

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA Y CIRUGIA

**UTILIDAD DE LOS SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN
RATIO GANGLIONAR Y LODDS PARA DISCRIMINAR
EL PRONÓSTICO EN ADENOCARCINOMAS
GÁSTRICOS CON NÚMERO INSUFICIENTE DE
GANGLIOS LINFÁTICOS ESTUDIADOS**

TESIS DOCTORAL

Alicia Calero Amaro

2014

Directores:

Prof. D. Francisco Javier Lacueva Gómez

Prof. D. Rafael Calpena Rico

Dr. D. Javier Escrig Sos

Esta tesis está dedicada con toda mi gratitud, a todas las personas que me han ayudado en mi carrera profesional y a todas aquellas que me han apoyado y escuchado en algún momento del desarrollo de este trabajo.

Mi más sincera gratitud a los miembros del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche, el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y el Hospital General Universitario de Castellón que han colaborado en la recogida de datos, sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

Al Prof. Javier Lacueva, por confiar en mí para este y otros proyectos, por la dirección de esta Tesis, a la cual ha dedicado mucho tiempo y mucho trabajo, por sus concienzudas correcciones y su intensa búsqueda de la perfección. Muchas gracias.

Al Dr. Javier Escrig, por tener siempre tiempo para resolver dudas, por darme ánimo en cada e-mail y por abrirme los ojos con la temida estadística.

Al Prof. Rafael Calpena, por su interés científico y docente, y por haberme permitido venir a trabajar a esta tierra, donde ahora soy feliz.

A mis padres, por darme todo en esta vida sin esperar nada a cambio, por apoyarme en todas las decisiones que he tomado en la vida, a pesar no haber sido la hija tranquila y sosegada que esperaban. Gracias por creer en mí y apoyarme siempre, y por enseñarme a luchar por lo que quiero y que con trabajo y perseverancia, todo se puede conseguir.

A mi hermana, por su apoyo y amistad a pesar de ser tan diferentes. Las dificultades nos han demostrado que con la familia no puede nada ni nadie, ahí está Inés para demostrarlo.

A Raquelita por no olvidarse de mí ni un solo día, se podría decir que estoy viva gracias a ti. Espero que podemos seguir conociendo mundo juntas. Siempre me tendrás a tu lado.

A Fede que ha sabido sufrir con comprensión y paciencia la dedicación y falta de tiempo que ha requerido este trabajo. Gracias por aguantarme y hacerme sonreír cada día, sin ti nada sería igual.



Indice



I.INTRODUCCIÓN	1
1. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER GÁSTRICO	3
1.1. Variaciones Geográficas	5
1.2. Estudios de migración	6
2. FACTORES DE RIESGO	7
2.1. Factores de riesgo ambientales	7
2.2. Lesiones precursoras de cáncer gástrico	10
3. HISTOPATOLOGIA DEL CANCER GÁSTRICO	13
3.1. Morfología	13
3.2. Clasificación microscópica	14
4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	16
4.1. Estadificación y evaluación preoperatoria	17
4.1.1. Sistemas de estadificación	18
4.1.1.1. Clasificación TNM	19
4.1.1.2. Teorema de Bayes	23
4.1.1.3. Ratio de ganglios linfáticos (LNR)	24
4.1.1.4. Logaritmo del ODDS de GLs (LODDS)	24
5. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA GÁSTRICO	25
5.1. Tratamiento quirúrgico	25
5.1.1. Criterios de irresecabilidad	26

5.1.2. Resección endoscópica	27
5.1.3. Linfadenectomía	27
5.1.4. Esplenectomía	33
5.2. Quimioterapia	34
5.3. Radioterapia	36
6. ANALISIS CITOLÓGICO DEL LIQUIDO DE LAVADO PERITONEAL	37
7. RECIDIVA DEL CANCER GÁSTRICO	39
7.1. Diagnóstico de la recidiva	40
7.2. Factores pronósticos	43
7.2.1. Factores relacionados con el paciente	45
7.2.2. Factores relacionados con el tratamiento	46
7.2.3. Factores relacionados con el tumor	47
7.3. Tratamiento de la recidiva del carcinoma gástrico	49
II. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	51
1. Justificación del estudio	53
2. Hipótesis del estudio	53
3. Objetivos del estudio	54
3.1. Objetivo principal	54
3.2. Objetivos específicos	54

III. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. PACIENTES	59
1.1. Criterios de inclusión	59
1.2. Criterios de exclusión	60
2. MÉTODO	60
2.1. Evaluación preoperatoria	61
2.2. Técnica quirúrgica	61
2.2.1. Linfadenectomía	62
2.3. Tratamiento adyuvante	62
2.4. Estudio histopatológico	62
2.5. Estadificación	64
2.6. Establecimiento de los grupos de riesgo	65
2.6.1. Modelo Bayesiano	66
2.6.2. Ratio de ganglios linfáticos (LNR)	67
2.6.3. Logaritmo de ganglios linfáticos (LODDS)	68
2.7. Seguimiento postoperatorio	69
2.8. Análisis estadístico	70
IV. RESULTADOS	73
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	75

1.1. Sexo y edad	75
1.2. Localización del tumor, tipo histológico y grado de diferenciación	76
1.3. Tipo histológico	76
1.4. Grado de diferenciación tumoral	77
1.5. Estadio tumoral	77
2. TIPO DE CIRUGÍA Y DE LINFADENECTOMÍA	80
3. MORTALIDAD POSTOPERATORIA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE	83
4. ANÁLISIS DE LOS TUMORES pN0	84
4.1. Identificación de grupos de riesgo en los adenocarcinomas pN0	84
4.2. Análisis de la supervivencia de los distintos grupos de riesgo de los adenocarcinomas pN0 respecto de los pN1	89
4.3. Análisis de la supervivencia para tumores con más o menos de 10 GLs analizados	92
5. ANÁLISIS DE TODA LA SERIE. ADENOCARCINOMAS pN0 Y pN POSITIVOS	94
5.1. Estadificación según el pN (UICC TNM 7 ^o edición)	94
5.2. Estadificación según ratio de GLs	96
5.3. Estadificación según el logaritmo de ganglios linfáticos. LODDS	99
5.4. Correspondencia entre la clasificación pN el sistema de estadificación LNR y el sistema de estadificación LODDS	102
5.5. Análisis univariante	107
5.6. Análisis multivariante	108
5.7. Supervivencia específica de los distintos estadios de la clasificación TNM (pN)	110
5.8. Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LNR	117

5.9. Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LOODS	124
5.10. Análisis de la supervivencia de los adenocarcinomas con más o menos de 16 GLs analizados	130
5.10.1. Adenocarcinomas con menos de 16 GLs. Comparativa entre los 3 sistemas de estadificación	131
5.10.1.1. Clasificación TNM 7ª edición (pN)	131
5.10.1.2. Sistema de estadificación mediante LNR	132
5.10.1.3. Sistema de estadificación mediante LODDS	134
5.10.2. Adenocarcinomas con más de 16 GLs. Comparativa entre los 3 sistemas de estadificación	137
5.10.2.1. Clasificación TNM 7ª edición (pN)	137
5.10.2.2. Sistema de estadificación mediante LNR	139
5.10.2.3. Sistema de estadificación mediante LODDS	140
5.11. Recidiva	143
V. DISCUSIÓN	151
1. Sobre la prevalencia de las variables epidemiológicas e histopatológicas	153
2. Sobre el tipo de linfadenectomía y número de GLs analizados	157
2.1. Sobre la repercusión del número de ganglios analizados en el pronóstico en el cáncer gástrico	160
3. Sobre la predicción y discriminación de los sistemas de estadificación utilizados	167

3.1. En los adenocarcinomas pN0	167
3.2. En todos los adenocarcinomas independientemente de su estadio ganglionar	169
4. Sobre los factores pronósticos independientes	177
5. Repercusión en la práctica clínica	178
6. Limitaciones del estudio	179
VI. CONCLUSIONES	181
VII. BIBLIOGRAFÍA	185
VIII. ANEXO	225



INDICE DE TABLAS

• Tabla 1: Factores de riesgo de cáncer gástrico.	12
• Tabla 2: Estadios según la clasificación TNM 7ª edición	21
• Tabla 3: Factores pronósticos de la recidiva en el cáncer gástrico.	44
• Tabla 4: Datos histopatológicos extraídos de las piezas de cáncer gástrico	63
• Tabla 5: Características clínicas e histopatológicas de la serie en los 3 hospitales	79
• Tabla 6: Datos clínicos y patológicos globales relativos al estadio pN.	82
• Tabla 7: Relación entre edad y tipo de linfadenectomía o número de GLs disecados	83
• Tabla 8: Modelo de Bayes. Número GLs obtenidos y probabilidad de error de migración a pN1.	87
• Tabla 9. Grupos de riesgo pN0 por el teorema de Bayes. Análisis Univariante	88
• Tabla 10: Características clínico-patológicas para clasificación pN (UICC TNM 7ª ed)	95
• Tabla 11: Grupos de riesgo LNR. Características clínico-patológicas	98
• Tabla 12: Grupos de riesgo LODDS. Características clínico-patológicas	101
• Tabla 13: Correspondencia entre estadios pN y categorías del LNR y LODDS	107
• Tabla 14. Análisis univariante y multivariante	109
• Tabla 15: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes	

clasificados como pN0	111
• Tabla 16: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN1	112
• Tabla 17: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN2	113
• Tabla 18: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN3	114
• Tabla 19: Medias y medianas de supervivencia según el estadio pN	115
• Tabla 20: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNRO	118
• Tabla 21: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR1	119
• Tabla 22: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR2	120
• Tabla 23: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR3	121
• Tabla 24: Medias y medianas de tiempo de supervivencia para las categorías LNR	122
• Tabla 25: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LODDS 1	125
• Tabla 26: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LODDS2	126
• Tabla 27: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes	

clasificados como LODDS3	127
• Tabla 28: Supervivencia mes a mes de los pacientes clasificados como LOODS 4	128
• Tabla 29: Medias y medianas de supervivencia de las categorías LODDS	129
• Tabla 30: Sumario de los estadios pN con menos de 16 GLs	131
• Tabla 31: Sumario de las categorías LNR con menos de 16 GLs	133
• Tabla 32: Sumario de las categorías de LODDS con menos de 16 GLs	135
• Tabla 33: Sumario de los estadios pN con más de 16 GLs analizados	137
• Tabla 34: Sumario de las categorías de LNR en adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados	139
• Tabla 35: Sumario de las categorías de LODDS en adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados	141
• Tabla 36: Media y mediana de tiempo de recidiva	143
• Tabla 37: Localización de la recidiva	145
• Tabla 38: Recidiva según el estadio pT	146
• Tabla 39: Recidiva según el estadio ganglionar	148
• Tabla 40: Localización de la recidiva según el estadio ganglionar	149

INDICE DE FIGURAS

• Figura 1: Grupos ganglionares 1	29
• Figura 2: Grupos ganglionares 2	30
• Figura 3: Distribución de pacientes según edad	75
• Figura 4: Distribución de la localización del tumor	76
• Figura 5: Estadio ganglionar por hospitales	78
• Figura 6. Prevalencia de GLs positivos por subgrupos de GLs totales analizados	85
• Figura 7. Supervivencia global por subgrupos de riesgo de pacientes pN0 y pN1	90
• Figura 8. Supervivencia específica por subgrupos de riesgo de pacientes pN0 y pN1	91
• Figura 9: Supervivencia específica para pN0 y pN1 según si existe \geq o $<$ de 10 GLs analizados	93
• Figura 10: Correspondencia entre pN y el LNR	102
• Figura 11: Correspondencia entre las categorías de LODDS y los estadios pN	104
• Figura 12: Distribución de los estadios pN en las distintas categorías del sistema LODDS	105
• Figura 13: Distribución de las categorías LNR en las distintas categorías del sistema LODDS	106
• Figura 14: Supervivencia específica en la estadificación pN	116

- Figura 15: Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LNR 123
- Figura 16: Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LODDS 130
- Figura 17: Curvas de supervivencia específica para los estadios pN con menos de 16 GLs 132
- Figura 18: Curvas de supervivencia específica de las distintas categorías de LNR con menos de 16 GLs analizados 134
- Figura 19: Curvas de supervivencia específica entre las distintas categorías de LODDS con menos de 16 GLs 136
- Figura 20: Curvas de supervivencia entre los distintos estadios de pN con más de 16 GLs 138
- Figura 21: Curvas de supervivencia de las distintas categorías LNR con más de 16 GLs analizados 140
- Figura 22: Curvas de supervivencia de las distintas categorías LODDS con más de 16 GLs analizados 142
- Figura 23: Recidiva según el estadio pT 147
- Figura 24: Recidiva según pN 149

ABREVIATURAS

HGUE	Hospital General Universitario de Elche
HGUC	Hospital General Universitario de Castellón
HUPLF	Hospital Universitario Politécnico la Fe de Valencia
H.P	Helicobacter pylori
OMS	Organización Mundial de la salud
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
JCOG	Japanese Clinical Oncology Group
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	International Union Against Cancer
GLs	Ganglios linfáticos
LNR	Ratio de ganglios linfáticos
LODDS	Logaritmo de ganglios linfáticos
MI	Índice de Maruyama
ECF	Epirrubicina, cisplatino y fluoruracilo
TAC	Tomografía axial computerizada
PET	Tomografía con emisión de positrones
CEA	Antígeno carcinoembrionario

I. Introducción



El cáncer gástrico fue descrito por primera vez en papiros egipcios en el 3000 AC. El primer análisis estadístico de incidencia y mortalidad se realizó en Verona, Italia, entre 1760 y 1839, y mostró ya entonces, que el cáncer gástrico era de las enfermedades más letales.

Es una de las enfermedades malignas con mayor incidencia en el mundo, con diferencias en la distribución geográfica, étnica y socioeconómica (de Martel et al., 2013; Kelley y Duggan, 2003)

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más comunes en el mundo, fue la principal neoplasia en la década de los 70 y principios de los 80 y hoy en día solo es superado por el cáncer de pulmón. En EE.UU se diagnostican 21.600 pacientes al año (Siegel et al., 2013) y causa 736.000 muertes al año, constituyendo la segunda causa de muerte en el mundo después del cáncer de pulmón (Kodera et al., 2003; Wang et al., 2012).

Se ha detectado un descenso en la incidencia del cáncer gástrico en las últimas décadas (Zhu y Sonnenberg, 2012; Calpena et al., 2003; de Martel et al., 2013). El descenso en la mortalidad global, se debe al descenso de la incidencia, ya que las tasas de supervivencia a 5 años no han variado (Zhu y Sonnenberg, 2012). Parte de este

descenso es debido al reconocimiento de ciertos factores de riesgo como el *Helicobacter pylori*, factores dietéticos y ambientales (Matysiak-Budnik y Megraud, 2006).

El descenso de la incidencia se observó primero en los países de baja incidencia como EE.UU, donde comenzó en 1930, mientras que el descenso en países de alta incidencia como Japón ha sido más lenta, al igual que en Inglaterra donde se empezó a observar a partir de 1996 (Fitzsimmons et al., 2007). En China este descenso es menos acentuado que en otros países, contrastando con un incremento en la incidencia en ancianos y en jóvenes (Jemal et al., 2006).

Una hipótesis para explicar esta reducción de la incidencia de cáncer gástrico es que la generalización del uso de los frigoríficos, mejora el almacenamiento de los alimentos, reduciendo la sal utilizada para su preservación y previniendo la contaminación bacteriana y fúngica. Además el uso de los frigoríficos permite una mejor conservación de alimentos frescos, haciendo más fácil una dieta rica en antioxidantes (Coggon et al., 1989; La Vecchia et al., 1990).

En cambio se ha observado un aumento de la incidencia del cáncer de la unión esofagogástrica y de estómago proximal, especialmente en hombres blancos jóvenes (menores de 40 años), sobrepasando la tasa de cualquier otro cáncer, incluidos pulmón y melanoma (Gore et al., 1997).

1.1. Variaciones Geográficas

La incidencia del cáncer gástrico varía en las distintas regiones geográficas. La incidencia es alta en Asia oriental, Europa oriental, y en países latinoamericanos. Sin embargo es menor en EE.UU y Europa Occidental. En Japón continua siendo el tumor más frecuente en ambos sexos, constituyendo el 20-30% de los nuevos diagnósticos de cáncer. Las menores tasas de incidencia se sitúan en India, Tailandia, y algunos países africanos. El 70% de los canceres gástricos suceden en países en vías de desarrollo (Jemal et al., 2011). La incidencia del cáncer gástrico en Europa es de 20-30 casos por 100.000 habitantes, con importantes diferencias regionales (Allgayer et al., 1997).

En España la incidencia del cáncer gástrico ha sufrido los mismos cambios que en el resto de los países occidentales, situándose como el segundo tumor maligno en cuanto a mortalidad, superado solo por el cáncer de mama en la mujer y el cáncer de pulmón en el hombre (Moller Jensen et al., 1990; Parkin et al., 1990). En nuestro país, la incidencia se sitúa en torno a 15-27 casos 100.000 habitantes, aunque existen áreas como Soria o Burgos que presentan una incidencia de 65,3 casos por cada 100.000 habitantes (Sainz et al., 2000; Medrano y Calpena, 1992). La mortalidad del cáncer gástrico en España presenta un patrón bien definido, con menor riesgo en las provincias costeras del Mediterráneo. La variabilidad en la distribución geográfica se explica por la distinta alimentación en las diferentes zonas, sobre todo en lo relativo a ingesta de aceite, verdura y frutas (Corella et al., 1996).

Existen diferencias sustanciales en la incidencia a nivel mundial entre los diferentes grupos étnicos de la misma región, pudiendo distinguir tres niveles de la misma. En el grupo de mayor incidencia ajustada por edad, se encuentran los

coreanos, japoneses, nativos de Alaska, vietnamitas y hawainos; en un segundo grupo se encuentran los hispanos blancos, africanos y chinos, siendo el grupo de menor incidencia el de los filipinos y caucásicos (Miller et al., 1996).

El riesgo de cáncer gástrico es mayor en los estratos socioeconómicos bajos, en la población de raza negra, y parece algo mayor en parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico (Gore, 1997).

En otros estudios se han visto diferencias en la incidencia y la mortalidad del cáncer gástrico entre las regiones del norte y las del sur, encontrando que en el norte es mayor la incidencia y el riesgo de muerte. Este gradiente es particularmente llamativo en el hemisferio norte, mientras que en el hemisferio sur encontramos un mayor riesgo de mortalidad en los países del sur (Wynder et al., 1963; Correa et al., 1982; Wong et al., 1998).

En cuanto a la distribución por sexo, en la mayoría de las series es más frecuente en hombres que en mujeres con una proporción 2:1. Suele diagnosticarse en pacientes mayores de 50 años, con un crecimiento gradual de su incidencia hasta la séptima década de la vida donde alcanza un pico. Solo afecta en el 2-9% a los pacientes menores de 40 años, siendo muy raro en personas más jóvenes (Calpena et al., 1988; Medrano et al., 1996; Parrilla et al., 1997; Gore, 1997).

1.2. Estudios de migración

Se han detectado cambios importantes en la incidencia después de las migraciones poblacionales, siendo más llamativa en la segunda y tercera generación

cuando ya adoptan el estilo de vida y las enfermedades locales. El riesgo del cáncer gástrico varía lentamente en poblaciones que se mueven de zonas de alta incidencia a zonas de baja incidencia, hasta equipararlo al existente en el nuevo entorno. Estudios de japoneses que migraron a EE.UU han confirmado que la exposición precoz a los factores ambientales tiene una importante influencia en la mortalidad y la incidencia del cáncer gástrico. En las siguientes generaciones nacidas en EE.UU la mortalidad desciende a los rangos de los estadounidenses blancos (Haenszel y Kurihara, 1968).

2. FACTORES DE RIESGO

Existen un gran número de factores de riesgo y enfermedades predisponentes para el cáncer gástrico.

2.1. Factores de riesgo ambientales

Existen importantes diferencias étnicas y geográficas en la incidencia del cáncer gástrico en el mundo. La emigración de personas de países de alta incidencia a países con incidencia menor, disminuye el riesgo de padecer cáncer gástrico. Estos hallazgos sugieren con fuerza que los factores ambientales tienen un importante papel en la etiología del cáncer gástrico

Los factores de riesgo del cáncer gástrico citados en la literatura, se enumeran en la tabla 1, a continuación se detallan los más relevantes:

- **Sal y comidas ahumadas:** diferentes estudios demuestran que el riesgo de cáncer gástrico aumenta con el alto consumo de sal, y de productos conservados en sal, como salazones de pescado, carne curada y verduras

saladas (Tsugane y Sasazuki, 2007; Joossens et al., 1996; Kono y Hirohata, 1996; Shikata et al., 2006; Peleteiro et al., 2011).

- **Componentes nitrogenados:** los humanos están expuestos a los componentes nitrogenados de la dieta, existiendo también la producción endógena de componentes nitrogenados, lo que supone el 40-75% del total de la exposición. Los componentes nitrogenados se generan después del consumo de nitratos, que son componentes naturales de la comida, como vegetales, patatas, carnes ahumadas y son usados como aditivos en quesos y carnes curadas. Los nitratos son transformados en nitritos en caso de existir un microambiente gástrico adecuado, pobre en ácido y vitamina C, y rico en flora bacteriana. Posteriormente los nitritos se combinarían con amidas y aminos formando compuestos nitrosados, nitrosaminas y nitrisamidas, que han demostrado experimentalmente un claro potencial carcinógeno (Kono y Hirohata, 1996; Joossens et al., 1996; Correa, 1982).
- **Bajo consumo de frutas y vegetales:** el consumo de frutas y vegetales parece ser un factor protector para el cáncer gástrico, esto parece debido a su contenido en vitamina C, que reduce la formación de componentes nitrogenados carcinogénicos. Los vegetales cocinados no muestran el mismo efecto protector (Park et al., 2011; Zhang et al., 2013).
- **Obesidad:** el elevado peso corporal parece relacionado con el aumento del riesgo de cáncer gástrico. La asociación es más fuerte a mayor IMC (Yang et al., 2009).

