nuestro estudio, el LNR fue un predictor significativo de pobre supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global y en un análisis por subgrupos diferencias significativas se observaron aun en pacientes en la misma EC en términos de SLR y SG dependiendo del LNR, concluyendo que el LNR es un predictor de pronóstico aun dentro de pacientes en la misma EC. Además, en este estudio se encontró que los tumores indiferenciados, con invasión serosa (T4), con ILV y el LNR fueron predictores significativo de SLR y SG.

En un estudio realizado por Bando et al., en el análisis multivariado el LNR permaneció como el único factor pronóstico independiente cuando el número y el sitio de ganglios linfáticos metastásicos fueron considerados en el análisis⁷¹. De forma similar Kunisaki et al. reportaron que el LNR influyo de forma independiente los resultados oncológicos de 758 pacientes tratados con intento curativo⁹². En el estudio por Kutlu et al. se demostró el valor pronóstico del LNR por encima de la N del TNM para determinar la supervivencia global en pacientes con disecciones ganglionares limitadas (<15 ganglios resecados) en una serie de 9357 pacientes occidentales⁹³. En el estudio por Zhang et al., en los pacientes en los que se cosecharon ≥ 15 ganglios linfáticos tanto pN como LNR fueron factores pronósticos independientes, mientras que en el grupo con <15 ganglios linfáticos cosechados el LNR, pero no pN fue un factor pronóstico independiente, demostrando que el LNR como factor pronóstico no se ve influenciado por el número de ganglios linfáticos cosechados⁵⁵.

En el presente estudio, al comparar a los pacientes con ≤ 15 ganglios cosechados con los pacientes con >15 ganglios cosechados, no se observó diferencia estadísticamente significativa en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, sin embargo, en otros estudios al compararse ambos grupos las diferencias de supervivencia fueron significativas al tomar en cuenta el pN del sistema AJCC, no así cuando se consideró el LNR^{73,94-97}, lo que indica que cuando un número insuficiente de ganglios es examinado el poder pronóstico del sistema TNM de AJCC puede verse afectado, siendo el LNR una herramienta pronóstica útil para evitar este subestadiaje cuando un número menor de ganglios son resecados.

En este estudio la mediana de ganglios linfáticos resecados en nuestra población fue de 22, el cual es superior a la reportada por la base de datos estadounidense SEER cuya mediana es de 14, así como también el porcentaje de pacientes con > 15 ganglios resecados fue superior en nuestra cohorte comparado con lo reportado por el SEER 68% vs 15%⁹³, lo que habla de los resultados quirúrgicos tan heterogéneos que puede haber al analizar una base de datos nacional occidental que incluye centros de bajo y alto volumen como es el SEER en comparación a cuando se analizan los datos de un único centro

de alto volumen con estándares quirúrgicos homogéneos como es el nuestro, sin embargo sin alcanzar la mediana de ganglios linfáticos resecados reportados por la mayoría de los estudios asiático de ~ 40 ^{70,91}.

Además, evaluamos la precisión tanto de LNR y de pN para predecir SLE y SG utilizando curvas ROC y concluimos que el valor predictivo de LNR no es inferior e incluso se encuentra ligeramente por encima del valor predictivo de pN, aunque esta diferencia no es significativa, mismo hallazgo reportado con la misma prueba por otros autores, principalmente en series asiáticas y europeas^{72,91,98,99}.

En el estudio realizado por Kim et al¹⁰⁰ en el que se estudió el papel del LNR para seleccionar a pacientes para tratamiento adyuvante se observó que el beneficio de la QT/RT adyuvante en la supervivencia global fue mayor entre los pacientes con LNR > 0.25, sin ofrecer un beneficio en los pacientes con LNR < 0.25, por lo que además de su papel pronóstico, este parámetro podría ser útil para seleccionar de una mejor forma a los pacientes que se beneficiarían realmente de tratamiento adyuvante, evitando la toxicidad innecesaria en los pacientes en los que su beneficio es marginal o inexistente.

Además, el LNR puede ser considerado también como una medida de calidad terapéutica ya que no solo refleja el número total de ganglios metastásicos sino también la extensión de la linfadenectomía, ya que en casos con un LNR bajo en pacientes con un número elevado de ganglios metastásicos, este LNR bajo es el reflejo de la minuciosidad en la extensión de la linfadenectomía que puede compensar lo avanzado de la enfermedad y mejorar el resultado oncológico¹⁰¹.

Este estudio es relevante dado que identifica los factores pronósticos para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con adenocarcinoma gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo y además es el primer estudio en población latinoamericana que confirma el papel pronóstico que tiene el índice ganglionar supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, confirmando lo ya demostrado en estudios realizados en poblaciones caucásicas y asiáticas.