- **Tabaco:** El tabaco aumenta el riesgo de cáncer gástrico, con un RR de 1.53, siendo mayor en varones. Aproximadamente el 18% de los cánceres gástricos son atribuidos al tabaco (Ladeiras-Lopes et al., 2008).
- **Helicobacter Pylori (H.P):** la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el H. P como un carcinógeno tipo I, ya que el H.P es la causa más común de gastritis, produciendo inflamación de la mucosa gástrica y como resultado atrofia y metaplasia intestinal, lesión precursora del cáncer gástrico (Matysiak-Budnik y Megraud, 2006). Cuando la infección por H.P. afecta al antro, origina normalmente una gastritis hipersecretora responsable de úlceras duodenales. Sin embargo cuando la infección afecta al cuerpo gástrico puede originar una gastritis crónica atrófica e hipoclorhidria secundaria, aumentando así el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico (McColl, 1996). Sin embargo, solo una pequeña proporción de pacientes infectados presentan cáncer gástrico, por lo que deben existir otros factores genéticos y ambientales que intervengan en la patogénesis del tumor (Correa, 1982).
- **Nivel socioeconómico:** el bajo nivel socioeconómico se asocia a mayor riesgo de padecer cáncer gástrico.
- **Cirugía gástrica:** la cirugía gástrica aumenta el riesgo de padecer cáncer gástrico, este riesgo puede manifestarse 15 o 20 años después de la cirugía. El procedimiento Billroth II conlleva mayor riesgo que el Billroth I. La verdadera causa es desconocida, aunque es lógico pensar que puede ser debido al reflujo biliar y pancreático (Chen et al., 2005).

2.2. Lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Los eventos moleculares que suceden en el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal no están del todo aclarados, se conoce mucho más sobre las alteraciones moleculares que ocurren en el adenocarcinoma tipo difuso (Lauren et al., 1965; Shah et al., 2011). Se describen a continuación lesiones precursoras del cáncer gástrico tipo intestinal.

La gastritis crónica atrófica se acompaña de pérdida de las células parietales gástricas y como consecuencia de una reducción de la producción de ácido gástrico (aclorhidria o hipoclorhidria) con una reducción de los niveles de ácido ascórbico luminal, y un aumento compensatorio de la gastrina sérica, que es un potente inductor de la proliferación de las células epiteliales gástricas. De la misma forma que sucede en las cirugías resectivas gástricas, especialmente después de una reconstrucción Bilroth II, se desencadena una hipoclorhidria y por lo tanto una hipergastrinemia. Esto produce un aumento del pH gástrico, lo que permite la colonización de bacterias capaces de convertir los nitratos de la dieta en potentes productos mutagénicos, los componentes nitrosos. Además existe una pérdida de las células endocrinas gástricas que normalmente secretan factores de crecimiento celular (Shikata et al., 2006).

Las poblaciones con alta incidencia de gastritis atrófica tienen también una alta incidencia de carcinoma gástrico tanto cardial como no cardial (Genta, 1998).

La inflamación crónica produce daño continuado de las células epiteliales con el aumento de la formación de radicales libres, con reducción de los niveles del ácido ascórbico luminal, y aumento de la renovación celular.

La metaplasia intestinal es un cambio potencialmente reversible, un proceso de adaptación al medio celular. El tipo más común de metaplasia en el estómago es la metaplasia intestinal. Puede ocurrir como consecuencia de la infección por H.P, reflujo biliar, o puede ser inducido experimentalmente por la radiación. La metaplasia intestinal es más frecuente en países con alta incidencia de cáncer gástrico (Sobala et al., 1993; Watanabe, 1978).

Muchos pacientes con alto grado de displasia de alto grado de la mucosa gástrica desarrollan cáncer gástrico. En el estudio de piezas de gastrectomías por cáncer gástrico, el 20-40% de los pacientes asociaban displasia de la mucosa gástrica (Ruger et al., 1994). Las tasas de progresión de displasia a cáncer gástrico son del 21% y 57% en displasia leve y grave respectivamente (You et al., 1993).

La prevalencia de metaplasia intestinal y de displasia es mayor en las zonas de alta incidencia de cáncer gástrico (Sobala et al., 1993; Watanabe, 1978).

Tabla 1: Factores de riesgo de cáncer gástrico

- Factores dietéticos:
 - Alimentos mal conservados
 - Ahumados y salazones
 - Alto consumo de grasas
 - Bajo consumo de frutas y vegetales
- Factores precursores
 - Infección por Helicobacter Pylori
 - Pólipos gástricos adenomatosos
 - Gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal
 - Anemia perniciosa
 - Gastrectomía parcial por enfermedad benigna
- Hábitos
 - Tabaquismo
 - Alta ingesta de whisky o sake
- Factores ambientales
 - Tierra con turba o acidofílicas
 - Agua con alto contenido de plomo o zinc
 - Agua con alto contenido en nitratos
 - Rocas volcánicas
 - Exposición a talco ambiental
 - Residencia urbana
 - Fertilizantes con nitratos
- Factores culturales
 - Bajo estrato socioeconómico
- Factores genéticos
 - Historia familiar de cáncer gástrico
 - Grupo sanguíneo A
 - Poliposis familiar
 - Síndrome de Gardner
 - Síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)
 - Síndrome de Peutz Jeghers
- Factores ocupacionales
 - Trabajadores de minas y canteras
 - Pescadores
 - Artesanos de cerámica, arcilla y piedra
 - Pintores
 - Industria del metal
 - Agricultores
 - Encuadernadores e impresores
 - Industria textil

3. HISTOPATOLOGIA DEL CANCER GASTRICO

El 95% de las neoplasias malignas del estómago son adenocarcinomas, tan solo el 5% corresponden a otros tumores como linfomas, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoides, sarcomas y carcinomas escamosos.

El adenocarcinoma es un tumor de estirpe epitelial originado en la células mucosas de las glándulas gástricas.

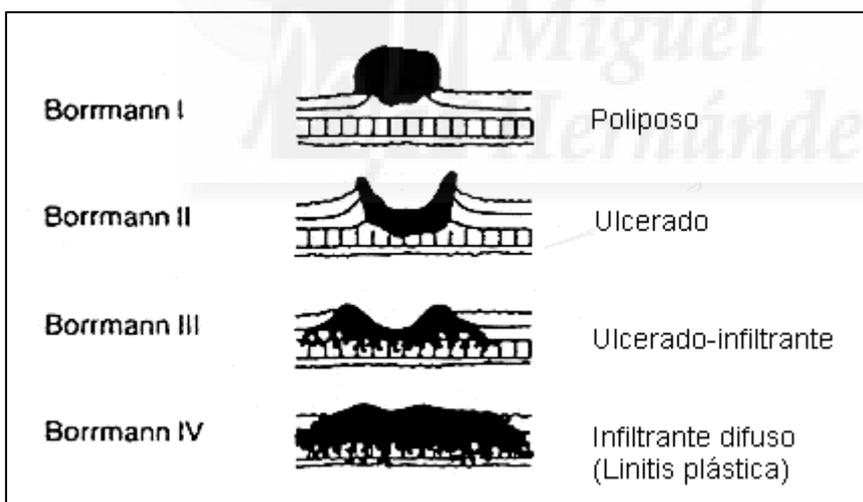
3.1. Morfología

Existen dos tipos de cáncer gástrico con comportamiento biológico diferente: el *early cancer* y el carcinoma invasor. El cáncer gástrico *early* se define como aquel limitado a la mucosa y submucosa gástrica, independientemente de la afectación linfática. Aunque el término sugiere una lesión temprana y asintomática, estas lesiones pueden ser grandes, sintomáticas y con afectación ganglionar. En muchos casos estos tumores son multicéntricos. La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) lo divide en tres tipos y tres subtipos. En Japón el 30% de los carcinomas gástricos son *early*, debido a los programas de screening que se llevan a cabo allí, ya que poseen una alta incidencia de esta enfermedad. Sin embargo en países occidentales solo representan el 10-15% de los carcinomas gástricos, ya que los pacientes se diagnostican cuando son sintomáticos.

Los cánceres gástricos invasivos pueden manifestarse bajo distintas apariencias:

1. Ulcerado: es el tipo más frecuentes. Se describe como una masa indurada que contiene una zona ulcerada. La superficie del tumor puede ser elevada, plana o deprimida, con pérdida de los pliegues.
 2. Polipoide o exofítico: se presenta como una masa que se proyecta en la luz gástrica, pudiendo estar la superficie ulcerada o no.
 3. Infiltrante: Es el menos común y se caracteriza por el engrosamiento difuso de la pared gástrica que esta extensamente infiltrada por células tumorales.
- Algunos de estos tumores pueden causar una importante reacción desmoplásica produciendo la llamada linitis plástica.

La clasificación de Borrmann distingue 4 grupos según su aspecto macroscópico (Pan et al., 2013):



3.2. Clasificación microscópica

Histológicamente todos los carcinomas gástricos están compuestos fundamentalmente por dos tipos de células: células caliciformes intestinales metaplásicas o células de la mucosa gástrica. En ocasiones estos tipos celulares se pueden mezclar. En los tumores bien diferenciados estos dos tipos celulares son fáciles

de identificar, pero conforme el tumor es más indiferenciado hay una anaplasia progresiva y desaparecen la secreción de mucina y las características celulares. Es particularmente característico de algunos tumores el desarrollo de un abundante estroma fibroso, esto es en gran parte responsable del engrosamiento de la pared gástrica, pudiendo ser tan marcada que sea difícil la identificación de las células neoplásicas (Robbins y Cotran, 1987).

Existen muchas clasificaciones patológicas y descriptivas, siendo la más usada en los países occidentales la clasificación de Lauren. De acuerdo con Lauren se distinguen tres tipos histológicos (Lauren, 1965), el tipo intestinal el tipo difuso y el tipo mixto:

- Tipo intestinal: en ellos las células malignas se disponen formando estructuras ganglionares con células de aspecto intestinal, en muchos casos mantienen el borde en cepillo y la secreción de mucina. Se asocian a gastritis crónica y metaplasia intestinal. Presenta un alto número de mitosis. Se localizan preferentemente en el tercio distal del estómago y suelen tener una fase precancerosa prolongada. Este tipo histológico predomina en las áreas geográficas de alta incidencia del cáncer gástrico (Davis, 1994), siendo más común en varones de edad avanzada, y está más vinculado a los factores ambientales relacionados con el cáncer gástrico.
- Tipo difuso: corresponde a tumores con pérdida completa de la estructura glandular, en ellos las células tumorales aparecen aisladas o formando pequeños grupos. Son típicas de estas neoplasias las células en anillo de sello, que se caracterizan por tener el citoplasma lleno de moco con el núcleo

desplazado a la periferia. Presenta pocas mitosis. A medida que crece produce un engrosamiento de la pared gástrica, formando masas mal definidas, pudiendo dar lugar a la llamada linitis plástica. Es el tipo predominante en las zonas de baja incidencia de cáncer gástrico y tiene peor pronóstico que el tipo intestinal (Boland, 1994). Tiene preferencia por la localización cardial y afecta frecuentemente a personas jóvenes, con igualdad en ambos sexos.

Existen otros patrones de crecimiento como el adenocarcinoma mucinoso o coloide, el adenocarcinoma anaplásico de células pequeñas, el adenocarcinoma medular y el adenocarcinoma papilar. En el 20% de los adenocarcinomas gástrico es imposible identificar el tipo histológico, estos suelen corresponder a adenocarcinomas indiferenciados, formados por células poco secretoras, de escaso citoplasma y pequeño tamaño, con núcleo redondo hiper cromático. Muchos de estos tumores contienen células neuroendocrinas.

4. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La pérdida de peso y el disconfort abdominal son los síntomas más frecuentes (Wanebo et al., 1993). Los pacientes que se encuentran sintomáticos suelen tener metástasis a distancia al diagnóstico.

- **Exploración física:** Exploración de todas las áreas linfáticas, especialmente ganglios supraclaviculares izquierdos, exploración abdominal para detectar megalias y ascitis.
- **Endoscopia:** es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico del carcinoma gástrico, permitiéndonos la localización de la lesión y la toma de

biopsias. El uso precoz de la endoscopia digestiva alta ante pacientes con síntomas vagos está asociado a una alta tasa de detección de early cáncer. La toma de una biopsia simple tiene una sensibilidad del 70% para el diagnóstico, con una toma de 7 biopsias en los bordes de la úlcera la sensibilidad aumenta hasta el 98% (Graham et al., 1982)

El diagnóstico de los tumores que forman linitis plástica es difícil por endoscopia, ya que el tumor crece en la submucosa y en la muscular propia y las biopsias de la mucosa, pueden suponer un falso negativo. La poca distensibilidad gástrica debe hacer sospecharla.

- **Radiología baritada:** el tránsito baritado puede identificar lesiones ulceradas e infiltrantes, sin embargo se describen un 50% de falsos negativos.

4.1 Estadificación y evaluación preoperatoria

Para realizar una correcta estadificación preoperatoria podemos realizar:

- **TAC toraco-abdomino-pélvico:** aunque no es la mejor prueba para valorar la invasión tumoral de la pared gástrica en profundidad (transmural), nos permite valorar las metástasis a distancia, la infiltración de órganos vecinos y la presencia de ascitis cuando no es mínima. También puede detectar carcinomatosis peritoneal aunque con una sensibilidad baja. Hay que tener en cuenta que el TAC con frecuencia subestima la enfermedad, debido a que pueden existir metástasis indetectables radiológicamente en hígado y peritoneo (Kim et al., 2009; Abdalla et al., 2004).

- **Ecoendoscopia:** Aporta mayor exactitud en la evaluación de la profundidad de la invasión del tumor y la afectación linfática, pudiéndose realizar biopsias de los GLs (Ganpathi et al., 2006; Birne et al., 2002). La ecoendoscopia tiene su principal papel en la evaluación de los pacientes que pueden tener indicación de neoadyuvancia o de resección endoscópica.
- **Laparoscopia de estadificación:** aunque es una prueba más invasiva que la ecoendoscopia o el TAC, la laparoscopia exploradora nos permite visualizar la superficie hepática, el peritoneo, los ganglios linfáticos (GLs) regionales y además permite la toma de biopsias de lesiones sospechosas, pudiendo identificarse lesiones metastásicas ocultas radiológicamente y la realización de una citología tras lavado peritoneal. Mediante la laparoscopia se han documentado metástasis peritoneales en el 20-30% de los pacientes occidentales con cáncer gástrico con TAC negativos que habían sido considerados potencialmente resecables (Burbidge et al., 2013; Muntean et al., 2009; Asensio et al., 1997).

4.1.1. Sistemas de estadificación

Existen dos importantes sistemas de estadificación del cáncer gástrico en uso, la clasificación Japonesa (JRS GC), más elaborada, se basa fundamentalmente en la localización anatómica y las estaciones ganglionares (Japanese Gastric Cancer Association, 1998). La otra clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) (Sobin y Wittekind, 2002) es la más frecuentemente utilizada en Occidente y Asia y tiene en cuenta únicamente el

número de GLs metastatizados. La clasificación TNM constituye el principal método de clasificación de la extensión de la enfermedad y del pronóstico del enfermo de cáncer..

Está basada en la descripción de la afectación transmural del tumor (T), la metastatización de los GLs (N) y las metástasis a distancia o en el peritoneo (M).

Recientemente han entrado en vigor una nueva revisión de la Japanese Classification for Gastric Cancer y de la Treatment Guidelines (Japanese Gastric Cancer Association, 2010) y la 7ª edición del TNM (UICC/AJCC, 2010). Una de las modificaciones más importantes es la simplificación y redefinición de los tipos de linfadenectomías D1 y D2 y la adopción de un criterio numérico para valorar el grado de afectación ganglionar de la clasificación japonesa, en lugar de la localización de los ganglios afectos, en función de la localización del tumor primario.

4.1.1.1. Clasificación TNM

Se han establecido numerosas ediciones de la clasificación TNM. Desde 2002 estuvo en vigor la 6ª edición que ya no consideraba la proximidad de los GLs al tumor sino el número de GLs metastatizados y en 2010 surgió la 7ª edición donde se establece que:

- Los tumores de la unión gastroesofágica o los tumores de cardias a 5cm de la unión esofagogástrica que se extienden hacia el esófago, sean clasificados mediante la clasificación TNM como en el cáncer de esófago. Los tumores de unión gastroesofágica que se extienden hacia el estómago, son clasificados como tumores gástricos.

- Se recomienda extirpar al menos 16 GLs para realizar un correcto estadiaje (de los pN3b).
- La T varia respecto a la 6ª edición
 - Tx – Tumor primario no evaluables
 - T0 – No evidencia de tumor primario
 - Tis – Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.
 - T1 – Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.
 - T1a – Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa.
 - T1b – Tumor que invade la submucosa
 - T2 – Tumor que invade la muscular propia – sin extensión a los ligamentos gastrohepáticos, gastrocólicos, epiplón mayor ni epiplón menor.
 - T3 – Tumor que penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión al peritoneo visceral o estructuras adyacentes (previamente T2b)
 - T4 – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
 - T4a – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) (previamente T3)
 - T4b – Tumor que invade estructuras adyacentes
- La N se modifica de forma que
 - N1 – 1 o 2 GLs positivos (previamente de 1 a 6 GLs positivos)

- N2- 3 a 6 GLs positivos (previamente de 7 a 15 GLs positivos)

- N3
 - N3a- 7 o 15 GLs positivos(previamente más de 15 GLs positivos)
 - N3b- más de 15 GLs positivos.

- La citología peritoneal positiva se considera M1

Tabla 2: Estadios según la clasificación TNM 7ª edición

- Estadio 0 – Tis N0 M0
- Estadio IA – T1 N0 M0
- Estadio IB – T2 N0 M0; T1 N1 M0
- Estadios IIA – T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
- Estadio IIB – T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
- Estadio IIIA – T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
- Estadio IIIB – T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
- Estadio IIIC – T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
- Estadio IV – Cualquier T Cualquier N M1

Diversos autores han demostrado que el sistema de clasificación TNM de la 7ª edición es superior a la 6ª edición, basada en la capacidad de discriminar y valorar el pronóstico (Wang et al., 2011; Rausei et al., 2011; Deng et al., 2011)

Ya en la 5ª edición se requerían al menos 15 GLs analizados para poder clasificar un tumor gástrico como pN0, considerando esto como el mínimo exigible, no como el estándar de calidad. Sin embargo en algunas series mostraban que el 51% de las linfadenectomías D1 y en el 19% de las linfadenectomías D2 no alcanzaba este número de GLs en la muestra (Klein Kranenberg et al., 2001). Esto dio lugar a un gran número de pacientes clasificados como pNx. Posteriormente algunos autores propusieron reducir el número mínimo de GLs a 10 (Ichikura et al., 2003)

La base para establecer el número mínimo de GLs se encuentra en los estudios de Hermanek y Wagner, ambos de 1991. En el trabajo de Wagner se realizó una disección de los niveles ganglionares establecidos por la JRS GC en 30 cadáveres. Se encontraron entre 17 y 44 GLs, con una media de 27 y establecieron esas cifras como valores de referencia. Hay que tener en cuenta que en este estudio se emplearon técnica de disolución de la grasa que hacían detectables hasta los ganglios menores a 1mm (Wagner et al., 1991). Otros autores han demostrado que este tipo de técnicas identifica el doble de GLs, encuentra GLs más pequeños y cambia el estadio ganglionar en el 29% de los casos (Candela et al., 1990).

Además los datos de otras series muestran que a mayor número de GLs examinados existe mayor incidencia de casos pN1 y mayor tasa de supervivencia a 5 años (Siewert et al., 1993; Yoo et al., 1999). Estos autores establecen en 26 el número de GLs para una linfadenectomía radical.

Ya en la 6ª edición publicada en 2002 se especificaba que se debía utilizar la designación de pN0 si todos los GLs analizados eran negativos, a pesar de que el número de GLs no alcanzase el mínimo. Se establecía así, que el número de GLs es criterio de calidad de la técnica quirúrgica y de la disección histológica.

Algunos autores han propuesto otras clasificaciones para la afectación ganglionar, como son, distintas clasificaciones según se trate de T1, T2 o T3 (Ichikura et al., 1993), de una proporción mayor o menor del 50% (Kodera et al., 1997) o de una proporción mayor o menor del 25% (Yu et al.,1997). Adachi propuso una clasificación del nivel ganglionar afecto, como perigástricos, intermedios, distantes, independientemente de la localización del tumor (Adachi et al., 1995).

4.1.1.2. Teorema de Bayes

El teorema de Bayes es un modelo matemático que expresa la probabilidad de un suceso dado una condición. Aplicado a la estadificación del cáncer gástrico, indica la probabilidad de que un paciente este mal clasificado, según el número de GLs que se hayan analizado tras la linfadenectomía.

El cálculo probabilístico del compromiso de GLs está basado en el número de GLs extraídos y la prevalencia de GLs positivos que fue previamente desarrollada por Kiricuta y Tausch en el cáncer de mama usando el teorema de Bayes (Kiricuta et al., 1992). Este enfoque ha sido también usado para estimar la probabilidad de ausencia de GLs positivos en casos de carcinomas colorectales, carcinomas gástricos y de mama pN0 (Miralles-Tena et al., 2006; Joseph et al., 2003, Okamoto et al., 2005, Turner et al., 2006).

4.1.1.3 Ratio de ganglios linfáticos (LNR)

En el ratio de GLs los pacientes se dividen en grupos según la proporción de GLs positivos respecto al total de GLs analizados. Este método ha sido el más usado para minimizar la migración de estadio. Debido a que el número de GLs positivos es una variable continua, la definición de los puntos de corte varía mucho de unos autores a otros. Hay que tener en cuenta que el LNR depende de la prevalencia de GLs positivos de cada serie.

Algunos estudios han demostrado que el LNR es más fiable que la consideración exclusiva del número de GLs positivos, en la diferenciación del pronóstico (Inoue et al., 2002; Nitti et al., 2003; Rodriguez-Santiago et al., 2005), pero este sistema no es capaz de diferenciar distintos grupos pronósticos entre los tumores pN0 que están presentes del 36% al 46% en las series occidentales (Siewert et al., 1998; Cuschieri et al., 1999; Bonenkamp et al., 1999; Kooby et al., 2003).

4.1.1.4. Logaritmo del ODDS de GLs (LODDS)

Recientemente, se ha utilizado el logaritmo ODDS de GLs (LODDS), un nuevo sistema que valora la posibilidad de que un GL sea positivo y la probabilidad de que un GL sea negativo cuando un GL es analizado. Este cálculo se realiza aplicando una fórmula matemática. Este sistema puede discriminar el pronóstico en los tumores pN0 y los pN positivos y parece ser más fiable que la clasificación pN y el LNR en los pacientes con cáncer gástrico cuando hay un número insuficiente de GLs disecados

(Xiao et al, 2011; Sun et al., 2010) y también en neoplasias de otro origen (Wang et al., 2008; Persani et al., 2012; Son et al., 2011).

5. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA GASTRICO

5.1. Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica con intención curativa R0 es actualmente la única posibilidad de curación para estos pacientes. En un estudio llevado a cabo por el American College of Surgeons un tercio de los pacientes eran diagnosticados en estadio III y IV, solo el 10% se diagnostican en estadio I. Alrededor de un 15% de pacientes seleccionados en estadio III podían curarse con cirugía solamente, particularmente si afectación de los GLs era baja (Wanebo et al., 1993).

La consecución de una resección R0 es el objetivo del tratamiento quirúrgico y representa un factor pronóstico independiente.

En operaciones con intención curativa, la localización del tumor establece el tipo de resección a realizar. Si la lesión afecta a los 2/3 proximales del estómago o difusamente es necesario efectuar una gastrectomía total. Si la lesión compromete exclusivamente al antro gástrico, se prefiere la realización de una gastrectomía subtotal, ya que se ha demostrado que ofrece una supervivencia similar a la gastrectomía total y se relaciona con una menor morbilidad (Bozzetti et al., 1999). Cuando la lesión afecta al cardias, puede efectuarse una gastrectomía subtotal proximal o una gastrectomía total, que incluya suficiente longitud de esófago, con finalidades curativas. La resección quirúrgica debe incluir como mínimo los GLs

regionales de las curvaturas perigástricas mayor y menor aunque se recomienda la escisión adicional de los GLs situados en el tronco celíaco y sus 3 ramas arteriales (van Cutsem et al., 2011; NCCN)

La tasa de supervivencia a 5 años de los paciente de países occidentales cuando se someten a resecciones curativas oscila entre el 42-55% en los estadios II y del 42-28% en los estadios III (Siewert et al., 1998; Bonenkamp et al., 1995). En pacientes japoneses las cifras son superiores: 70% en el estadio II y 40% en el estadio III (Shimada y Ajani, 1999) aunque hay que tener en cuenta que las clasificaciones japonesas e el TNM de la UICC no eran equiparables entonces. Las razones de estas diferencias han sido muy debatidas, pero podrían tener su origen en diferencias biológicas, en la extensión de la linfadenectomía y en el fenómeno de migración de estadio (Bollschweiler et al., 1993).

5.1.1. Criterios de irresecabilidad

En el cáncer gástrico solo se consideran como criterios de irresecabilidad:

- Presencia de metástasis a distancia y peritoneal.
- Afectación pancreática importante (Sasako, 2000; Saka et al., 2011).
- Afectación u oclusión de la arteria hepática, tronco celiaco.

5.1.2. Resección endoscópica

En Japón la resección endoscópica se ha convertido en una técnica habitual, dada el gran número de pacientes con early cáncer que son diagnosticados en este país. La experiencia de los grupos japoneses ha demostrado que es una técnica segura y curativa en pacientes seleccionados (Kobayashi et al., 2003; Sasako, 2000). Se han definido algunos criterios de selección preoperatoria, con el fin de que se trate de casos en los que la probabilidad de que existan adenopatías afectas sea prácticamente nula (Nakahara et al., 2004; Maehara et al., 1992; Maekawa, 1995; Osaki y Tada, 1991):

- Tumores confinados a la mucosa. Penetración en submucosa menor a 0,5 mm.
- Diámetro inferior a 3cm.
- Morfología elevada
- Morfología deprimida pero sin signos de ulceración presente o pasada.
- Tumores bien diferenciados.
- Ausencia de invasión linfática y vascular.

Estos criterios son muy útiles en los países asiáticos, pero el número de pacientes que cumplen estos criterios en los países occidentales es muy bajo.

5.1.3. Linfadenectomía

La linfadenectomía sistemática debe ser parte integral del tratamiento quirúrgico con intención curativa del cáncer gástrico. La linfadenectomía es necesaria para definir de forma precisa el estadio de la enfermedad. La mejor supervivencia de los grupos japoneses ha sido atribuida a la realización de una linfadenectomía más

extensa, más que a diferencias en los factores pronósticos relacionados con el paciente o con el tumor (Bonenkamp et al., 1993). El valor de la disección quirúrgica extensa en la resección de GLs ha sido motivo de controversia durante más de tres décadas.

En los años 60, los cirujanos japoneses desarrollaron un complejo sistema de clasificación de los GLs regionales y un método de disección sistemático conocido como D2, con el que comunicaron tasas de supervivencia muy superiores a las occidentales (Maruyama, 1987). El sistema de clasificación de la localización de los GLs, así como la extensión de su disección, está basado en las reglas generales para el estudio del cáncer gástrico en Cirugía y Patología de la JRSGC (Kajitani, 1981). Los GLs regionales y extrarregionales se numeran del 1 al 16, dependiendo de su localización y se agrupan en tres compartimentos (Figura 1 y 2). Además, los investigadores del Centro Nacional de Cáncer de Tokyo documentaron un programa informático para conocer la probabilidad de afectación ganglionar en cada estación dependiendo de las características del tumor (Kampschoer et al, 1989; Bollschweiler et al., 1992). Este programa calcula la probabilidad de encontrar GLs positivos en las 16 estaciones ganglionares, y así conocer la suma de probabilidades (en porcentaje) de encontrar GLs positivos en las regiones que han quedado sin disecar en la cirugía, determinadas por las variables: edad, sexo, tipo de tumor según la clasificación de Borrmann, mayor tamaño tumoral medido desde la superficie de la luz, localización el tumor, profundidad e histología, a esto se le denominó índice de Maruyama (MI). Existe una fuerte correlación entre un MI bajo y una mejor supervivencia, demostrado en Europa Asia y Norteamérica (Hundahl et al., 2002; Peeters et al., 2005)

Figura 1: Grupos ganglionares 1 (Japanese Gastric Cancer Association, 2010)

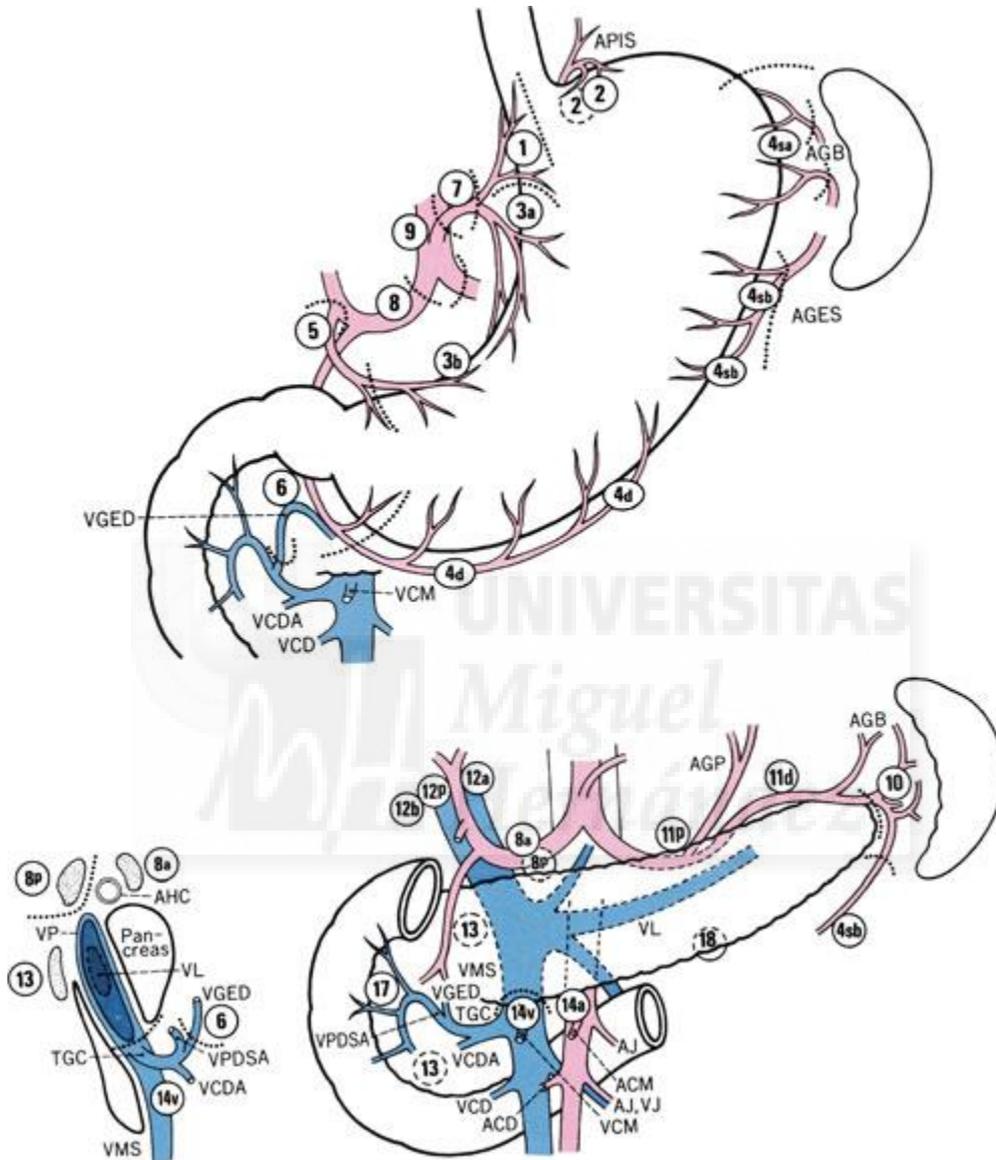


Figura 2: Grupos ganglionares 2

- Grupo 1: ganglios paracardiales derechos
- Grupo 2: ganglios paracardiales izquierdos
- Grupo 3: ganglios a lo largo de la curvatura menor
- Grupo 4: ganglios a lo largo de la curvatura mayor
 - 4sa: vasos cortos
 - 4sb: vasos gastroepiploicos
 - 4d: vasos gastroepiploicos derechos
- Grupo 5: Suprapilórico
- Grupo 6: infrapilórico
- Grupo 7: a lo largo de la arteria gástrica izquierda
- Grupo 8: A lo largo de la arteria hepática común.
 - 8a: grupo antero-superior
 - 8b: grupo posterior
- Grupo 9: alrededor del tronco celíaco
- Grupo 10: hilio esplénico
- Grupo 11: a lo largo de la arteria esplénica
- Grupo 12: en ligamento hepatoduodenal
- Grupo 13: retropancreático
- Grupo 14: a lo largo de la raíz de la mesentérica superior

Así la resección del cáncer gástrico se clasifica de acuerdo con la disección linfática, según la categoría D (Japanese Gastric Cancer Association, 2010):

- a) D0: linfadenectomía menor a D1
- b) D1: linfadenectomía de grupos 1-7.
- c) D1+: Linfadenectomía D1 + 8a, 10, 11p.
- d) D2: linfadenectomía D1 + 8a, 10, 11p, 11d, 12.

El 90% de los cánceres gástricos avanzados presentan afectación ganglionar.

Inicialmente se ven afectados los GLs regionales, pero la red linfática intramural puede ser la responsable de la afectación ganglionar a distancia (Gore, 1997). Existen metástasis saltonas, es decir, en el compartimento 2 sin estar afectado el compartimento 1 en aproximadamente el 10% de los casos (Hiratsuka et al., 2002; Kitagawa et al., 2002)

El tipo de linfadenectomía a realizar sigue siendo motivo de debate. Los cirujanos japoneses atribuyen sus extraordinarios resultados a la extensión de las linfadenectomías que realizan, pero en los países occidentales esto no ha podido ser reproducido. Existen algunos estudios no aleatorizados occidentales que muestran excelentes resultados en cuanto a la supervivencia con la realización de la linfadenectomía D2, en comparación con los resultados de la cirugía convencional (Sue-Ling et al., 1993; Pacelli et al., 1993; Siewert et al., 1993). Sin embargo en los ensayos controlados y aleatorizados no se ha comprobado el beneficio de la linfadenectomía D2, frente a un incremento en la morbilidad y mortalidad postoperatoria (Bonenkamp et al, 1999; Cuschieri et al, 1999). En ambos estudios el

incremento de la morbilidad en el grupo D2 estuvo asociado a la realización de pancreatoesplenectomías. Además en el ensayo holandés hubo un número muy elevado de hospitales participantes con un número muy bajo de casos/año. En este estudio, se comunicó una mayor mortalidad (D2:10%; D1:4% $p=0.4$), y una mayor incidencia de complicaciones (D2:43%; D1:25%; $p\leq 0.001$). La supervivencia a los 5 años fue similar en ambos grupos (D2:47%; D1:45%). En estudios posteriores llevados a cabo en centros occidentales especializados en los que se abandonó la pancreatoesplenectomía de forma sistemática, la morbilidad con la realización de linfadenectomía D2 no fue significativamente superior a la D1 con cifras más parecidas a las japonesas, y este es el concepto actual en Occidente (Edwards et al., 2004; Degiuli et al., 2004; Ohno et al., 2003; Kasakura et al., 2000; McCulloch, 2002; Kappas et al., 2004).

Cuando se realiza de forma rutinaria, la linfadenectomía D2 es una cirugía segura y mejora la calidad de la estadificación (Roukos, 2000). La realización de una linfadenectomías D2 conduce a una migración a estadios más avanzados en aproximadamente el 30% de los pacientes debido al mayor número de GLs analizados, con una cuestionable mejora en la supervivencia (Bunt et al., 1995; Harrison et al., 1998).

Sin embargo el papel de la linfadenectomía radical sigue siendo controvertido, dado que no se ha establecido si el beneficio obtenido es terapéutico o meramente para mejorar la estadificación. Algunos estudios han señalado que la linfadenectomía D2 no es superior a la D1 en casos N0 y N1 según la clasificación japonesa (Roukos et

al., 2001). La dificultad estriba en poder identificar a estos pacientes intraoperatoriamente.

5.1.4. Esplenectomía

Existen pocos estudios que establezcan la influencia de la esplenectomía sobre la evolución oncológica de los pacientes con carcinoma gástrico, tres de ellos muestran una supervivencia significativamente peor (Bozzetti et al., 1999; Brady et al., 1991; Maehara et al., 1991), aunque en el trabajo de Maehara et al. se especifica que la esplenectomía no es un factor pronóstico en el análisis multivariante. En cambio en la recidiva los pacientes esplenectomizados siguen un patrón distinto a los no esplenectomizados, teniendo los primeros mayor número de recidivas a distancia (Wanebo et al., 1997). No es bien conocida la razón por la que la esplenectomía afecta negativamente a la supervivencia, aunque se ha especulado que puede tener una base inmunitaria (Wanebo et al., 1997).

Hay evidencia de que la esplenectomía no debe formar parte de la gastrectomía estándar en ausencia de invasión neoplásica, a no ser que existen adenopatías en el hilio esplénico y a lo largo de los vasos esplénicos que no puedan ser resecaos de otra forma, debido al aumento de la morbimortalidad postoperatoria (Bozzetti, 2001, Yu et al, 2006, Csendes et al., 2002). Otras indicaciones de la esplenectomía podrían ser los tumores de 1/3 superior, localizados en la curvatura mayor gástrica o en la unión esofagogástrica (Ohno et al., 2003; Meyer et al., 1994). Sin embargo, se está a la espera de los resultados de un ensayo clínico de la JCOG 0110 que evalúa los posibles beneficios de la

realización de esplenectomía en estos pacientes sobre la supervivencia y que de forma preliminar se ha reportado un aumento de la morbilidad pero sin aumento de la mortalidad.

5.2. Quimioterapia

A pesar de realizar un correcto tratamiento quirúrgico los pacientes con cáncer gástrico continúan teniendo alto riesgo de recidiva local y sistémica.

El régimen quimioterápico desarrollado a finales de los 80, que incluye epirubicina, cisplatino y fluoruracilo (ECF) se asocia a tasas de respuesta entre el 49% y el 56%, según ensayos randomizados sobre cáncer gástrico avanzado. Este régimen quimioterápico administrado peroperatoriamente (3 ciclos antes y 3 ciclos después de la cirugía) en el MAGIC trial aumentó la supervivencia en un 13% con una tasa de efectos secundarios aceptable, sin embargo solo el 42% de los pacientes finalizaron el esquema completo (Cunningham et al, 2006).

Los estudios ACTS-GC y CLASIC fueron capaces de demostrar una mejora de la supervivencia del 10%, en los pacientes con cáncer gástrico y resección R0 con linfadenectomía D2 a los que se administraba quimioterapia adyuvante, frente a aquellos pacientes a los solo se les realizaba cirugía. (Bang et al., 2011; Sakuramoto et al., 2007).

Las indicaciones para el uso de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante pueden variar, pero son principalmente administradas en los pacientes T3-T4 y/o en los pacientes con GLs positivos (Van Cutsem et al., 2011).

La administración de la quimioterapia por vía intraperitoneal aporta la ventaja de que los fármacos podrían alcanzar una concentración suficiente en la superficie peritoneal muy superior a la que se consigue infundiéndola por vía intravenosa. Este hecho, debería traducirse en una mayor citotoxicidad del fármaco en las células neoplásicas exfoliadas en la cavidad peritoneal, responsables de la carcinomatosis peritoneal durante el seguimiento (González Moreno y Sugarbaker, 2000).

Existen varios ensayos clínicos donde se estudian los efectos de la quimioterapia intraperitoneal para el cáncer gástrico, pero los resultados no demuestran beneficios en la supervivencia con la administración de quimioterapia intraperitoneal. Por ejemplo, el ensayo de Austrian Working Group for Surgical Oncology finalizó antes de tiempo debido a que el grupo de quimioterapia intraperitoneal tenía mayor tasa de complicaciones postoperatorias (35% vs 16% en el grupo control, $p < 0.02$) y mortalidad postoperatoria (11% vs 2%), sin beneficio en la supervivencia global, ni en el intervalo libre de enfermedad (Rosen et al., 1998). Sin embargo, en Japón se han realizado estudios en fase III con resultados que sugieren un aumento de la supervivencia en los pacientes a los que se les administró quimioterapia intraperitoneal adyuvante (Hagiwara et al., 1992; Hamazoe et al., 1994; Fujimoto et al., 1997; Yonemura et al., 1992).

Del mismo modo, en Corea se realizó un estudio liderado por el Dr PH Sugarbaker comparando la administración de quimioterapia intraoperatoria tras la resección vs la resección exclusiva, incluyendo más de un centenar de pacientes en cada grupo, que mostró un aumento de la supervivencia en el grupo tratado con quimioterapia intraperitoneal, en pacientes con tumores en estadio III y IV (Yu et al.,

2001; Yu et al, 1998). Por tanto, parece necesario realizar ensayos similares en los países occidentales con un nivel de evidencia suficientes para contrastar los resultados.

Los defensores de la quimioterapia peritoneal hipertérmica reconocen sus limitados beneficios, su alto coste y su elevada morbimortalidad, pero creen que puede tener aplicación en pacientes seleccionados. En el caso de pacientes muy seleccionados con carcinomatosis peritoneal, la combinación de la cirugía con la quimioterapia peritoneal hipertérmica es la única posibilidad curativa o paliativa en estos pacientes que tienen pocas posibilidades terapéuticas (Glehen et al., 2004).

5.3. Radioterapia

La radioterapia intraoperatoria, según algunos estudios, puede disminuir la recidiva locorregional, pero no se obtiene beneficio sobre la supervivencia. Esta radioterapia intraoperatoria debería combinarse con radioterapia externa, aunque la secuencia óptima de estos tratamiento está por determinar (Calpena et al., 2003)

En pacientes con afectación ganglionar e invasión de muscular propia puede considerarse la opción terapéutica de la quimiorradioterapia postoperatoria. En un ensayo multicéntrico fase II (SWOG Intergroup study 0116) que evaluó la quimiorradioterapia combinada y la cirugía sola, en 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica con resección R0, estadio IB a estadio IV, M0, informó de una mejora significativa de la supervivencia en el grupo de terapia de modalidad combinada adyuvante (Macdonald et al, 2001; Kelsen, 2000). Tras un seguimiento medio de 5 años la supervivencia media fue de 36 meses para el grupo que recibió quimio-radioterapia adyuvante, en comparación con 27 meses para

el grupo que solo recibió cirugía ($p=0.005$). La supervivencia global a 3 años fue del 50% y la supervivencia específica de 48% en el grupo de terapia coadyuvante en comparación al 41% y 31% respectivamente para el grupo de cirugía solo. ($p=0.005$). No obstante en este estudio solo 36 pacientes tenían tumores en el estadio IB (18 en cada grupo) (Kelsen, 2000). Dado que el pronóstico es relativamente favorable para los pacientes con tumores estadio IB con resección R0, la eficacia de la quimio-radioterapia adyuvante para este grupo no está clara. Otros autores también ha comunicado buenos resultados en tumores localmente avanzados (Bora et al., 2004).

Se ha comunicado un beneficio significativo de la radioterapia neoadyuvante en comparación con la cirugía sola, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 30,1% vs 19,8% ($p=0.0094$) (Zhang et al., 1998). Más recientemente otro estudio publicó el aumento de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar (Earle et al., 2003). En un estudio español se informa un 12% de respuestas patológicas completas tras la administración de quimioradioterapia preoperatoria (Díaz González et al., 2011). Por el momento, la radioterapia neoadyuvante se considera un área de investigación.

6. ANALISIS CITOLÓGICO DEL LIQUIDO DE LAVADO PERITONEAL

Uno de los patrones de recidiva más frecuente del cáncer gástrico es la carcinomatosis peritoneal, que se asocia a la invasión de la serosa por el tumor y la presencia de células tumorales libres en la cavidad peritoneal constituye uno de los principales factores para su desarrollo. Es inexistente cuando el nivel de invasión se limita a la mucosa y submucosa, sin embargo a partir de la invasión de la muscularis

mucosa el porcentaje de pacientes con citología positiva se incrementa proporcionalmente a la profundidad de invasión de la pared gástrica, especialmente cuando la serosa está afectada (Bando et al., 2003). La citología peritoneal positiva también se relaciona con la afectación de los GLs (Zheng et al., 2003). Estas células pueden ser detectadas con la realización de una citología al líquido del lavado peritoneal, aunque la sensibilidad de esta prueba es menor del 25% (Bonenkamp et al, 1996; Susuki et al., 1999; Bando et al 1999).