La limitaciones de este estudio son el largo periodo de análisis en el cual indudablemente hubo cambio en la calidad de cirugías realizadas, la naturaleza retrospectiva y uni-institucional del mismo lo que puede reflejarse en variaciones en la supervivencia y los posibles efectos confusores de otros tratamientos como quimioterapia o radioterapia en el escenario neoadyuvante y adyuvante no deben perderse de vista, además la clasificación de LNR aplicada en este estudio no fue validada en otra población distinta a la de nuestro centro.

El LNR puede entonces contribuir a la estratificación del pronóstico en los pacientes y podría ser un mejor sistema común de estadiaje ganglionar entre Oriente y Occidente. Varios puntos de corte y sistemas de clasificación de LNR han sido propuestos: 0.1, 0.2⁹²; 0.1, 0.25⁷¹; 0.1, 0.4¹⁰²; 0.2, 0.5^{91,93,103,104}; 0.2, 0.6¹⁰⁵; 0.3, 0.6⁷⁰; y 0.4, 0.8¹⁰⁶; por lo que aún está por definirse los puntos de corte óptimos de LNR para

popularizar su uso, sin embargo, múltiples temas deben de abordarse antes de que el LNR pueda aplicarse como un sistema de estadiaje ganglionar clínicamente útil en pacientes con cáncer gástrico en la práctica rutinaria. Se requiere de un estudio multi-institucional prospectivo observacional utilizando cohortes de Oriente y Occidente para validar la significancia del LNR y homogeneizar su aplicación.

11. CONCLUSIONES

El LNR puede ser un marcador pronóstico sofisticado que refleja la calidad de la cirugía, así como la biología del cáncer gástrico.

En nuestra población el LNR es un factor pronóstico para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes que son sometidos a resección radical por cáncer gástrico, independientemente del número de ganglios linfáticos resecados.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia pueden ser identificados utilizando el LNR y esto puede auxiliar en la planeación óptima de manejo adyuvante, así como en el desarrollo de estrategias personalizadas de tratamiento.

El LNR no es inferior a la N como factor pronóstico para determinar desenlaces oncológicos a largo plazo y la precisión predictiva de ambos es comparable.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2012 v1.0. *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide: IARC Cancer Base No. 11. [database online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.*
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
3. Lee J, Demissie K, Lu SE, et al. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control.* 2007;14:78-85.
4. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010;47:436-444.
5. Dixon M, Seevaratnam R, Wirtzfeld D, et al. A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:533-541.
6. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2008;123:444-449.
7. Wink AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risk of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1363-1372.
8. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:751-756.
9. van Lier MGF, Weterman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 2001;60:141-147.
10. Galiatstatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:385-398.
11. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2016;388:2654-2664.
12. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
13. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218(5):583.
14. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32.
15. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore).* 1979;58(5):377.
16. Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:513-529.
17. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:2107-2116.
18. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology.* 2009;253(2):407.
19. Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology.* 2010;255(3):805.

20. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol.* 2000;10(12):1877.
21. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1551.
22. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumors of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion.* 2002;66(4):230.
23. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerized tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol.* 2002;41(2):161.
24. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging.* 2005;30(5):518.
25. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
26. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc.* 2000;14(10):951.
27. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut.* 2002;50(5):599.
28. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006;191:134-138.
29. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol.* 2014;110:291-297.
30. NCCN guidelines. Gastric cancer. Version 5. 2017.
31. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet.* 2003;362(9390):305-315.
32. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005;241(1):27-39.
33. Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
34. Kong L, Yang N, Zhao G, et al. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Onco Targets and Therapy.* 2016;9:6795-6800.
35. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014(ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
36. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.
37. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer: are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol.* 2007;95:118-122.

38. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1820-1827.
39. Brar S, Law C, McLeod R, et al. Defining surgical quality in gastric cancer: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Am Coll Surg* 2013;217:347-356.
40. Coburn NG, Lourenco LG, Rossi SE, et al. Management of gastric cancer in Ontario. *J Surg Oncol* 2010;102:54-63.
41. Mocellin S, McCulloch P, Kazi P, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
42. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107:259-264.
43. Fuji 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;2:151-7.
44. Kinoshita T, Murayama K, Sasako M, et al. Treatment results of gastric cancer patients: Japanese experience. *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer; 1993. P.319-330.
45. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*. 1987;11:418-425..
46. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453-462.
47. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:309-315.
48. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
49. Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FC et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *Eur J Surg Oncol* 2015;41:779-786.
50. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999;79:1522-1530.
51. Hartgrink HH, van de velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2069-2077.
52. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-449.
53. Degiuli M, Sasako m, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101:23-31.
54. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, et al. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011;253:900-911.
55. Zhang B, Yuan J, Cui ZS, et al. Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer. *Am J Surg*. 2014;207:555-565.