La positividad del lavado peritoneal es un factor de pronóstico infausto aun en ausencia de carcinomatosis y es considerado como M1 a partir de la 7ª edición del TNM de la UICC.

La siembra tumoral aislada aparece en el 28% de los pacientes (Burke et al., 1998). El tipo histológico también se correlaciona con la citología peritoneal positiva, siendo los tumores indiferenciados los que más frecuencia de citologías positivas tienen (Suzuki et al., 1999). El grado de invasión linfática se correlaciona más estrechamente con la citología peritoneal positiva que la invasión vascular (Suzuki et al., 1999).

Las técnicas de imagen actuales, siguen presentando dificultades para el diagnóstico de la enfermedad peritoneal macroscópica y microscópica. Actualmente se recomienda la realización de la laparoscopia combinada con la citología del lavado peritoneal para realizar una correcta estadificación preoperatoria de la enfermedad, sobre todo en casos con probable invasión de la serosa gástrica según las técnicas de imagen (Bentrem et al., 2005; Van Cutsem et al., 2011; NCCN 2013).

7. RECIDIVA DEL CANCER GASTRICO

La mayoría de cánceres gástricos diagnosticados en países occidentales se detectan en fases avanzadas de la enfermedad debido a lo insidioso de su clínica y su parecido clínico a algunas enfermedades benignas. Distintos estudios llevados a cabo en países occidentales demuestran que alrededor del 60% de estos pacientes son diagnosticados en estadio III o IV (Bonenkamp et al., 1999; Siewert et al., 1993) y aproximadamente el 50% de los pacientes operados recidivará en 5-7 meses (Böhner et al., 2000).

La localización locorregional y peritoneal es la forma más frecuente de recidiva en los carcinomas gástricos. El muñón gástrico representa el principal sitio de recidiva en el 36-80% de los casos según las series (Shchepotin et al., 1995). La diseminación peritoneal se origina fundamentalmente de la exfoliación e implante de células tumorales viables de la neoplasia primaria o de la transección de linfáticos, y aparece durante el seguimiento en más del 50% de los pacientes en los que el tumor gástrico afecta a la serosa (Inoue et al., 2004; Lee et al., 2003). Por el contrario, el hallazgo exclusivo de metástasis a distancia ocurre en el 25-37% de los enfermos con recidiva (Averbach et al., 1996; Böhner et al., 2000; Schwarz et al., 2002). Sin embargo, los porcentajes referidos en la bibliografía varían dependiendo de si la recidiva se certificó mediante reintervención quirúrgica, hallazgos clinicorradiológicos o autopsias.

El patrón de recidiva parece depender del tipo histológico. Es más habitual encontrar metástasis hepáticas con el tipo intestinal y diseminación peritoneal con el carcinoma difuso (Roviello et al., 2003; Gore, 1997; Averbach et al., 1996).

La recidiva aparece durante los primeros 2-3 años tras la resección del tumor primario en el 70-90% de los casos, y durante el tercer a quinto año en un tercio de los enfermos (De Manzoni et al., 2003; Shchpotin et al., 1995). La recidiva locorregional o distancia puede aparecer transcurridos los 5 años de la resección, pero es un hecho muy infrecuente (Siewert et al., 1998). Se considera que el principal factor pronóstico de la recidiva temprana es la afectación ganglionar (Sakar et al., 2004).

La recidiva puede ser sintomática cuando se diagnostica por la clínica o asintomática, cuando se diagnostica por técnicas de imagen o por marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 o CA125). No se ha comunicado mayor supervivencia en el segundo caso (Böhner et al., 2000; Kodera et al., 2003).

Aproximadamente el 4% de los pacientes desarrollan un segundo primario. El cáncer de colon y el de pulmón son los que se diagnostican con más frecuencia, seguidos por el hepatocarcinoma, el cáncer de esófago y el cáncer de mama. El 65% de los cánceres de colon son sincrónicos, mientras que más del 80% de los cánceres de pulmón son metacrónicos. El pronóstico de estos pacientes parece estar más influenciado por el del segundo primario que por el del cáncer gástrico (Ikeda et al., 2003).

7.1. Diagnóstico de la recidiva.

Los protocolos de seguimiento normalmente tienen como objetivo detectar la recidiva en fases asintomáticas en que puedan ser curables. Sin embargo, en la mayoría de los casos de carcinoma gástrico la recidiva solo puede recibir tratamiento con intención paliativa.

Sin embargo, estos protocolos, que básicamente incluyen la realización sistemática de exploraciones complementarias y de marcadores tumorales, no parecen ser superiores a un seguimiento basado en los síntomas y signos clínicos (Lacueva et al., 1995). Esto es atribuible a la dificultad para detectar precozmente la recidiva peritoneal, que es una forma muy frecuente de recidiva en estos enfermos. Entre las exploraciones más utilizadas se encuentran la endoscopia, la tomografía computarizada (TAC) y la determinación de marcadores tumorales.

La endoscopia es útil para diagnosticar la recidiva precoz en la luz del tracto digestivo. Sin embargo, la aparición de una recidiva intraluminal de forma aislada es rara y, en nuestra experiencia, cuando ocurre está causada por la extensión de una recidiva extraluminal (Calpena et al., 2003).

La TAC abdominal helicoidal es la exploración complementaria más utilizada en el seguimiento. Es bastante sensible para detectar recidiva local, adenopatías metastásicas mayores de 0,8 cm, carcinomatosis en el epiploon mayor, ascitis y metástasis hepáticas. Sin embargo, su sensibilidad es baja para detectar las metástasis focales, las adenopatías metastásicas de pequeño tamaño y la carcinomatosis peritoneal miliar (Kim et al., 2002).

Los hallazgos radiológicos que indican la existencia de una carcinomatosis son ascitis, engrosamiento de la pared intestinal y nódulos en el peritoneo, mesenterio o epiploon, en general poco detectable con las técnicas de imagen actuales (Yajima et al., 2006).

La incorporación de la resonancia magnética no ha aportado ventajas significativas sobre la TAC en relación con la detección de adenopatías metastásicas, aunque puede ayudar en la evaluación de lesiones ocupantes de espacio hepáticas detectadas mediante TAC (Sohn et al., 2000).

La tomografía con emisión de positrones marcada con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) detecta lesiones metastásicas por el aumento de la actividad metabólica en lugar de por las características estructurales de la lesión, y su utilidad en el seguimiento del cáncer gástrico ha sido evaluada en un estudio reciente (De Potter et al., 2002; Boiocchi et al., 2014). En este estudio, la precisión diagnóstica, la sensibilidad y la especificidad de la PET-FDG no superó el 70%, y el valor predictivo negativo fue del 60%. Además, se ha observado que su sensibilidad puede disminuir cuando se evalúan neoplasias gástricas de tipo histológico difuso de células en anillo de sello, debido a la poca avidéz que presenta el moco citoplasmático por la fluorodesoxiglucosa (Stahl et al., 2001). El PET no se considera una buena técnica para el seguimiento de estos pacientes, debido a su baja sensibilidad (70%) y especificidad (69%) en la detección de recidivas, particularmente en las intrabdominales (De Potter et al., 2002). No es útil a la hora de detectar metástasis óseas, carcinomatosis peritoneal o pleural (Yoshioka et al., 2003). No obstante, podría tener un papel para la detección de metástasis a distancia, en especial ante el ascenso de los marcadores tumorales con negatividad de las restantes pruebas (Lim et al., 2006; Jadvar et al., 2003).

Los marcadores tumorales más utilizados en el seguimiento de estos pacientes son el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA 19-9, el CA 72-4 y, más recientemente,

el CA 125. El CEA ha sido uno de los marcadores tumorales utilizados con más frecuencia, pero el incremento del CEA antes o al mismo tiempo que la aparición de la recidiva ocurre en la mitad de los casos (Guadagni et al., 1991; Marrelli et al., 2001). Sin embargo, cuando se utilizan conjuntamente el CEA, el CA 19-9 y el CA 72-4, la sensibilidad en la detección de la recidiva aumenta de forma considerable, y el CA 72-4 es el más específico (Takahashi et al., 2003; Marrelli et al., 2001; Joypaul et al., 1995). El CA 72-4 preoperatorio elevado se considera un factor pronóstico de la recidiva (Aloe et al., 2003). Es importante subrayar que la utilización conjunta de los tres marcadores ofrece una sensibilidad significativamente inferior en la detección de la carcinomatosis peritoneal en relación con la recidiva locorregional o a distancia. Finalmente, el CA125 es una glicoproteína que es producida por las células mesoteliales del peritoneo, y sus niveles se elevan ante agresiones inflamatorias y neoplásicas (Miralles et al., 2003). Su determinación podría ser interesante en el seguimiento de estos enfermos, ya que parece que la diseminación peritoneal puede elevar los valores séricos de este marcador (Nakata et al., 1998; Jeixian et al., 2013; Polat et al., 2014).

7.2. Factores pronósticos

Durante los últimos años existe un interés creciente por parte de los investigadores por definir los factores pronósticos en el cáncer gástrico. La utilidad de estas variables es la de establecer los grupos de mayor riesgo de recidiva. En aquellas neoplasias en las que el tratamiento adyuvante ha demostrado su eficacia, los factores pronósticos permiten clasificar a los pacientes dentro de distintos grupos terapéuticos.

La mayoría de los estudios coinciden en que la supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico avanzado es el resultado de la interacción de múltiples factores. También se ha sugerido el papel de estos factores en la predicción de la recidiva en distintas fases del seguimiento postoperatorio (Kunisaki et al., 2004). Existe un conjunto de variables clásicas que han sido estudiadas ampliamente en el pasado. Estas pueden clasificarse en tres grupos que se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3: Factores pronósticos de la recidiva en el cáncer gástrico.

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el tumor	Factores relacionados con el tratamiento
Edad	Localización	Resecabilidad
Sexo	Tamaño	Tipo de resección
Enfermedades asociadas	Forma macroscópica	Tipo de linfadenectomía
Duración de los síntomas	Tipo histológico	Morbimortalidad
Estado inmunológico	Grado de diferenciación	postoperatoria
Estado nutricional	TNM	Transfusión peroperatoria
	Citología peritoneal	Radioterapia
	Características biológicas.	Quimioterapia
	Factores de quimiorresistencia	

7.2.1. Factores relacionados con el paciente

Algunos estudios indican que la edad y el sexo podrían ser factores pronósticos independientes (Bollschweiler et al., 1993). Otros factores considerados han sido la clínica, la pérdida de peso, comorbilidad y el estado inmunitario con resultados dispares.

Existen muchos estudios que han tenido en cuenta la edad como factor pronóstico. No se ha encontrado relación con el riesgo de recidiva pero sí con la supervivencia. El grupo de edad de más de 70 años se ha asociado a una disminución significativa de la supervivencia (Dhar et al., 2000; Arak et al., 1994). Sin embargo, dicha diferencia puede ser atribuida a la comorbilidad en este grupo de edad, que determina tanto la tasa de complicaciones postoperatorias como la causa de muerte.

La incidencia en el hombre es mayor que en la mujer, en una proporción de 2:1. No suelen encontrarse diferencias significativas entre ambos sexos aunque existen estudios aislados que refieren un mejor pronóstico en mujeres (Allgayer et al., 1997).

Otros posibles factores, como la pérdida de peso, comorbilidad y estado inmunitario no se han demostrado todavía como variables independientes significativas en estudios multivariantes. En resumen, no existe un consenso acerca de la importancia de los factores relacionados con el paciente con respecto a la supervivencia (Calpena et al., 2004).

7.2.2. Factores relacionados con el tratamiento

No existe ninguna duda acerca de la gran importancia que tiene para la supervivencia la realización de una completa resección quirúrgica del tumor, tanto macro como microscópica. La supervivencia media tras una resección no curativa (R1 o R2) oscila entre 7 y 11 meses y después de una laparotomía exploradora o gastroyeyunostomía es de 3 a 5 meses. En contraste, la supervivencia media tras una resección curativa alcanza los 75 meses según algunas series (Allgayer et al., 1997). Por lo tanto, la resección curativa puede considerarse como la variable pronóstica independiente más importante.

Existe evidencia de la influencia del hospital en la supervivencia ya que existe una mayor probabilidad de supervivencia entre los pacientes que se operan en hospitales con una gran experiencia en cirugía oncológica (Bollschweiler et al, 1993; Haugstvedt et al., 1993; Dikken et al., 2012). Asimismo, la morbimortalidad postoperatoria tiene un efecto pronóstico independiente constatado (Siewert et al., 1998).

A pesar de los avances en técnicas quirúrgicas, anestesia, nutrición y cuidados postoperatorios de los últimos 20 años, la tasa de mortalidad en cirugía gástrica por cáncer en series occidentales permanece entre el 5,1% en el estudio multicéntrico de Siewert y el 7,8%, de acuerdo con la revisión de Macintyre y Akoh de 1991. En un estudio reciente comparando los registros de 4 países europeos se ha constatado que

la mortalidad postoperatoria sigue siendo alta lo que ha llevado a la centralización en 2 de ellos, Inglaterra y Holanda (Dikken et al. 2013).

La influencia de la transfusión peroperatoria sobre el pronóstico de los enfermos oncológicos ha sido estudiada en relación con diferentes neoplasias. Su efecto inmunosupresor, favorecedor de las recidivas, estaría mediado por una alteración en la función de macrófagos y células T. Aunque en un metaanálisis sobre series no aleatorizadas de pacientes sometidos a resección de un adenocarcinoma gástrico, se encontró un riesgo de recurrencia tumoral o muerte 2,5 veces superior en pacientes transfundidos (Vamvakas, 1995), no existen evidencias de estas diferencias cuando se analizan ensayos clínicos aleatorizados (Lapierre et al., 1998; Allgayer et al., 1997) y su papel como factor independiente todavía está sin demostrar.

7.2.3. Factores relacionados con el tumor

El tamaño tumoral (< 4, 4-10 y > 10 cm) parece comportarse como una variable pronóstico independiente en algunos estudios (Giuliani et al., 2003; Nakamura et al., 1992; Bollschweiler et al., 1993), pero no en otros, tras el análisis multivariante (Maruyama, 1987). Desde hace años es conocido que el grado de invasión parietal se correlaciona con la exfoliación de células libres en la cavidad peritoneal y con la presencia de metástasis ganglionares (Boku et al., 1990; Maruyama, 1989).

Unido al grado de invasión parietal, las metástasis ganglionares se presentan de forma unánime como el factor pronóstico independiente más importante (Yokota et al., 2004; Nakamura et al., 1992; Bollschweiler et al., 1993; Siewert et al., 1998). Así,

cuando se estadifica correctamente la categoría N tras la realización de una linfadenectomía D2, la supervivencia a los 5 años para los N1 es del 53% y para los N2 del 26% (Noguchi et al., 1989). Finalmente, la presencia de metástasis peritoneales o a distancia conlleva un pronóstico ominoso. En el caso de la existencia de metástasis hepáticas sincrónicas, el beneficio de la resección quirúrgica sólo consigue la curación en un número reducido de pacientes (Ochiai et al., 1994), a diferencia de lo que ocurre con las metástasis secundarias a carcinoma colorrectal.

La localización tumoral también se asocia con la supervivencia, siendo los carcinomas del tercio superior del estómago, cardias y unión gastroesofágica los que presentan peores resultados, probablemente debido a que estos últimos se asocian con una mayor diseminación linfática y a un diagnóstico más tardío (Calpena et al., 2003). Algunos autores consideran esta variable como un factor pronóstico independiente (Bollschweiler et al., 1993).

Entre las características histopatológicas, la forma macroscópica (clasificación de Borrmann), el tipo histológico (clasificación de Lauren) y el grado de diferenciación han sido las variables más profusamente estudiadas. No se ha demostrado una relación consistente con el pronóstico para ninguna de las clasificaciones existentes. Con respecto al grado de diferenciación, los resultados son poco concluyentes. También los resultados son contradictorios para la invasión linfática y vascular, aunque, en general, se asocian a una disminución de la supervivencia (Yokota et al., 2004; Villar et al., 2000).

El gen p53 pertenece al grupo de los genes supresores. Se considera que la forma nativa de p53 es un protector frente a la transformación maligna, ya que cuando

la célula se transforma hace que entre en apoptosis. Se pueden detectar mutaciones y pérdidas de alelos en el 30-60% de los tumores gástricos, independientemente de su tipo histológico (Tahara et al., 1993; Oliver et al., 2007). Las alteración de p53 son más frecuentes en los adenocarcinomas de cardias y esófago distal, que en los de tercio distal del estómago, sugiriendo diferente origen genético. (Gonda et al., 2004; Flejou et al., 1999; Tolbert et al., 1999). No existe consenso respecto a su influencia en el pronóstico de esta neoplasia. Algunos estudios señalan un impacto sobre la supervivencia, con acortamiento del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia en general (Joypaul et al., 1994; Martin et al., 1992; Starzynska et al., 1992). Otros estudios, sin embargo, no han hallado relación con el pronóstico de estos pacientes (Hurlimann et al., 1994; Kakeji et al., 1993; Gabbert et al., 1995).

7.3. Tratamiento de la recidiva del carcinoma gástrico

El tratamiento de la recidiva tumoral gástrica es uno de los problemas más difíciles de la oncología clínica. Se trata de casos con baja tasa de resecabilidad y morbimortalidad postoperatoria elevada.

Pocos casos son candidatos a tratamiento quirúrgico. De ellos, no es posible la reexcisión debido a la extensión a órganos adyacentes en el 77% de los casos (Shchepotin et al., 1995). De los casos resecables, en el 45% implica la inclusión de órganos vecinos. En general, la cirugía de rescate es posible con más frecuencia en casos de gastrectomía subtotal con anastomosis retrocólica, que cuando esta es antecólica. Sin embargo, algunos autores opinan que es preferible la anastomosis antecólica ya que facilita la localización de la anastomosis y disminuye el riesgo de

invasión del páncreas, árbol biliar, vena porta o plexo celíaco (Shchepotin et al., 1995).

El pronóstico general de estos pacientes no es bueno, con supervivencias del 25% al año, en los escasos casos que se puede conseguir una resección quirúrgica completa (Herfarth et al., 1987).

La resección de las metástasis hepáticas es controvertido y solo se plantea en pacientes seleccionados. Un estudio reciente, mostró una supervivencia global tras la resección hepática del 38% a los 5 años. Los mejores resultados se obtuvieron en las metástasis solitarias menores de 5 cm de diámetro, independientemente de que sea sincrónica o metacrónica (Sakamoto et al., 2003).

Existen distintos esquemas terapéuticos que han sido empleados en estos pacientes, con resultados dispares. En principio, todo paciente que tenga buen estado general y presente una recaída, debe incluirse en un ensayo clínico. La posibilidad de la quimioterapia intraarterial hepática tras la resección de una metástasis hepática puede aumentar la supervivencia (Shirabe et al., 2003). En los casos de ictericia obstructiva por recidiva local y buen estado general, la quimiorradioterapia puede ofrecer una paliación satisfactoria, con una supervivencia media de 14 meses (Lo et al., 2000; Miceli et al., 2014).

II. Justificación, hipótesis y objetivos

1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El cáncer gástrico es una de las enfermedades malignas más prevalentes del mundo. En ausencia de diseminación peritoneal o de metástasis a distancia, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo incierto cuando existe afectación ganglionar, incluso tras la realización de una linfadenectomía extendida y la obtención de una resección R0.

El sistema de estadificación habitualmente utilizado es el TNM de la UICC. Este sistema recomienda obtener al menos 16 GLs para la realización de una correcta estadificación. En las series occidentales se obtienen 16 GLs en menos del 50% de las disecciones del cáncer gástrico, por lo que tenemos un gran número de paciente con adenocarcinomas gástricos con riesgo elevado de ser mal clasificados.

La utilización de nuevos sistemas de estadificación pronóstica podría identificar a aquellos pacientes que, por la obtención de un número insuficiente de GLs en la disección quirúrgica, presenten peor pronóstico o incluso precisen la administración de tratamiento adyuvante.

2. HIPOTESIS DEL ESTUDIO

Los sistemas de estadificación linfática LNR y LODDS tienen una capacidad de predicción y discriminación pronóstica superior a la clasificación TNM 7ª edición, cuando el número de GLs analizados es insuficiente (<15 GLs).

Mediante un modelo bayesiano, es posible identificar en los tumores con GLs negativos, subgrupos con supervivencias distintas en función del número de GLs analizados.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. Objetivo Principal

Establecer la capacidad de predicción y discriminación pronóstica de los sistemas de estadificación LNR y LODDS y compararlos con la clasificación TNM 7ª edición. Así mismo, analizar la probabilidad de error mediante un modelo bayesiano en los tumores estadificados como pN0 en función del número de ganglios analizados y delimitar subgrupos con supervivencia distinta.

3.2. Objetivos específicos

1. Analizar la supervivencia y la capacidad discriminadora por categorías del sistema de estadificación LNR.
2. Estudiar la supervivencia específica y la capacidad discriminadora por categorías del sistema de estadificación LODDS.
3. Determinar la capacidad discriminadora de los sistemas de estadificación LNR y LODDS y de la clasificación TNM 7ª edición, en función de la existencia de un número suficiente o insuficiente (< 16) de GLs analizados.

4. Establecer diferentes grupos de riesgo en los tumores con GLs negativos (pN0) mediante un modelo probabilístico bayesiano contrastando su supervivencia a largo plazo.



III. Material y método



1. PACIENTES

La obtención de los datos necesarios para el estudio se realizó mediante la revisión de 326 historias clínicas de pacientes intervenidos de forma programada de cáncer gástrico entre los años 2004 y 2010.

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva mediante muestreo consecutivo participando tres hospitales de la Comunidad Valenciana en el estudio: el Hospital General Universitario de Elche (HGUE) (A), el Hospital General Universitario de Castellón (HGUC) (B), y el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (HUPLF) (C).

1.1. Criterios de inclusión:

- Se incluyeron en el estudio todos los pacientes intervenidos de forma programada de cáncer gástrico, en el HGUE, el HGUC y el HUPLF entre los años 2004 y 2010, con intención curativa y a los que se les había realizado una resección R0. Se define la resección R0 a aquella resección en la que el cirujano confirma la completa resección del tumor, el patólogo informa de los márgenes quirúrgicos están libres de tumor y no existen metástasis a distancia y/o carcinomatosis conocidas en el momento de la cirugía y/o citología positiva en el lavado peritoneal en el estudio diferido.
- Para poder ser incluido en el estudio, cada paciente debía disponer de un informe anatomopatológico completo de la pieza de resección quirúrgica,

incluyendo el tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado de invasión, la afectación ganglionar y el número de GLs analizados.