56. An J, Baik Y, Choi M, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007;246:749-53.
57. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;191:1357-1362.
58. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
59. Van Cutsem E, Dicato M, Geva R et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 5):v1-9.
60. Lutz M, Zalcborg J, Ducreux M, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International expert consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer-differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:2941-2953.
61. Cunningham D, William HA, Sally PS, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med* 2006;355:11-20.
62. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001;345:725-30.
63. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.
64. Manfe AZ, Segalina P, Maffei FA, et al. Prognostic factors in gastric cancer: our experience and review of the literature. *Minerva Chir* 2000;55:299-305.
65. Yokota t, Kunii Y, Teshima S, et al. Significant prognostic factors in early gastric cancer. *Int Surg* 2000;85:286-290.
66. Deng JY, Liang H, Sun D, et al. The appropriate cutoffs of positive lymph nodes to evaluate the prognosis of gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2008;98:343-348.
67. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel j, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-592.
68. Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, et al. The National Cancer Database report on gastric carcinoma. *Cancer* 1997;15:2333-2341.
69. Wang J, Ping D, Chandrajit P, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC System for Gastric cancer. Analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Ann Surg* 2012;255:478-485.
70. Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1868-1874.
71. Bando E, Yonemura y, Tanihuchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-784.

72. Lee SR, Kim HO, Son BH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2012;36:1096-1101.
73. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy. Results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007;245:543-552.
74. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-1085.
75. Deng J, Liang H, Wang D, et al. Enhancement of the prediction of postoperative survival in gastric cancer by combining the negative lymph node count with ratio between positive and examined lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1043-1051.
76. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
77. Yamashita K, Hosoda K, Ema A, et al. Lymph node ratio as a novel prognostic factor in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1253-1260.
78. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
79. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
80. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2014;219:664-675.
81. Marrelli D, De Stefano A, de Manzoni G, et al. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2005;241:247-255.
82. Gunderson LL. Gastric cancer—patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:150-61.
83. Dikken JL, van de Velde CJ, Gonen M, et al. The new American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer staging system for adenocarcinoma of the stomach: increased complexity without clear improvement in predictive accuracy. *Ann Surg Oncol* 2012;19(8):2443-2451.
84. Kong SH, Lee HJ, Ahn SH, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Ann Surg* 2012;255:50-58.
85. Lee YC, Yang PJ, Zhong Y, et al. Lymph node ratio-based staging system outperforms the seventh AJCC system for gastric cancer: validation analysis with national Taiwan university hospital cancer registry. *Am J Clin Oncol* 2014.
86. Alatenbaolide D, Lin Y, Li H, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol* 2013;36:325-330.

87. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T et al. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:132–135
88. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U et al. Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2007;96:95–101
89. Liu C, Lu P, Lu Y et al. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7:200
90. Komatsu S, Ichikawa D, Nishimura M, et al. Evaluation of prognostic value and stage migration effect using positive lymph node ratio in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:203-209
91. Kano K, Yamada T, Yamamoto K, et al. Association between lymph node ratio and survival in patients with pathological stage II/III gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:4235-4247.
92. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2005; 25:1369–75
93. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western cancer gastric patients. *Surg Oncol* 2015;24:84-88.
94. Zhou Y, Zhang J, Cao S, et al. The evaluation of metastatic lymph node ratio staging system in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013;16:309-317.
95. Maduekwe UN, Lauwers GY, Fernández-Del-Castillo C, et al. New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1267–77.
96. Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of n-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number of level of lymph node retrieved: results of a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009;20:897-905.
97. Wang W, Xu DZ, Li YF, et al. Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection— results of a single institution study of 1343 Chinese patients. *Ann Oncol*. 2011;22:2049–56.
98. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, et al. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:5123-5130
99. Espín F, Bianchi A, Llorca S, et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:497-502
100. Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, et al. Impact of lymph node ratio in selecting patients with resected gastric cancer for adjuvant therapy. *Surgery* 2017;162:285-294.
101. Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, et al. Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* 2014;17:67-75.
102. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, et al. Gastric Cancer Study Group. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96:910–918.
103. Wong J, Rahman S, Saeed N, et al. Prognostic impact of lymph node retrieval and ratio in gastric cancer: A U.S. single center experience. *J Gastrointest Surg* 2013;17:2059–2066.

104. Wu XJ, Miao RL, Li ZY, et al. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:927–933.
105. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification? tumor node metastasis. *J Surg Oncol* 1998;69:15–20.
106. Rodríguez-Santiago JM, Muñoz E, Martí M, et al. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:59–66.