- Todos los pacientes debían haber estado sometidos a seguimiento.

1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico.
- Pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica I o II.
- Pacientes que presentaban citología peritoneal positiva.
- Pacientes con tumores no resecables.
- Pacientes a los que se les realizó cirugía con intención paliativa.
- Pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico de inducción

2. METODO

Se recogieron las variables demográficas, clínicas, e histopatológicas siguientes:

- Edad
- Sexo
- Localización del tumor
- Tipo histológico
- Tipo de gastrectomía
- Profundidad de invasión transmural (pT)
- Número total de ganglios analizados
- Número de ganglios positivos (pN)

- Extensión de la linfadenectomía fijada por el cirujano
- Tratamiento adyuvante
- Recidiva: clasificada como locorregional, carcinomatosis, a distancia o mixta.
- Supervivencia general
- Supervivencia específica

2.1. Evaluación preoperatoria

Se realizó endoscopia digestiva alta con biopsia del tumor, analítica completa con biología hepática y marcadores tumorales (CEA, CA19.9) y tomografía axial computerizada toraco-abdomino-pélvica en todos los pacientes.

Se realizó laparoscopia exploradora en aquellos pacientes en los que existían dudas sobre la existencia de carcinomatosis peritoneal.

2.2. Técnica quirúrgica

Como norma se realizó una gastrectomía subtotal en los tumores del tercio inferior del estómago. Se ajustaron los límites de la resección con un margen de seguridad mínimo de 5 cm. Se realizó una gastrectomía total en los tumores de tercio medio y superior del estómago. El restablecimiento de la continuidad digestiva se realizó mediante la interposición de un asa en Y de Roux. Las anastomosis se realizaron de forma manual o mecánica a elección del cirujano. No se realizaron esplenectomías ni pancreatomectomías distales salvo invasión directa de estos órganos por el tumor.

2.2.1. Linfadenectomía

La decisión del tipo de linfadenectomía a realizar dependió del cirujano, habitualmente en función de la edad del paciente y su comorbilidad. Se consideró linfadenectomía D1 como la resección de las estaciones linfáticas de la 1 a la 7, y la linfadenectomía D2 modificada como la resección de las estaciones ganglionares de la D1 más la 7, 8a, 9 y 11p.

2.3. Tratamiento adyuvante

Se registró que pacientes se trataron con tratamiento adyuvante. En general, se indicó tratamiento adyuvante en aquellos pacientes con GLs positivos que reunían condiciones de *performance status*.

2.4. Estudio histopatológico

Las piezas se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica tras su extracción quirúrgica. Se recogieron las variables que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Datos histopatológicos extraídos de las piezas de cáncer gástrico.

1. Tamaño del tumor(cm)
2. Localización del tumor
3. Infiltración de la pared
 - a. Mucosa
 - b. Submucosa
 - c. Muscular propia
 - d. Subserosa
 - e. Serosa
 - f. Sobrepasa la serosa
 - g. Estructuras vecinas
4. Grado de diferenciación
 - a. Bien diferenciado
 - b. Moderadamente diferenciado
 - c. Poco diferenciado
5. Tipo histológico
 - a. Intestinal
 - b. Difuso
 - c. Células en anillo de sello
 - d. Mixto
6. Bordes de resección
7. Número de ganglios resecados
8. Número de ganglios metastatizados
9. Citología lavado peritoneal

2.5. Estadificación

La estadificación tumoral se realizó de acuerdo con la 7ª clasificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clasificación de estadios para carcinoma de estómago (7ªed.,2010) TNM	
T	<p>Tx – Tumor primario no evaluables</p> <p>T0 – No evidencia de tumor primario</p> <p>Tis – Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.</p> <p>T1 – Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.</p> <p>T1a – Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa.</p> <p>T1b – Tumor que invade la submucosa</p> <p>T2 – Tumor que invade la muscularis propia – sin extensión a los ligamentos gastrohepáticos, gastrocolónicos, epiplón mayor ni epiplón menor.</p> <p>T3 – Tumor que penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión al peritoneo visceral o estructuras adyacentes*</p> <p>T4 – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes*</p> <p>T4a – Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)</p> <p>T4b – Tumor que invade estructuras adyacentes*</p>
N	<p>N0 – No metástasis a Gls regionales. Se debe usar pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados fueron negativos para metástasis, independiente del número de ganglios resecados.</p> <p>N1 – Metástasis a uno o dos Gls regionales</p> <p>N2 – Metástasis de tres a seis Gls regionales</p> <p>N3 – Metástasis en siete o más Gls regionales</p> <p>N3a – Metástasis en siete a quince Gls regionales</p> <p>N3b – Metástasis en 16 o más GLs regionales.</p>
M	<p>M0 – No metástasis a distancia</p> <p>M1 – Metástasis a distancia</p>

Estadios Clasificación TNM 7ª edición

- Estadio 0 – Tis N0 M0
- Estadio IA – T1 N0 M0
- Estadio IB – T2 N0 M0; T1 N1 M0
- Estadios IIA – T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
- Estadio IIB – T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
- Estadio IIIA – T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
- Estadio IIIB – T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
- Estadio IIIC – T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
- Estadio IV – Cualquier T Cualquier N M1

2.6. Establecimiento de los grupos de riesgo.

En una primera fase del estudio, se utilizó un modelo bayesiano para establecer los grupos de riesgo y su probabilidad de error en los tumores pN0, en función del número de ganglios analizados. Posteriormente, se evaluó la supervivencia específica obtenida en cada uno de los grupos de riesgo.

Posteriormente, en la siguiente fase del estudio, se estableció una estratificación pronóstica de todos los adenocarcinomas gástricos de la serie calculando el ratio ganglionar (LNR) y el logaritmo natural (neperiano) del ODDS ganglionar (LODDS). A continuación, se compararon las supervivencias específicas de las distintas categorías de LNR y de LODDS entre sí, y con los estadios pN de la clasificación UICC TNM 7ª edición.

2.6.1. Modelo Bayesiano

Seguimos un modelo matemático basado en el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de error cuando los pacientes son clasificados como pN0 después de una resección gástrica, mediante la fórmula:

$$P(N+ / n-) = \frac{P(N+) \times P(n- / N+)}{[P(N+) \times P(n- / N+)] + [P(N-) \times P(n- / N-)]}$$

- P(N+/n-): es la probabilidad de que un paciente con GLs positivos sea identificado como negativo. Es la probabilidad de error en un paciente diagnosticado como pN0
- P(N+): es la prevalencia general de pacientes con GLs positivos.
- P(N-): es la prevalencia de pacientes con GLs negativos.
- P(n-/N+): es la probabilidad *a priori* de analizar solo GLs negativos cuando existen GLs positivos (sensibilidad diagnóstica o probabilidad de falso negativo). Esta probabilidad se regirá por una distribución de probabilidad hipergeométrica, cuyo cálculo implica 4 parámetros: la suma de GLs obtenidos de pacientes con GLs positivos en la serie; la suma de GLs positivos entre todos los GLs analizados en pacientes con GLs positivos; el número total de GLs analizados en los pacientes dados; y un parámetro final igualando el cero, indicando que no se encontraron GLs positivos. Esta probabilidad puede ser

fácilmente calculada mediante una hoja de cálculo y con la fórmula del teorema de Bayes.

- $P(n-/N-)$: es la probabilidad a priori de recuperar GLs negativos, cuando no existen GLs afectos (especificidad). Lógicamente el valor debería ser 1, porque es un proceso seguro.

Después de calcular la probabilidad de error para pacientes pN0, según cada cifra de GLs analizados, se establecieron diferentes grupos de riesgo según el número de GLs analizados. Para efectos comparativos se creó otro grupo de pacientes con 1 o 2 GLs positivos (pN1) porque los pacientes pN0 con un número insuficiente de GLs analizados tienen una probabilidad substancial de ser en realidad tumores pN1, que de ser pN2 o pN3.

Para comprobar los subgrupos de riesgo de mala clasificación en los tumores pN0 se trazó una curva en relación con la prevalencia de GLs positivos en subgrupos de cinco GLs, utilizando el límite de intervalo de confianza del 99,9% de la prevalencia de GLs positivos en todos los pacientes.

2.6.2. Ratio de ganglios linfáticos (LNR)

Se calculó el ratio ganglionar (LNR) para establecer diferentes categorías pronóstico mediante este sistema de estadificación. El valor del LNR varía de 0 y 1,

representando la proporción entre el número de GLs positivos y el número total de GLs analizados. Se calculó usando la fórmula:

$$LNR = \frac{N \text{ positivos}}{N \text{ totales}}$$

Se estratificó a los pacientes en diferentes grupos pronóstico según el valor obtenido de 0 a 100% y posteriormente se reagruparon en 4 grupos:

- LNR0: 0%
- LNR1: 1-25%
- LNR2: 26-75%
- LNR3: >76%

Los puntos de corte para establecer las categorías LNR fueron elegidos en función de las curvas de supervivencia específica, de acuerdo con los LNR tomados como variable continua y el test de Log Rank.

2.6.3. Logaritmo de ganglios linfáticos (LODDS)

Se calculó el LODDS para establecer diferentes categorías pronóstico mediante este sistema de estadificación. El LODDS se define como el logaritmo del ratio entre el número de GLs positivos y el número de GLs negativos analizados tras la linfadenectomía. Se calculó usando la fórmula:

$$\log e \left(\frac{pN + 0,5}{nN + 0,5} \right)$$

- pN: número de GLs positivos
- nN: número de GLs negativos

El valor 0,5 es un factor corrector que se añade en el numerador y denominador para incongruencias del cálculo matemático.

Se establecieron grupos de riesgo según los LODDS, tanto para tumores con GLs negativos como positivos, analizando la supervivencia específica en cada grupo.

Se estratificó a los pacientes en diferentes grupos pronóstico según el valor obtenido de -5 a +5 y posteriormente se reagruparon en 4 grupos:

- LODDS 1: -5 a -3,
- LODDS2 : -3 a -1
- LODDS 3: -1 a 3
- LODDS 4 :3 a 5

Los puntos de corte para establecer las categorías de LODDS fueron elegidos en función de las curvas de supervivencia específica y el test de Log Rank.

2.7. Seguimiento postoperatorio.

El seguimiento postoperatorio de estos pacientes se realizó en las consultas externas de los hospitales participantes en el estudio. Los pacientes fueron revisados cada 4 meses, los dos primeros años y posteriormente 2 veces al año. Los controles consistieron en anamnesis, exploración física y analítica con marcadores tumorales, y ecografía o TC cada 6 meses. Se informó a los pacientes acerca de los síntomas y signos por los que debían acudir antes de la fecha a la consulta.

Se tuvo en cuenta solo la primera localización de la recidiva diagnosticada, que fue clasificada como locorregional, carcinomatosis, a distancia o combinada. Se consideró recidiva locorregional aquella que se produjo en la anastomosis, o en el lecho tumoral, o en el área de drenaje linfático gástrico. Se consideró carcinomatosis la referida por signos del TC o por la objetivación de nódulos peritoneales en una segunda laparotomía. Se consideró metástasis a distancia aquellas producidas por vía sanguínea.

2.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA para Windows v12. Los valores medios se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana con el rango.

Para el análisis univariante se usó el test de Fisher, el test de T-Student, el test de ANOVA, y el coeficiente de correlación de Spearman.

El análisis de supervivencia se consideró desde la fecha de la cirugía hasta el día del fallecimiento relacionado con la neoplasia y el último día de seguimiento en los pacientes que no fallecieron. El cálculo de la supervivencia se realizó en meses mediante el método de Kaplan-Meier y se utilizó el test Log-Rank, para estimar las diferencias en la supervivencia global y la supervivencia específica de enfermedad. El análisis multivariante fue realizado mediante el test de regresión de Cox, los factores pronósticos fueron comparados mediante el hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Las curvas de supervivencia específica de los sistemas de clasificación pN, LNR y LODDS se compararon mediante el test log-rank por pares. Como nivel de significación estadística se aceptó un valor de $p < 0.05$.



IV. Resultados



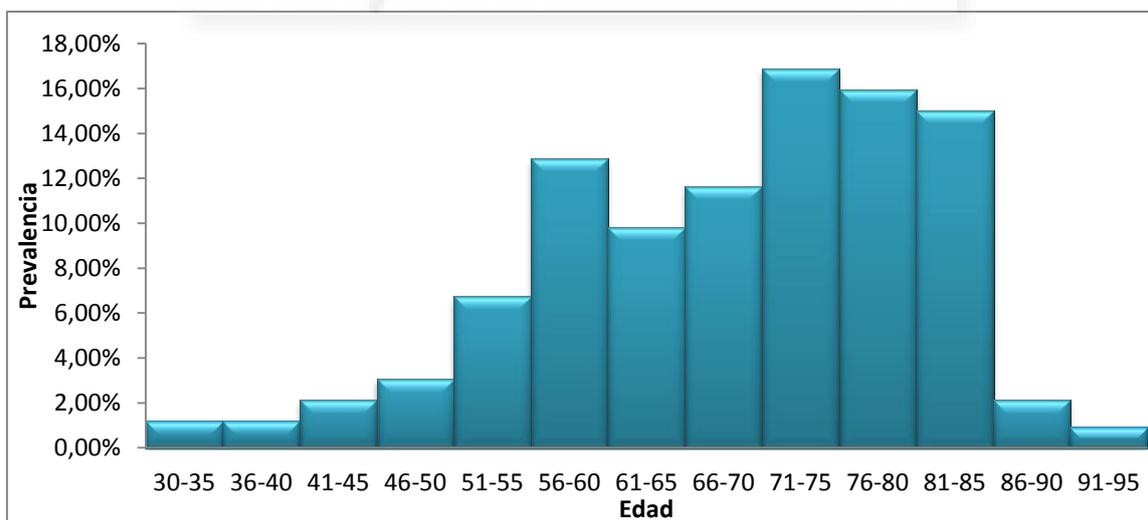
1. ANALISIS DESCRIPTIVO

Fueron incluidos en el estudio 326 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, a los que se realizó una resección R0, en el HGUE, HGUC y el HUPLF, en el periodo comprendido entre 2004 y 2010. Los datos clínico patológicos se detallan en la Tabla 5.

1.1. Edad y sexo

No se encontraron diferencias en la distribución de la edad y el sexo de los pacientes incluidos en nuestra serie entre los tres hospitales (Tabla 5). La mediana de edad fue de 71 años (32-93) y 110 pacientes tenían más de 75 años (38%). De los 326 pacientes incluidos en la muestra 212 (65%) eran varones y 114 (35%) fueron mujeres.

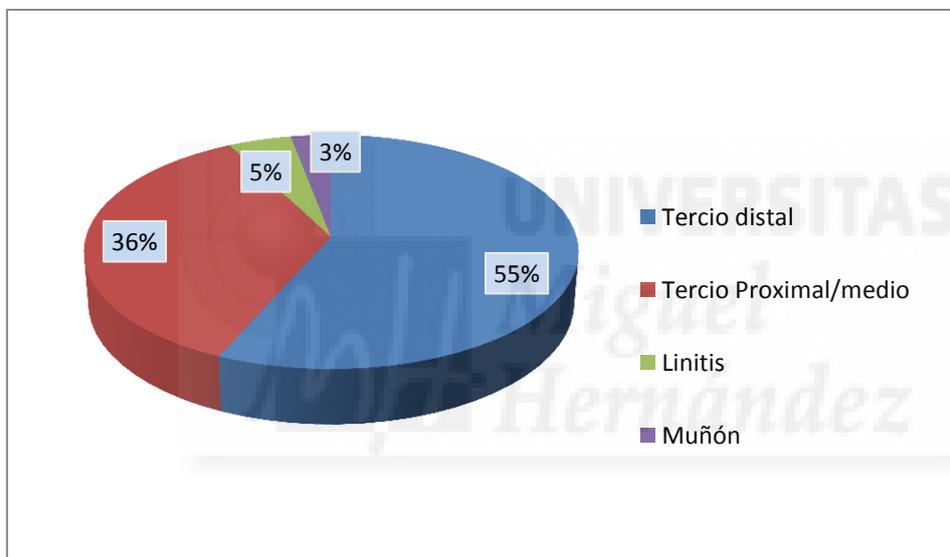
Figura 3: Distribución de pacientes según edad



1.2. Localización del tumor, tipo histológico y grado de diferenciación

En 180 pacientes (55%) el tumor se localizaba en el tercio distal del estómago, en 116 (36%) la localización fue en el tercio proximal o medio del estómago. Quince pacientes (5%) fueron clasificados como linitis (Figura 4). En 11 (3%) pacientes el tumor se localizó en el muñón gástrico. No encontramos diferencias significativas de esta variable entre los tres hospitales (Tabla 5).

Figura 4: Distribución de la localización del tumor



1.3. Tipo histológico

El tipo histológico más frecuente fue el tipo intestinal, en 187 (57%) pacientes, seguido por el tipo difuso en 132 (40%) pacientes. El tipo mixto tan solo fue encontrado en 7 pacientes (3%). En el HGUC la proporción del tipo difuso fue superior a los otros dos hospitales. Así mismo, el tipo histológico células en anillo de sello fue más frecuente en el HUPLF.

1.4. Grado de diferenciación tumoral

Ciento sesenta y ocho pacientes (51%) tuvieron adenocarcinomas pobremente diferenciados, 90 pacientes (28%) tumores moderadamente diferenciados y 68 pacientes (21%) tumores bien diferenciados. No encontramos diferencias significativas en el grado de diferenciación tumoral entre los tres hospitales (Tabla 5).

1.5. Estadio tumoral

Ciento diecinueve pacientes (36%) presentaban tumores pT1-T2, siendo el 63% restante tumores pT3-T4. No se encontraron diferencias entre los tres hospitales (Tabla 5).

En cuanto al estadio ganglionar, el porcentaje de tumores pN0 varió entre 39% y 47% y el de pN positivos entre el 53% y 61%, sin diferencias significativas entre los tres hospitales. El 15% de los tumores de nuestra serie fueron pN1, existiendo diferencias entre los tres hospitales, que variaban del 18% del HGUE al 8% del HUPLF. Los tumores pN2 supusieron el 15% de los tumores, sin diferencias entre los tres hospitales. El 29% de los tumores de nuestra serie fueron diagnosticados como pN3. Al igual que ocurría con los tumores pN1, encontramos diferencias entre los tres hospitales. En el HUPLF el porcentaje de tumores pN3 fue de 39% frente al 19% del HGUE y al 22% del HGUC (Figura 5).

Figura 5: Estadio ganglionar por hospitales

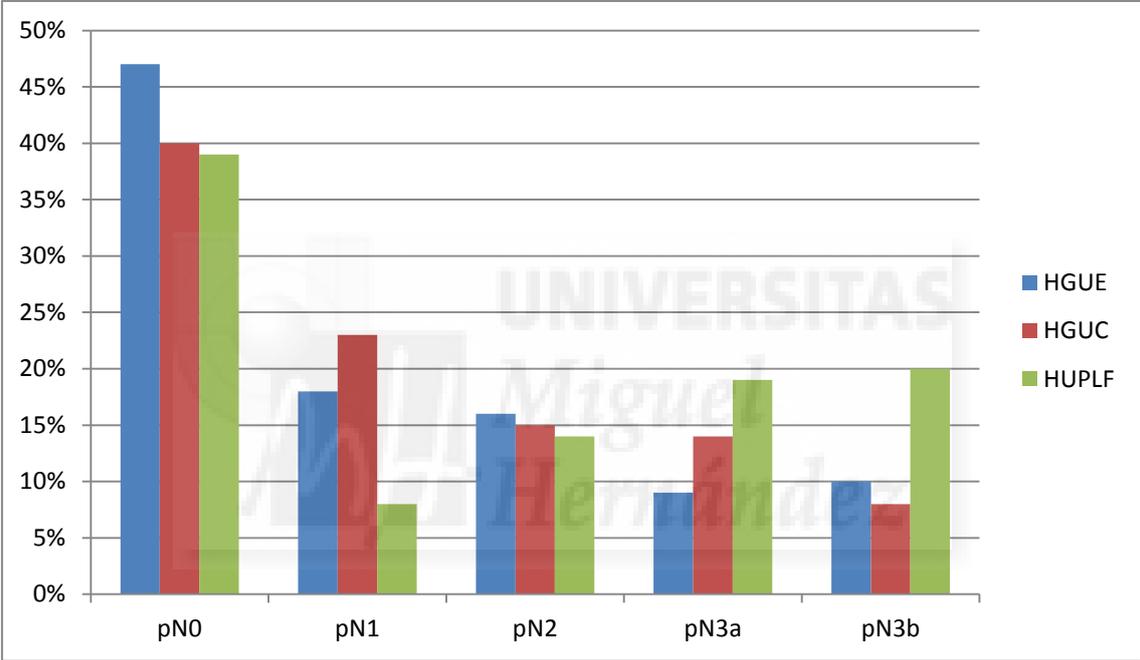


Tabla 5. Características clínicas e histopatológicas de la serie en los 3 hospitales

	A n=100	B n=73	C n=153	p value	Todos n=326
Edad	68±12	68±12	68±13	0.809	68.3±12
Sexo				0.570	
Hombres	69 (69%)	45(62%)	98(64%)		212(65%)
Mujeres	31 (31%)	28(38%)	55 (36%)		114 (35%)
Localización				0.012	
Linitis	3 (3%)	0	12 (8%)		15(5%)
Tercio medio-superior	31 (40%)	29 (38%)	48 (32%)		117 (36%)
Tercio inferior	50 (50%)	40 (55%)	92 (60%)		182 (57%)
Muñón	7 (6%)	4 (5.5%)	1 (0.7%)		12 (3%)
Clasificación Histológica				0.025	
Intestinal	65 (65%)	37 (51%)	85 (56%)		187 (57%)
Difuso	14 (14%)	22 (30%)	23 (15%)		59 (18%)
Células en anillo de sello	18 (18%)	12 (16%)	43 (28%)		73 (22%)
Mixto	3 (3%)	2 (3%)	2 (1%)		7 (2%)
Grado de diferenciación				0.155	
Bien	28 (28%)	10 (14%)	30 (20%)		68 (21%)
Moderadamente	23 (25%)	20 (27%)	47 (31%)		90 (28%)
Pobremente	49 (49%)	43 (59%)	76 (48%)		168 (51%)
Gastrectomía				0.651	
Subtotal	41 (41%)	26 (36%)	79 (52%)		146 (45%)
Total	59 (59%)	47 (64%)	74 (48%)		180 (55%)
Linfadenectomía				<0.001	
D1	43 (43%)	44 (60%)	8 (5%)		95 (29%)
D2 modificada	57 (57%)	29 (40%)	145 (95%)		231 (71%)
≤15 GL disecados	58 (58%)	37 (51%)	25 (16%)	<0.001	120 (37%)
≥16 GL disecados	42 (42%)	36 (49%)	128 (84%)		206 (63%)
Número de ganglios linfáticos				<0.001	
D1	16.6±11	16.23±10.2	27±12		21.4±12.5
D2 modificada	13±8.7	13.3±8,3	8.2±2.6		13.8±8.2
D2 modificada	19.3±11.9	20.7±11.3	28±11.5		25±12.2
pT				0.805	
T1-T2	36 (36%)	29 (40%)	54 (35%)		119 (36%)
T3-T4	64 (64%)	44 (60%)	99 (65%)		207 (63%)
pN				0.008	
pN0	47 (47%)	29 (40%)	59 (39%)		135 (41%)
pN+	53 (53%)	44 (60%)	94 (61%)		191 (59%)
pN1	18 (18%)	17 (23%)	13 (8%)		48 (15%)
pN2	16 (16%)	11 (15%)	21 (14%)		48 (15%)
pN3a	9 (9%)	10 (14%)	29 (19%)		48 (15%)
pN3b	10 (10%)	6 (8%)	31 (20%)		47 (14%)

Hospitales: A: Hospital General Universitario de Elche; B: Hospital General Universitario de Castellón; C: Hospital Universitario Politécnico La Fe Valencia

Datos mostrados como frecuencia (%) o media ± desviación estándar

GLs: ganglios linfáticos

2. TIPO DE CIRUGÍA Y DE LINFADENECTOMÍA

Se realizaron 180 (55%) gastrectomías totales y 146 (45%) gastrectomías subtotalet. No se encontraron diferencias significativas en el tipo de cirugía entre los tres hospitales.

La linfadenectomía más frecuentemente realizada fue la linfadenectomía D2 modificada realizándose en 231 pacientes (71%). Hubo diferencias significativas entre los 3 hospitales, siendo más frecuentemente realizada en el HUPLF ($p < 0.001$). La mediana de GLs disecados fue de 20 (1-69), encontrando igualmente diferencias significativas entre los tres hospitales. En el HUPLF, la mediana de GLs disecados fue de 25 (5-69) frente a los 15 (1-48) del HGUC, cifra muy similar a la del HGUE 14 (1-57) ($p < 0.001$) (Tabla 5)

Globalmente se realizó con más frecuencia la linfadenectomía D2 modificada que la D1 tanto en el grupo de tumores pN0 (61%) como en el grupo de tumores pN1 (65%). Se obtuvieron al menos 16 GLs en el 52% de los tumores pN0, el 50% de los pN1 y el 71% de los tumores pN positivos (Tabla 5). La mediana de GLs disecados fue de 24 (2-69) en las linfadenectomías D2 modificadas y de 12 (1-40) en las linfadenectomías D1.

Para los tumores pN0 y pN1 se analizaron un número similar de GLs. En las linfadenectomías D2 modificadas la mediana de GLs analizados fue de 20 (4-56) para los pN0 y de 18 (2-41) para los pN1. En las linfadenectomías D1 se obtuvo una mediana de GLs analizados de 10 (1-27) para los pN0 y de 8 (1-35) para los pN1 (Tabla 6).

Se observaron diferencias entre la extensión de la linfadenectomía referida por el cirujano y el número de GLs analizados por los patólogos. Al menos 16 GLs fueron disecados en 176 de 231 pacientes (76.2%) a los que se les practicó una linfadenectomía D2 modificada; y en 30 de 95 pacientes (31,6%) de las linfadenectomías D1. La correlación entre la extensión de la linfadenectomía referida por el cirujano y el número de GLs analizados por el patólogo fue significativa (Correlación de Spearman= 0,414; $p < 0.001$).

Tanto en la extensión de la disección como en el número de GLs analizados se observó una correlación negativa con la edad del paciente (Correlación de Spearman= 0,301 y -0,220 respectivamente) (Tabla 7). Al 90% de los pacientes menores de 61 años se les realizó una linfadenectomía D2, en cambio la cifra descendía al 55% si los pacientes son mayores de 75 años (Tabla 7).

Tabla 6: Datos clínicos y patológicos globales relativos al estadio pN.

	Todos pN0 n=135	pN1 7 th ed n=48	Todos pN+ n=191
Edad	68.9±12.2	68.2±11.5	68.6±12.7
Sexo			
Hombre	88 (65%)	32 (67%)	124 (65%)
Mujer	47 (35%)	16 (33%)	67 (35%)
Localización			
Linitis	2 (1%)	1 (2%)	13 (7%)
Tercio medio-superior	36 (27%)	15 (33%)	80 (41%)
Tercio inferior	88 (66%)	36 (64%)	92 (50%)
Muñón	8 (6%)	1 (2%)	3 (2%)
Clasificación Histológica			
Intestinal	87 (64%)	33 (69%)	100 (52%)
Difusa	17 (13%)	7 (15%)	42 (22%)
Células en anillo de sello	29 (21%)	5 (10%)	44 (23%)
Mixto	2 (1%)	3 (6%)	5 (3%)
Grado de diferenciación			
Bien	41 (30%)	7 (15%)	27 (14%)
Moderadamente	40 (30%)	16 (33%)	50 (26%)
Pobrementemente	54 (40%)	25 (52%)	114 (58%)
Linfadenectomía			
D1	53 (39%)	17 (35%)	42 (22%)
D2 modificada	82 (61%)	31 (65%)	149 (78%)
≤15 GL disecados	65 (48%)	24 (50%)	55 (29%)
≥16 GL disecados	70 (52%)	24 (50%)	136 (71%)
Gastrectomía			
Subtotal	73 (54%)	22 (46%)	73 (38%)
Total	62 (46%)	26 (54%)	118 (62%)
Número de ganglios linfáticos			
D1	18±11	16.9±11.3	23.8±12.7
D2 modificada	10.7±8.5	10.8±9.2	15.3±9.4
D2 modificada	22.6±11.1	20.1±11.1	26.2±12.6
pT condensado (7th Edition)			
T1-T2	83 (62%)	17 (35%)	36 (19%)
T3-T4	52 (38%)	31 (61%)	155 (81%)
pN (7th Edition)			
pN0	135 (41%)		
pN+			143 (58%)
pN1		48 (15%)	
pN2			48 (15%)
pN3a			48 (15%)
pN3b			47 (14%)
Mortalidad global	46 (37%)	22 (54%)	123 (73%)
Mortalidad específica	15 (12%)	15 (37%)	106 (63%)
Tratamiento adyuvante			
No	114 (84%)	20 (42%)	53 (28%)
Si	21 (16%)	28 (58%)	138 (72%)
Recidiva	17 (13%)	18 (37%)	127 (66%)

Datos mostrados como frecuencia (%) o media ± desviación estándar
GL: ganglios linfáticos

Tabla 7: Relación entre edad y tipo de linfadenectomía o número de GLs disecados

Edad	<61	61-75	>75	Rho* Valor p
Linfadenectomía				<0.001
D1	8 (10%)	32 (29%)	45 (45%)	
D2	73 (90%)	79 (71%)	54 (55%)	
Número de GL disecados				< 0.001
≤15	18 (22%)	38 (34%)	49 (49%)	
≥16	63 (78%)	73 (66%)	50 (51%)	

* Spearman Correlation
GL: ganglios linfáticos

3. MORTALIDAD POSTOPERATORIA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE

Catorce pacientes (4,8%) murieron durante el periodo postoperatorio. Diez pacientes fallecieron por complicaciones sépticas intrabdominales. De ellos siete pacientes fallecieron por dehiscencia de la anastomosis esofagoyeyunal, un paciente falleció por colecciones intrabdominales, un paciente por una fístula postoperatoria del colon transversal, y un paciente tras reintervención por evisceración. Un paciente falleció a causa de un tromboembolismo pulmonar y dos pacientes fallecieron tras una hemorragia digestiva alta postoperatoria y complicaciones de la misma. Un paciente falleció tras una parada respiratoria y no se pudo constatar la causa de la misma. Con una incidencia de fugas anastomóticas del 2.14%.

Se administró tratamiento adyuvante a 21 pacientes (16%) con tumores pN0 y a 28 pacientes (58%) con tumores pN1, al 72.9% de los tumores pN2 y al 78.9% de los tumores pN3. No hubo diferencias entre los 3 hospitales (Tabla 6).

La media de supervivencia específica de la serie fue de 62.87 meses (57.6-68.1 meses IC: 95%).

4. ANALISIS DE LOS ADENOCARCINOMAS PNO

4.1. Identificación de grupos de riesgo en los adenocarcinomas pN0

Realizamos el análisis del grupo de tumores pN0, mediante el teorema de Bayes. El teorema de Bayes nos permite identificar la probabilidad de error de una mala clasificación de los pacientes sin afectación ganglionar metastásica después del examen patológico en relación a la posibilidad de que pudiera tratarse de un pN1 (1 o 2 ganglios metastatizados). Se incluyeron en este análisis los 291 pacientes tratados en el período 2001-2009. Ciento veinte tres pacientes (41%) fueron catalogados como pN0, sin diferencias significativas entre los tres hospitales (Tabla 5)

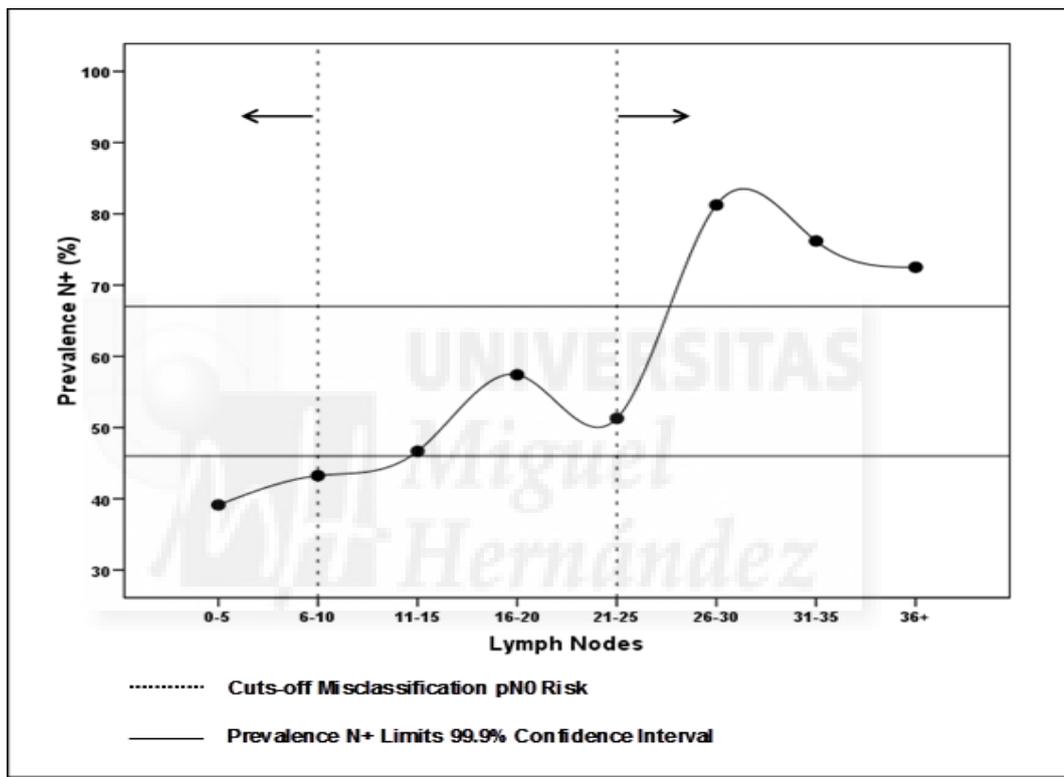
Para el cálculo del teorema de Bayes se calculó previamente la prevalencia de GLs positivos en nuestra serie, por grupos crecientes de 5 GLs analizados (Figura 6). La curva fue trazada de acuerdo a la prevalencia de GLs positivos en subgrupos de 5 GLs obtenidos y con intervalo de confianza del 99,9% de la prevalencia de GLs positivos en todos los pacientes. Se establecieron así tres grupos de pacientes con diferente riesgo de estar mal clasificados según el número de GLs analizados que tuvieran.

La probabilidad de error para cánceres gástricos con GLs negativos después del examen patológico se muestra en la tabla 8.

El modelo Bayesiano revela como, la probabilidad de error disminuye gradualmente conforme el número de GLs negativos analizados aumenta. La

probabilidad de mala clasificación fue del 2,5% o menor, cuando más de 26 GLs eran analizados, y en nuestro estudio estos carcinomas fueron etiquetados como de bajo riesgo de mala clasificación (LR).

Figura 6. Prevalencia de GLs positivos por subgrupos de GLs totales analizados.



La probabilidad de mala clasificación fue menor del 15% cuando 10 o más GLs negativos eran analizados. Los carcinomas con menos de 10 GLs negativos analizados fueron considerados como de alto riesgo de mala clasificación (HR). Los pacientes con 10-25 GLs negativos analizados fueron considerados de moderado riesgo de mala clasificación (MR).

La distribución de las variables estudiadas en función de los grupos de riesgo establecidos se muestra en la Tabla 9. Se constató un mayor porcentaje de tumores

T1-T2 en el grupo de MR, mientras que en el grupo de HR existía un mayor porcentaje de tumores T1-T2 (52%) que de T3-T4.

La probabilidad de error para los tumores pN0 con 10 GLs analizados disminuía a 8,5% para tumores pT1-T2 pero aumentaba al 20,5% para tumores pT3-T4. Con 26 o más GLs las diferencias disminuyeron a 1,7% a 3,7% respectivamente (Tabla 9).



Tabla 8. Modelo de Bayes. Número GLs obtenidos y probabilidad de error de migración a pN1

Número de casos	GLs negativos analizados	pN0 Probabilidad de error de clasificación *	Número de casos	GLs negativos analizados	pN0 Probabilidad de error de clasificación **	Número de casos	GLs negativos analizados	pN0 Probabilidad de error de clasificación** *
2	1	0.300	1	1	0.187	1	1	0.426
1	2	0.277	1	2	0.172	0	2	0.398
4	3	0.256	1	3	0.158	3	3	0.370
2	4	0.235	1	4	0.145	1	4	0.343
5	5	0.216	2	5	0.133	3	5	0.318
4	6	0.197	1	6	0.122	3	6	0.293
7	7	0.180	5	7	0.112	2	7	0.269
3	8	0.164	2	8	0.102	1	8	0.246
1	9	0.150	0	9	0.093	1	9	0.225
6	10	0.136	4	10	0.085	2	10	0.205
7	11 to 12	0.112	7	11 to 12	0.070	0	11 to 12	0.169
8	13 to 14	0.091	5	13 to 14	0.058	3	13 to 14	0.138
17	15 to 16	0.074	10	15 to 16	0.048	7	15 to 16	0.112
9	17 to 18	0.060	6	17 to 18	0.039	3	17 to 18	0.091
6	19 to 20	0.049	4	19 to 20	0.032	2	19 to 20	0.073
5	21 to 22	0.039	5	21 to 22	0.026	0	21 to 22	0.058
8	23 to 24	0.031	5	23 to 24	0.021	3	23 to 24	0.046
7	25 to 26	0.025	3	25 to 26	0.017	4	25 to 26	0.037
5	27 to 30	0.016	3	27 to 30	0.011	2	27 to 30	0.023
5	31 to 35	0.009	2	31 to 35	0.007	3	31 to 35	0.013
5	36 to 40	0.005	4	36 to 40	0.004	1	36 to 40	0.007
3	41 to 45	0.003	1	41 to 45	0.002	2	41 to 45	0.004
2	46 to 50	0.002	1	46 to 50	0.001	1	46 to 50	0.002
1	51 to 60	0	0	51 to 60	0	1	51 to 60	0.001

* Todos los pacientes
 ** Pacientes pT1 y pT2
 *** Pacientes pT3 y pT4

Tabla 9: Grupos de riesgo pN0 por el teorema de Bayes. Análisis univariante.

	HR pN0 n=29	MR pN0 n=72	LR pN0 n=22	p-value
Edad	76±9.4	71±12	63±7	0.850
Sexo				0.684
Hombres	17 (59%)	50 (69%)	13 (59%)	
Mujeres	12 (41%)	22 (31%)	9 (41%)	
Localización				0.113
Linitis	0	1 (1%)	1 (5%)	
Tercio medio-superior	11 (38%)	27 (37%)	10 (45%)	
Tercio inferior	14 (48%)	41 (58%)	11 (50%)	
Muñón	4 (14%)	3 (4%)	0	
Clasificación histológica				0.421
Intestinal	19 (66%)	46 (64%)	12 (55%)	
Difuso	3 (10%)	10 (14%)	2 (9%)	
Células en anillo de sello	7 (24%)	14 (19%)	7 (31%)	
Mixto	0	2 (3%)	1 (5%)	
Grado de diferenciación				0.023
Bien	10 (34%)	19 (26%)	6 (27%)	
Moderadamente	7 (25%)	25 (35%)	4 (18%)	
Pobremente	12 (41%)	28 (39%)	12 (55%)	
Linfadenectomía				<0.001
D1	21 (72%)	25 (35%)	1 (5%)	
D2 modificada	8 (28%)	47 (65%)	21 (95%)	
≤15 GL disecados	29 (100%)	30 (42%)	0	
≥16 GL disecados	0	42 (58%)	22 (100%)	<0.001
Gastrectomía				0.166
Subtotal	11 (38%)	36 (50%)	5 (23%)	
Total	18 (62%)	36 (50%)	17 (77%)	
Número de ganglios linfáticos				<0.001
D1	5±2	17±4.5	37±7.6	
D2 modificada	7±1.4	18±4.5	38±7.5	<0.001
pT condensado (7ª Edición)				<0.001
T1-T2	15 (52%)	49 (68%)	11 (50%)	
T3-T4	14 (48%)	23 (32%)	11 (50%)	
Tratamiento adyuvante				0.809
No	26 (90%)	61 (85%)	19 (86%)	
Si	3 (10%)	11 (15%)	3 (14%)	
Mortalidad global	14 (48%)	27 (38%)	5 (23%)	
Mortalidad específica	5 (17%)	7 (10%)	3 (14%)	
Recidiva	5 (17%)	7 (10%)	3 (14%)	
Seguimiento medio en meses(IQR)	39 (12-57)	48 (28-64)	61 (40-83)	0.265

HR: alto riesgo pN0: 1-9 GLs obtenidos; MR: riesgo medio pN0: 10-25 GLs obtenidos; LR: Bajo riesgo pN0: 26+ GLs obtenidos

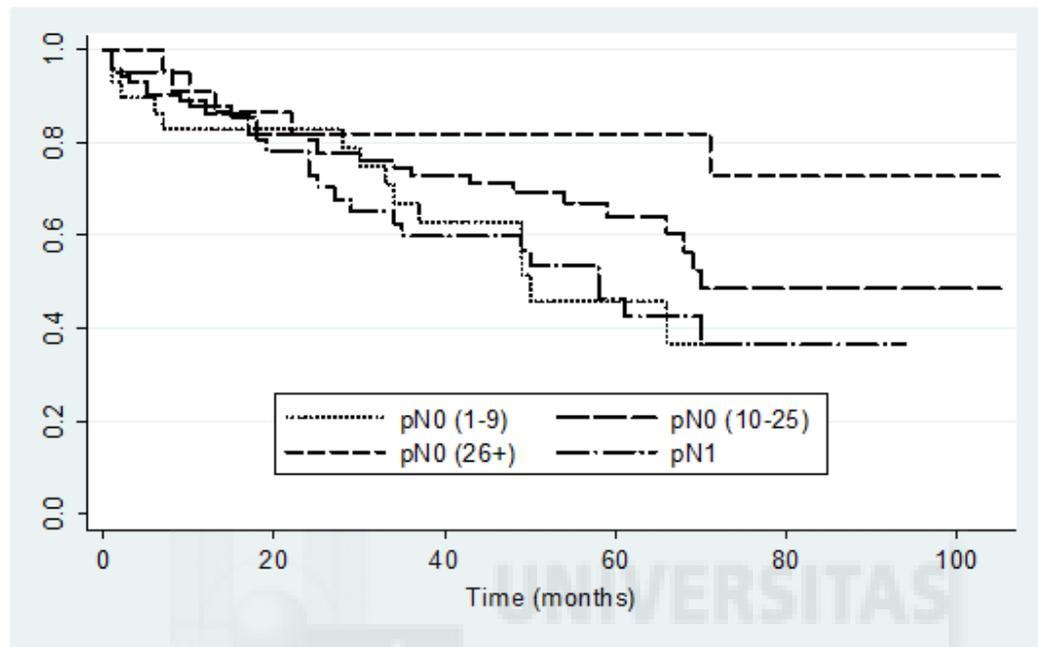
Datos mostrados como frecuencia (%) o media ± desviación estándar
IQR: rango intercuartil; GLs: ganglios linfáticos

4.2. Análisis de la supervivencia de los distintos grupos de riesgo de los adenocarcinomas pN0 y de los adenocarcinomas pN1.

Las curvas de supervivencia global para los grupos de riesgo pN0 y pN1 se muestran en la Figura 7. El test Log Rank mostró una supervivencia global significativamente mejor para los tumores pN0 de LR en comparación con los pN0 de HR ($p=0.024$) y los pN1 ($p=0.022$). Las curvas de supervivencia global para los grupos pN0 de HR y pN1 fueron similares. Enfermedades comunes y neoplasias concurrentes fueron la causa de la mortalidad de más de la mitad de los pacientes pN0 de HR y MR.

Las curvas de supervivencia específica se muestran en la Figura 8. El test de Log Rank mostró una supervivencia específica significativamente mejor para los pacientes pN0 de MR ($p<0.001$) y pN0 LR ($p<0.004$) comparado con los paciente pN1. La curva de supervivencia específica de los pacientes pN0 HR fue ligeramente mejor que la de los pacientes pN1, pero el test de Log Rank no mostró diferencias significativas entre ellos.

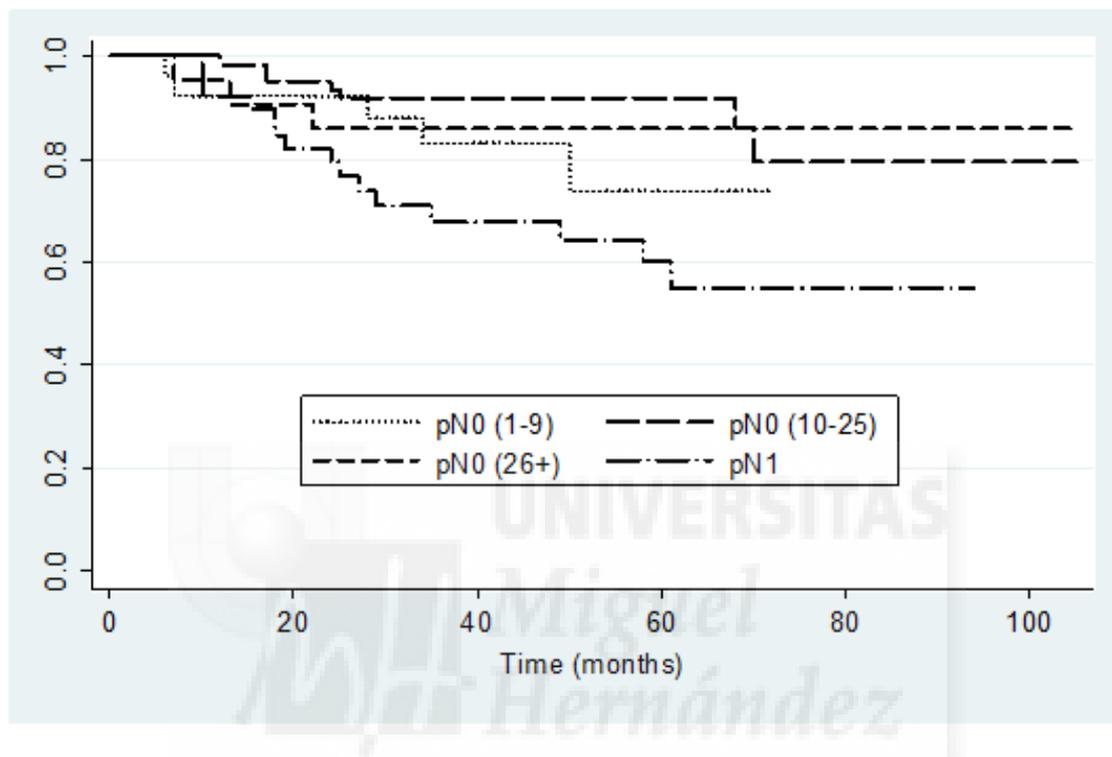
Figura 7. Supervivencia global por subgrupos de riesgo de pacientes pN0 y pN1.



Valores de p para test Log Rank.

	pN0 Riesgo alto (1-9)	pN0 Riesgo Medio (10-25)	NO Riesgo Bajo (26+)
pN0 Riesgo Alto (1-9)	----	0.177	0.024
pN1	0.963	0.157	0.022

Figura 8. Supervivencia específica por subgrupos de riesgo de pacientes pN0 y pN1



Valores de p para test Log Rank.

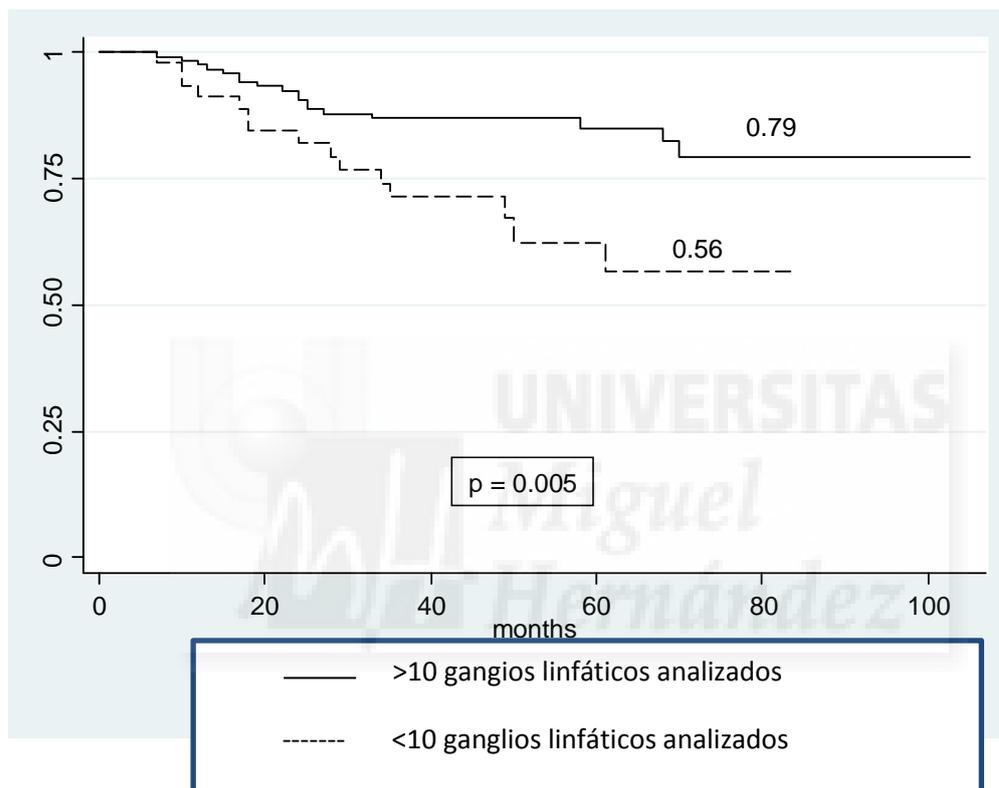
	pN0 Riesgo Alto(1-9)	pN0 Riesgo Medio (10-25)	pN0 Riesgo Bajo (26+)
pN1	0.201	<0.001	0.040

4.3. Análisis de la supervivencia de los adenocarcinomas con más o con menos de 10 GLs analizados

Dado que los tumores pN0 con un número insuficiente de GLs analizados, tienen un gran riesgo de ser mal clasificados, se analizó de forma conjunta la supervivencia de los tumores pN0 y pN1 agrupándolos en función de si había más o menos de 10 GLs analizados. Las curvas de supervivencias del grupo con 10 o más GLs fue significativamente mejor que el grupo con menos de 10 GLs analizados ($p < 0.005$) (Figura 9).



Figura 9: Supervivencia específica para pN0 y pN1 según si existe \geq o $<$ de 10 GLs analizados.



5. ANÁLISIS DE TODA LA SERIE. ADENOCARCINOMAS pN0 Y pN POSITIVOS

5.1. Estadificación según el pN (UICC TNM 7ª edición)

Se realizó la estadificación de todos los pacientes de nuestra serie según la clasificación UICC TNM 7ª edición. Las características clínico patológicas se muestran en la tabla 10. E obtuvo una distribución homogénea en cuanto a sexo y edad.

La localización en tercio medio y superior fue la más frecuentemente encontrada en los adenocarcinomas pN3 (50%), en cambio en los adenocarcinomas pN0, pN1 y pN2, la localización más frecuente fue la de tercio inferior (65.7%, 63.8% y 57.4% respectivamente) con diferencias significativas.

La gastrectomía total fue más frecuentemente realizada en tumores pN2 y pN3 (54.2% y 73.7% respectivamente) con diferencias significativas (Tabla 10).

En los adenocarcinomas pN3 la linfadenectomía D2 se realizó en el 86.3% de los casos, frente al 60.7% de los pN0 (Tabla 10)

Se obtuvieron 16 o más GLs en el 52% de los tumores pN0, en el 50% de los pN1, en el 62.5% de los pN2 y en el 83.3% de los pN3, con diferencias significativas ($p < 0.001$) (Tabla 10).

En los tumores pN0 se encontraron con más frecuencia tumores pT1-T2 (61.5%). Este porcentaje descendía conforme aumentaba el pN hasta llegar al pN3 donde los tumores pT1-T2 representaron el 7.4%, con diferencias significativas ($p < 0.001$)

Tabla 10: Características clínico-patológicas para clasificación pN (UICC TNM 7ª ed)

	pN0 n=135	pN1 n=48	pN2 n=48	pN3 n=95	p.value
Edad	71±11	67±12.9	66±13.2	68±12.6	0.054
Sexo					0.902
Hombres	88(65.2%)	32(66.7%)	29(60.4%)	63(66.3%)	
Mujeres	47(34.8%)	16(33.3%)	19(39.6%)	32(33.7%)	
Localización					<0.001
Linitis	2(1.5%)	1(2.1%)	1(2.1%)	11(11.7%)	
Tercio medio-superior	36(26.9%)	15(31.9%)	18(38.3%)	47(50%)	
Tercio inferior	89(65.7%)	31(63.8%)	28(57.4%)	36(37.2%)	
Muñón	8(6%)	1(2.1%)	1(2.1%)	1(1.1%)	
Clasificación Histológica					0.001
Intestinal	87(64.4%)	33(68.8%)	28(58.3%)	39(41.1%)	
Difuso	17(12.6%)	7(14.6%)	12(25%)	23(24.2%)	
Células en anillo de sello	2(1.5%)	3(6.3%)	1(2.1%)	1(1.1%)	
Míxto	29(21.5%)	5(10.4%)	7(14.6%)	32(33.7%)	
Grado de diferenciación					<0.001
Bien	41(30.4%)	7(14.6%)	8(16.7%)	12(12.6%)	
Moderadamente	40(29.6%)	16(33.3%)	15(31.3%)	19(20%)	
Pobremente	54(40%)	25(52.1%)	25(52.1%)	64(67.4%)	
Linfadenectomía					<0.001
D1	53(9.3%)	17(35.4%)	12(25%)	13(13.7%)	
D2 modificada	82(60.7%)	31(64.6%)	36(75%)	82(86.3%)	
≤15 GL disecados	65(48.1%)	24(50%)	18(37.5%)	13(13.7%)	<0.001
≥16 GL disecados	70(52%)	24(50%)	30(62.5%)	82(86.3%)	
Gastrectomía					<0.001
Subtotal	73(54.1%)	22(45.8%)	26(54.2%)	25(26.3%)	
Total	62(45.9%)	26(54.2%)	22(45.8%)	70(73.7%)	
Número de ganglios linfáticos					<0.001
D1	18±11.2	16.9±11.3	21.2±10.9	28.6±12.4	
D2 modificada	10.7±6.5	10.8±9.2	15.3±7	21.2±8.8	<0.001
D2 modificada	22.6±11.1	20.1±11.1	23.2±11.3	29.8±12.5	<0.001
pT condensado					<0.001
T1-T2	83(61.5%)	17(35.4%)	12(25%)	7(7.4%)	
T3-T4	52(38.5%)	31(64.6%)	36(75%)	88(92.6%)	
Tratamiento adyuvante					<0.001
No	114(84.4%)	20(41.7%)	13(27.1%)	20(21.1%)	
Si	21(15.6%)	28(58.3%)	35(72.9%)	75(78.9%)	
Mortalidad global	48(35.6%)	25(52.1%)	31(64.6%)	80(84.2%)	<0.001
Mortalidad específica	17(12.6%)	16(33.3%)	27(56.3%)	74(77.9%)	<0.001
Media de seguimiento en meses	44.2±25.9	39.5±24	27.7±21	18.4±17.1	<0.001

5.2. Estadificación según la ratio de GLs

El LNR fue estratificado en función de los resultados del test de Log Rank. Se establecieron cuatro categorías

- LNR0=0
- LNR1= 1-25%
- LNR2= 26-75%
- LNR3 >76%

Las características clínico-patológicas de los subgrupos de LNR se muestran en la tabla 11. Se obtuvo una distribución homogénea de la serie en cuanto a edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico y grado de diferenciación.

La gastrectomía total fue más frecuentemente realizada en los subgrupos LNR2 y LNR3 (68% y 64% respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.009$).

En el 84.6% de los casos de LNR3 se realizaron linfadenectomía D2 modificadas, frente al 60.7% de los pacientes clasificados como LNR0.

Se obtuvieron 16 o más GLs en el 51.9% de los LNR0, en el 74% de los LNR1, en el 68.4% de los LNR2 y en el 71.8% de los LNR3, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) (Tabla 11).

En el subgrupo LNR0 se encontraron con mayor frecuencia tumores pT1-T2 (61.5%), descendiendo este porcentaje conforme aumentaba el LNR hasta llegar al

LNR3, donde tan solo el 2.6% de los tumores presentaban este estadio, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Tabla 11).



Tabla 11. Grupos de riesgo LNR. Características clínico-patológicas.

	LNR0 0% n=135	LNR1 1-25% n=73	LNR2 26-75% n=79	LNR3 >76% n=39	p.value
Edad	74±11	65.8±13.3	67.7±13.2	68±11.5	0.094
Sexo					0.051
Hombres	88(65.2%)	47(64.4%)	52(65.8%)	25(64.1%)	
Mujeres	47(34.8%)	26(35.6%)	27(34.2%)	14(34.9%)	
Localización					0.36
Linitis	2(1.5%)	1(.4%)	4(5.1%)	8(21.6%)	
Tercio medio-superior	36(26.9%)	25(34.7%)	42(53.2%)	13(35.1%)	
Tercio inferior	89(65.7%)	46(62.5%)	31(39.2%)	18(43.2%)	
Muñón	8(6%)	1(1.4%)	2(2.5%)	0	
Clasificación Histológica					0.18
Intestinal	87(64.4%)	46(63%)	38(48.1%)	16(41%)	
Difuso	17(12.6%)	14(19.2%)	16(20.3%)	12(30.8%)	
Células en anillo de sello	29(21.5%)	11(15.1%)	22(27.8%)	11(28.2%)	
Míxto	2(1.5%)	2(2.7%)	3(3.8%)	0	
Grado de diferenciación					0.02
Bien	41(30.4%)	11(15%)	11(13.9%)	5(12.8%)	
Moderadamente	40(29.6%)	24(32.9%)	20(25.3%)	6(15.4%)	
Pobrementemente	54(40%)	38(52.1%)	48(60.8%)	28(7.8%)	
Linfadenectomía					0.006
D1	53(39.3%)	18(24.7%)	18(22.8%)	6(15.4%)	
D2 modificada	82(60.7%)	55(75.3%)	61(77.2%)	33(84.6%)	
≤15 GL disecados	65(48.1%)	19(26%)	25(31.6%)	11(28.2%)	0.004
≥16 GL disecados	70(51.9%)	54(74%)	54(68.4%)	28(71.8%)	
Gastrectomía					0.009
Subtotal	73(54.1%)	34(46.6%)	25(31.6%)	14(35.9%)	
Total	62(45.9%)	39(53.4%)	54(68.4%)	25(64.1%)	
Número de ganglios linfáticos					<0.001
D1	18±11	23.8±11.4	24±14	23.4±12.9	
D2 modificada	10.7±6.5	15.3±9	15±8.5	16.5±14.1	<0.001
	22.6±11.1	26.6±10	26.7±14.2	24.7±12.5	
pT condensado					<0.001
T1-T2	83(61.5%)	24(32.9%)	11(13.9%)	1(2.6%)	
T3-T4	52(38.5%)	49(67.1%)	68(86.1%)	38(97.4%)	
Tratamiento adyuvante					<0.001
No	114(84.4%)	27(37%)	16(20.3%)	10(25.6%)	
Si	21(15.6%)	46(63%)	63(74.4%)	29(74.4%)	
Mortalidad global	48(35.6%)	39(53.4%)	61(77.2%)	36(92.3%)	<0.001
Mortalidad específica	17(12.6%)	27(37%)	57(72.2%)	33(84.6%)	<0.001
Media de seguimiento en meses(IRQ)	43.3±26.4	33.1±23.9	18.6±20.8	11±11.6	<0.001

5.3. Estadificación según el logaritmo de ganglios linfáticos (LODDS)

Se establecieron grupos de riesgo según el LODDS. Se estratificó, al igual que con el LNR, de acuerdo con los resultados del test Log Rank estableciéndose cuatro categorías

- LODDS1=-5 a -3
- LODDS2= -3 a -1
- LODDS3=-1 a 3
- LODDS4= 3 a 5

Siendo la categoría LODDS 1 (-5 a -3) la más favorable en pronóstico, ya que tenía menos GLs positivos y más GLs analizados, y la categoría LODDS 4 (3 a 5) la más desfavorable, ya que tenía más GLs positivos con menos GLs analizados.

Las características clínico-patológicas para los subgrupos de LODDS se muestran en la tabla 12. La edad y el sexo mostraron una distribución homogénea.

En cuanto a la localización del tumor, encontramos un mayor porcentaje de linitis en el grupo LODDS 4, mientras que en el grupo LODDS 1 y LODDS 2 la localización más frecuente es el tercio inferior gástrico, en un 66% y 64% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

El 87% de los tumores clasificados como LODDS 4 tenían tumores pobremente diferenciados.

No existieron diferencias significativas en el tipo de linfadenectomía realizada entre los 4 subgrupos, pero si existieron diferencias en cuanto al tipo de gastrectomía

realizada, siendo más frecuente la gastrectomía total en el LODDS 3 y LODDS 4 (66% y 75% respectivamente) frente al LODDS 1 y LODDS 2 (46% y 51% respectivamente).

El 100% de los tumores LODDS 4 y el 90 % de los LODDS 3 fueron clasificados como pT3-T4 con diferencias significativas frente al resto de subgrupos ($p < 0.001$) (Tabla 12).



Tabla 12: Grupos de riesgo LODDS. Características clínico-patológicas

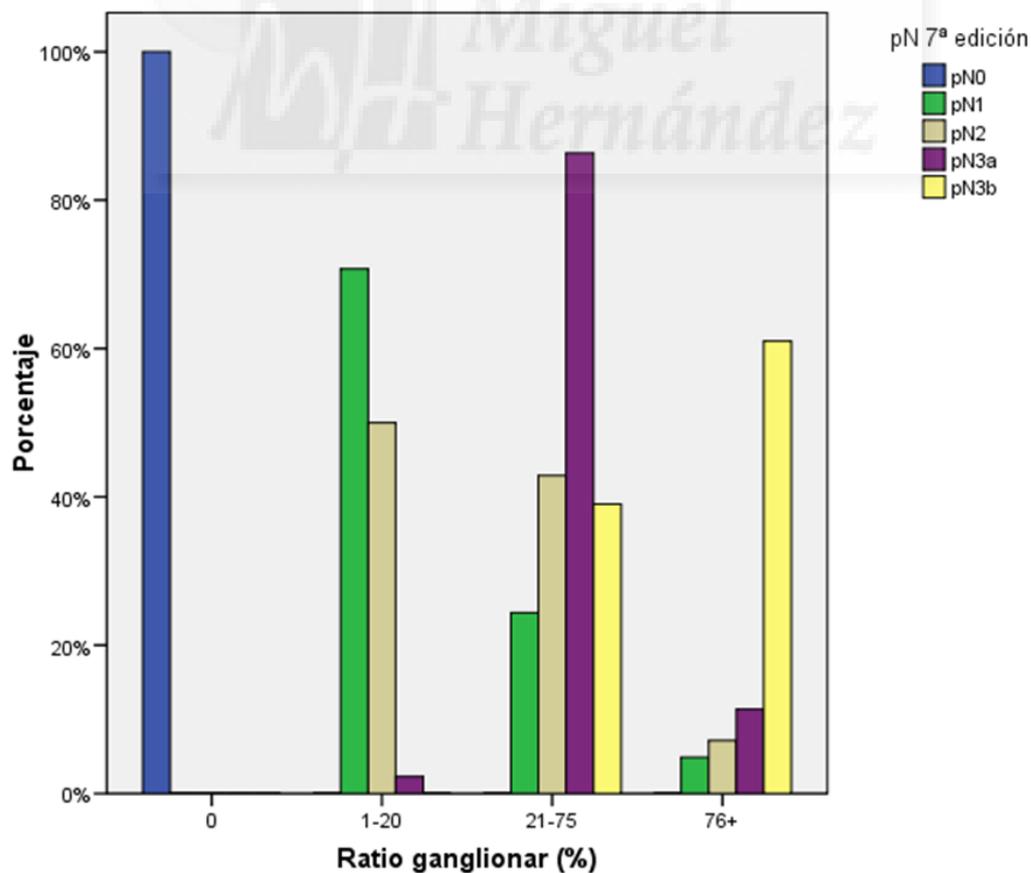
	LODDS1 n=108	LODDS2 n=99	LODDS3 n=111	LODDS4 n=8	p.value
Edad	71±11	71±13	72±12.7	67±10	0.457
Sexo					0.893
Hombres	72 (66.7%)	63(63%)	71(64%)	6(75%)	
Mujeres	36 (33%)	36 (36%)	40(36%)	2(25%)	
Localización					<0.001
Linitis	2 (2%)	1(1%)	9 (8.3%)	3(37%)	
Tercio medio-superior	30(28%)	29(29%)	55(50%)	2(25%)	
Tercio inferior	72(66%)	64(64%)	45(39%)	3(37%)	
Muñón	4 (4%)	5(5%)	2(2%)	0	
Clasificación Histológica					0.076
Intestinal	69(64%)	64(65%)	52(47%)	2(25%)	
Difuso	15(14%)	14(14%)	26(23%)	4(50%)	
Células en anillo de sello	22(20%)	19(19%)	30(27%)	2(25%)	
Mixto	2(2%)	2(2%)	3(3%)	0	
Grado de diferenciación					0.009
Bien	30(28%)	22(22%)	15(13%)	1(12%)	
Moderadamente	34(31%)	30(30%)	26(23%)	0	
Pobremente	44(41%)	47(47%)	70(63%)	7(87%)	
Linfadenectomía					0.020
D1	29(27%)	40(40%)	25(22%)	1(12%)	
D2 modificada	79(73%)	59(60%)	86(78%)	7(88%)	
15 o menos GL disecados	33(31%)	49(49%)	36(32%)	2(25%)	0.018
16 o menos GL disecados	75(69%)	50(51%)	75(67%)	6(75%)	
Gastrectomía					0.009
Subtotal	58(54%)	49(49%)	37(33%)	2(25%)	
Total	50(46%)	50(51%)	74(66%)	6(75%)	
Número de ganglios linfáticos					<0.001
D1	20±11	16±13	22±14	19±10	<0.001
D2 modificada	15±5.7	7±7	14±10	20	<0.001
D2 modificada	23±10	24±12	25±14	18±11	
pT condensado					<0.001
T1-T2	68(63%)	40(40%)	11(10%)	0	
T3-T4	40(37%)	59(60%)	100(90%)	8(100%)	
Tratamiento adyuvante					<0.001
No	89(82%)	50(50.5%)	26(23%)	2(25%)	
Si	19(18%)	49(49.5%)	80(77%)	6(75%)	
Mortalidad global	35(32.4%)	55(51.5%)	90(81.1%)	8(100%)	<0.001
Mortalidad específica	13(12%)	30(30.3%)	82(73.9%)	8(100%)	<0.001
Media de seguimiento en meses	46±26.9	33.1±23.2	16.9±19	8.2±4.1	<0.001

5.4. Correspondencia entre la clasificación pN el sistema de estadificación LNR y el sistema de estadificación LODDS

Si comparamos la clasificación pN de la UICC TNM 7ª edición con el sistema de estadificación LNR, encontramos que en la categoría LNR0 solo existen tumores pN0, ya que este sistema de estadificación no nos permite distinguir entre subgrupos pronósticos eventualmente distintos de los tumores pN0.

Dentro del subgrupo LNR1 no existen tumores pN3b, pero en cada subgrupo existen tumores muy heterogéneos. Los adenocarcinomas pN3 se distribuyen en tres subgrupos de la clasificación LNR (Figura 10).

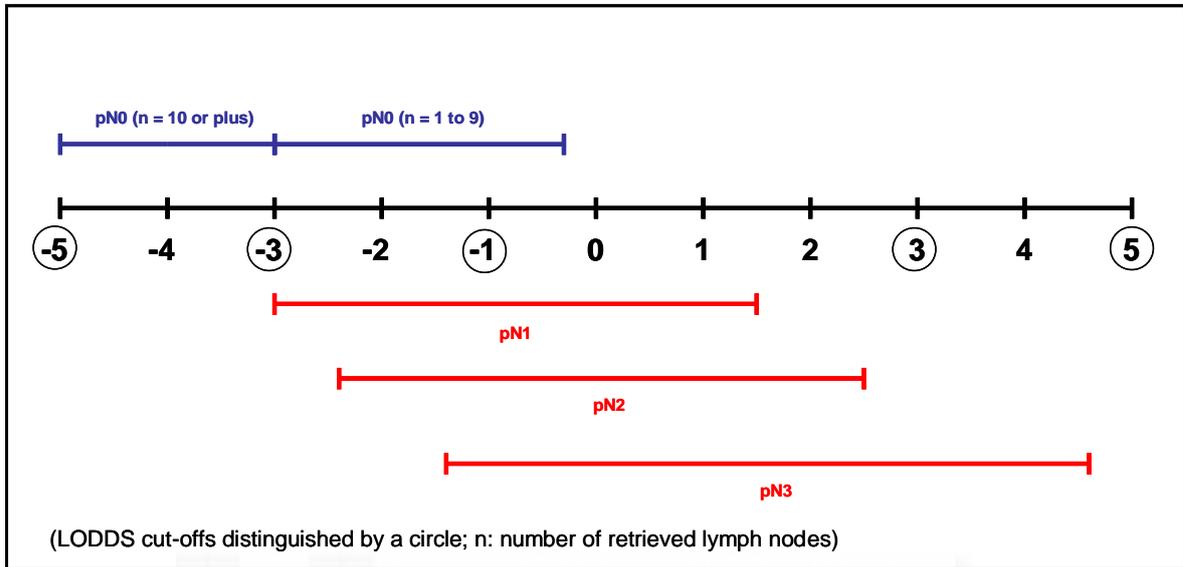
Figura 10: Correspondencia entre pN y el LNR



Cuando analizamos cada estadio pN, LNR y LODDS (Figuras 11 ,12 y 13, y tabla 13) con el test Log-Rank encontramos que:

- El LODDS 1 es el grupo de pronóstico más favorable. Incluye solo tumores pN0 con más de 10 GLs analizados, y tumores pN1 con solo un GL positivo y con más de 30 GLs analizados con una LNR menor al 15%. En este grupo no hay tumores pN2 ni pN3.
- El LODDS 2 asociado a riesgo pronóstico moderado, incluyó tumores pN0 con menos de 10 GLs analizados, tumores pN1 con de 10 a 30 GLs analizados con LNR menor a 25%, tumores pN2 con más de 24 GLs analizados con una LNR de 25% o menor, y tumores pN3a con más de 35 GLs analizados con una LNR entre 3% y 26%.
- EL LODDS 3 asociado a una alta mortalidad específica, incluyó tumores pN1 con 2 GLs positivos y menos de 10 GLs analizados, con una LNR de 25% o mayor y tumores pN2 y pN3 con una LNR mayor de 25% (LNR2 y LNR3). Ningún tumor pN0 está presente en este grupo.
- LODDS 4, que se asoció a un pésimo riesgo pronóstico, incluyó solo tumores pN3a y pN3b con una LNR del 100%. Estos pacientes tuvieron una supervivencia específica inferior a 20 meses.

Figura 11: Correspondencia entre las categorías de LODDS y los estadios pN



<u>pN groups</u>	<u>median (LODDS)</u>	<u>min (LODDS)</u>	<u>max (LODDS)</u>
pN0 (10 or plus)	-3.7	-4.7	-3.0
pN0 (1 to 9)	-2.5	-2.9	-0.3
pN1	-1.9	-3.1	1.6
pN2	-1.2	-2.5	2.6
pN3	0.4	-1.5	4.5

Figura 12: Distribución de los estadios pN en las distintas categorías del sistema

LODDS.

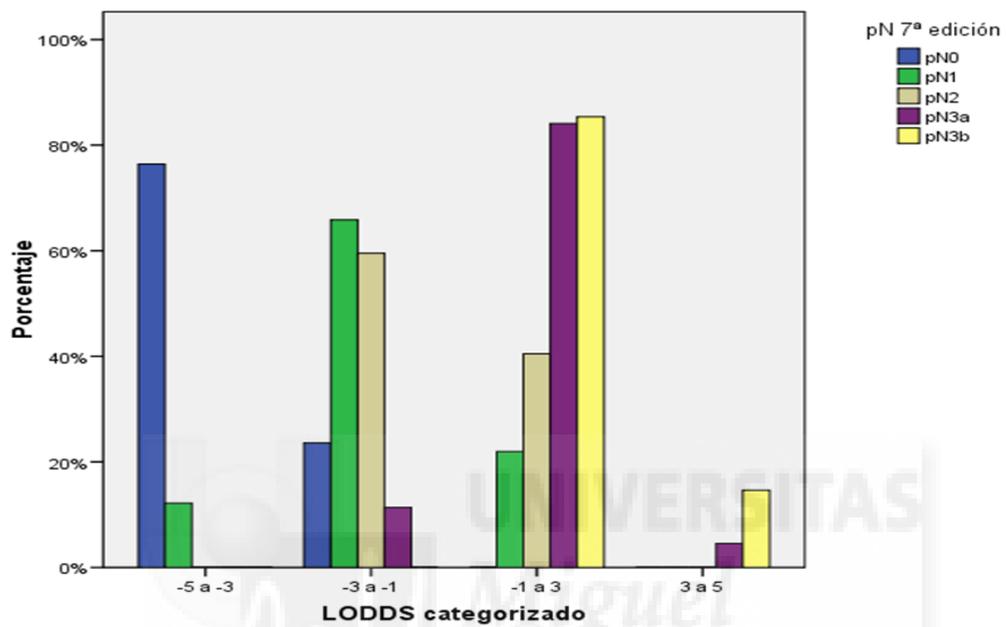


Figura 13: Distribución de las categorías LNR en las distintas categorías del sistema

LODDS

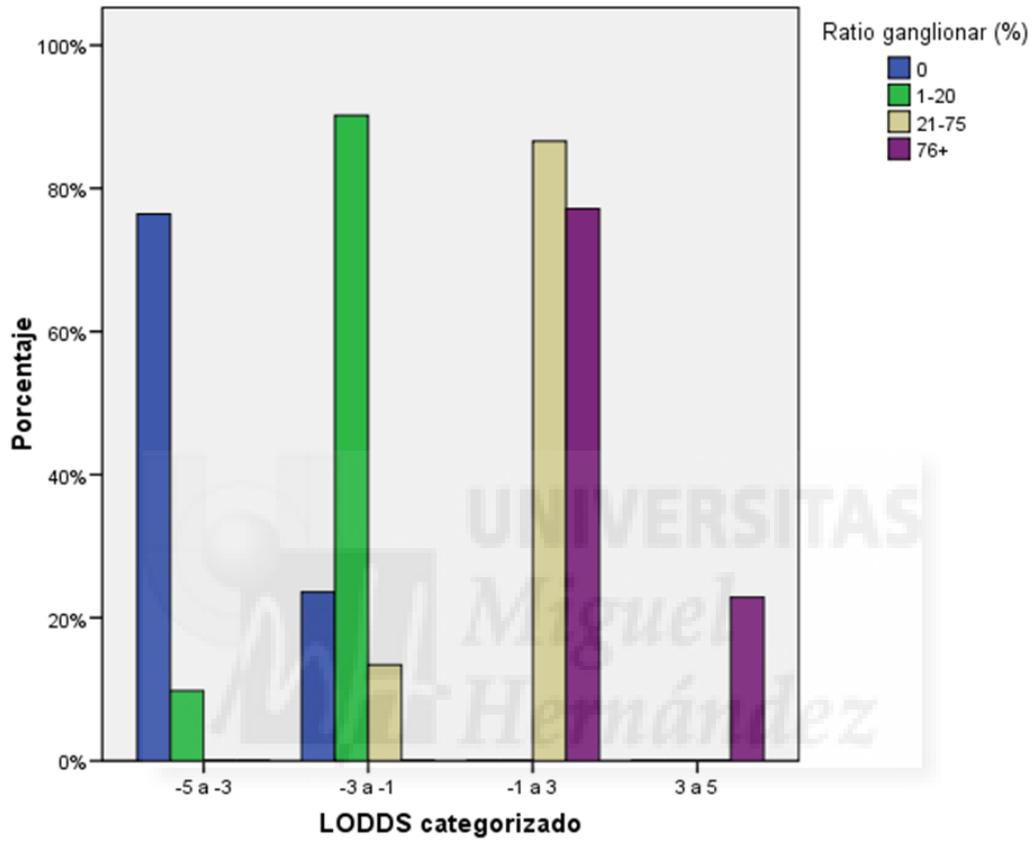


Tabla 13: Correspondencia entre estadios pN y categorías del LNR y LODDS

pN 7 ^a ed. / LODDS	LODDS	Pacientes	LNR (%)		GLs positivos / Total GLs analizados
pN0 / LODDS1	(-4.7 to -3)	103	Min	0	0 / 16
			Max	0	0 / 56
pN1 / LODDS1	(-4.7 to -3)	5	Min	3	1 / 31
			Max	3	1 / 35
pN0 / LODDS2	(-2.9 to -1)	32	Min	0	0 / 1
			Max	0	0 / 9
pN1 / LODDS2	(-2.9 to -1)	33	Min	3	1 / 29
			Max	22	2 / 9
pN2 / LODDS2	(-2.9 to -1)	29	Min	7	3 / 46
			Max	25	6 / 24
pN3* / LODDS2	(-2.9 to -1)	5	Min	18	9 / 50
			Max	26	9 / 35
pN1 / LODDS3	(-0.99 to 2.9)	10	Min	25	2 / 8
			Max	100	1 / 1
pN2 / LODDS3	(-0.99 to 2.9)	19	Min	27	4 / 15
			Max	100	6 / 6
pN3* / LODDS3	(-0.99 to 2.9)	82	Min	28	16 / 57
			Max	96	26 / 17
pN3* / LODDS4	(3.2 to 4.5)	8	Min	100	12 / 12
			Max	100	45 / 45

5.5. Análisis univariante

En el análisis univariante de la supervivencia específica, la realización de gastrectomía total ($p=0.004$), el tipo histológico difuso ($p<0.005$), el grado pobremente diferenciado ($p=0.001$), el número de GLs positivos ($p=0.000$), el estadio pT3-4 ($p=0.000$), la positividad ganglionar ($p=0.000$) y el tratamiento adyuvante ($p=0.000$) fueron factores

de mal pronóstico. Igualmente tanto las categorías de los sistemas LNR como de los LODDS fueron factores pronósticos significativos ($p=0.000$) (Tabla 14).

La localización del tumor en el tercio inferior ($p=0.005$), al igual que el número de GLs analizados ($p=0.002$) se mostraron como factores protectores (Tabla 14).

5.6. Análisis multivariante

Tras el análisis multivariante de la supervivencia específica solo el estadio pT (pT3-4 frente pT1-2) ($p=0.020$) y el LODDS como una variable continua ($p=0.000$) se mostraron como factores pronósticos independientes (Tabla 14).



Tabla 14. Análisis univariante y multivariante

	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad	0.99	0.96 – 1.03	0.132			
Sexo						
Hombres	Ref.					
Mujeres	1.09	0.76 – 1.56	0.480			
Localización						
Tercio medio-superior	Ref.					
Tercio inferior	0.59	0.41 – 0.85	0.005			
Gastrectomía						
Subtotal	Ref.					
Total	1.70	1.19 – 2.43	0.004			
Clasificación histológica						
Intestinal	Ref.					
Difuso	1.97	1.40 – 2.78	0.000			
Mixto	0.93	0.23 – 3.82	0.923			
Grado de diferenciación						
Bueno	Ref.					
Moderado	1.39	0.76 – 2.56	0.288			
Pobre	2.52	1.48 – 4.28	0.001			
Linfadenectomía						
Número de GL analizados	0.97	0.95 – 0.99	0.002			
Número de GL positivos	1.10	1.07 – 1.12	0.000			
D1	Ref.					
D2 modificada	1.46	0.96 – 2.19	0.074			
≤15 GL analizados	Ref.					
≥ 16 GL analizados	1.34	0.93 – 1.94	0.117			
pT condensado (7ª Edición)						
T1-T2	Ref.			Ref.		
T3-T4	4.86	2.98 – 7.90	0.000	1.88	1.11 – 3.20	0.020
pN (7ª Edición)						
pN0	Ref.					
pN+	7.34	4.42 – 12.29	0.000			
pN1	Ref.					
pN2	2.27	1.22 – 4.22	0.009			
pN3a	3.80	2.08 – 6.94	0.000			
pN3b	6.12	3.38 – 11.10	0.000			
LN Ratio %						
Todos	1.03	1.02 – 1.04	0.000			
LNR 0	Ref.					
LNR 1-25	3.30	1.80 – 6.05	0.000			
LNR 26-75	10.80	6.25 – 18.65	0.000			
LNR 76+	18.20	9.98 – 33.19	0.000			
LODDS						
Todos	1.63	1.52 – 1.79	0.000	1.40	1.21 – 1.61	0.000
LODDS -5 to -3	Ref.					
LODDS -3 to -1	2.76	1.46 – 5.22	0.002			
LODDS -1 to 3	11.88	6.69 – 21.09	0.000			
LODDS 3 to 5	36.03	14.59 – 88.99	0.000			
Tratamiento adyuvante						
No	Ref.					
Si	3.82	2.59 – 5.63	0.000			

5.7. Supervivencia específica de los distintos estadios de la clasificación TNM (pN)

La mortalidad global de los tumores pN0 fue del 37% y la específica del 12%. Los tumores con GLs metastásicos (pN+) tuvieron una mortalidad global del 73% y una mortalidad específica del 63% (Tabla 6).

La supervivencia mes a mes de los pacientes para cada categoría pN se muestra en las tablas 15, 16, 17 y 18.



Tabla 15: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pNO

	Beg	Net	Survivor	Std.			
Tiempo	Total	Fail	Lost	Function	Error	[95% Conf.	Int.]
pNO							
1	135	0	5	1.0000	.	.	.
2	130	0	2	1.0000	.	.	.
3	128	0	1	1.0000	.	.	.
5	127	0	2	1.0000	.	.	.
7	125	2	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
8	122	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
9	121	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
10	120	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
12	119	1	2	0.9757	0.0138	0.9266	0.9921
13	116	1	1	0.9673	0.0161	0.9152	0.9876
17	114	3	1	0.9419	0.0213	0.8819	0.9719
19	110	0	2	0.9419	0.0213	0.8819	0.9719
22	108	1	0	0.9331	0.0229	0.8707	0.9660
23	107	0	2	0.9331	0.0229	0.8707	0.9660
24	105	2	0	0.9154	0.0256	0.8483	0.9536
25	103	1	1	0.9065	0.0269	0.8374	0.9471
26	101	0	2	0.9065	0.0269	0.8374	0.9471
28	99	1	1	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
30	97	0	4	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
31	93	0	3	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
32	90	0	2	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
33	88	1	1	0.8871	0.0296	0.8132	0.9330
34	86	1	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
35	82	0	2	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
36	80	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
37	79	0	5	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
38	74	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
39	73	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
40	72	0	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
41	69	0	2	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
43	67	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
45	66	0	4	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
47	62	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
48	61	0	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
49	58	0	4	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
50	54	1	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
51	52	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
52	51	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
54	49	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
55	47	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
57	45	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
58	43	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
59	42	0	3	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
60	39	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
61	37	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
62	35	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
63	34	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
64	33	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
66	32	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
67	30	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
68	29	1	2	0.8309	0.0442	0.7223	0.8999
69	26	0	2	0.8309	0.0442	0.7223	0.8999
70	24	1	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
71	22	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
72	20	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
73	19	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
77	17	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
80	16	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
82	14	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
83	12	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
85	11	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
86	9	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
87	7	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
90	6	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
95	5	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
98	4	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
102	3	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
105	2	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 16: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN1

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error [95% Conf. Int.]		
pN1							
1	48	0	2	1.0000	.	.	.
10	46	3	1	0.9348	0.0364	0.8113	0.9785
12	42	1	0	0.9125	0.0418	0.7835	0.9662
14	41	0	1	0.9125	0.0418	0.7835	0.9662
15	40	1	0	0.8897	0.0466	0.7550	0.9526
18	39	2	0	0.8441	0.0542	0.7003	0.9225
19	37	1	1	0.8213	0.0573	0.6740	0.9064
24	35	1	3	0.7978	0.0603	0.6471	0.8894
25	31	1	0	0.7721	0.0636	0.6169	0.8706
27	30	1	0	0.7463	0.0665	0.5877	0.8512
29	29	1	0	0.7206	0.0690	0.5593	0.8313
30	28	0	1	0.7206	0.0690	0.5593	0.8313
33	27	0	2	0.7206	0.0690	0.5593	0.8313
34	25	0	1	0.7206	0.0690	0.5593	0.8313
35	24	1	0	0.6906	0.0724	0.5248	0.8085
37	23	0	1	0.6906	0.0724	0.5248	0.8085
38	22	0	1	0.6906	0.0724	0.5248	0.8085
40	21	0	1	0.6906	0.0724	0.5248	0.8085
42	20	0	1	0.6906	0.0724	0.5248	0.8085
49	19	1	0	0.6542	0.0772	0.4812	0.7819
50	18	0	1	0.6542	0.0772	0.4812	0.7819
51	17	0	1	0.6542	0.0772	0.4812	0.7819
54	16	0	1	0.6542	0.0772	0.4812	0.7819
58	15	1	2	0.6106	0.0834	0.4279	0.7508
61	12	1	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
63	10	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
64	9	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
68	8	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
70	7	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
71	6	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
74	5	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
76	4	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
77	3	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
84	2	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148
94	1	0	1	0.5597	0.0907	0.3668	0.7148

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 17: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN2

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error [95% Conf. Int.]		
pN2							
1	48	0	3	1.0000	.	.	.
2	45	1	0	0.9778	0.0220	0.8525	0.9968
8	44	2	1	0.9333	0.0372	0.8074	0.9780
9	41	1	0	0.9106	0.0427	0.7790	0.9655
10	40	4	0	0.8195	0.0578	0.6712	0.9054
11	36	1	0	0.7967	0.0605	0.6457	0.8887
12	35	3	0	0.7285	0.0670	0.5715	0.8357
15	32	1	0	0.7057	0.0686	0.5476	0.8173
17	31	0	1	0.7057	0.0686	0.5476	0.8173
18	30	2	0	0.6586	0.0717	0.4987	0.7783
19	28	1	0	0.6351	0.0729	0.4748	0.7583
20	27	2	0	0.5881	0.0747	0.4281	0.7173
22	25	0	1	0.5881	0.0747	0.4281	0.7173
23	24	1	0	0.5636	0.0755	0.4040	0.6957
25	23	1	0	0.5391	0.0761	0.3803	0.6737
26	22	1	0	0.5146	0.0765	0.3570	0.6514
27	21	0	1	0.5146	0.0765	0.3570	0.6514
28	20	1	0	0.4888	0.0768	0.3326	0.6279
32	19	0	1	0.4888	0.0768	0.3326	0.6279
33	18	1	1	0.4617	0.0772	0.3069	0.6031
34	16	1	0	0.4328	0.0776	0.2797	0.5767
35	15	0	1	0.4328	0.0776	0.2797	0.5767
36	14	1	0	0.4019	0.0780	0.2507	0.5485
37	13	1	0	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
42	12	0	1	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
43	11	0	2	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
48	9	0	2	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
49	7	0	1	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
50	6	0	1	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
64	5	0	1	0.3710	0.0779	0.2228	0.5195
68	4	1	0	0.2782	0.0993	0.1097	0.4769
75	3	0	1	0.2782	0.0993	0.1097	0.4769
79	2	0	1	0.2782	0.0993	0.1097	0.4769
81	1	0	1	0.2782	0.0993	0.1097	0.4769

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 18: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como pN3

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
pN3							
1	95	0	2	1.0000	.	.	.
2	93	1	1	0.9892	0.0107	0.9261	0.9985
4	91	3	0	0.9566	0.0212	0.8886	0.9835
5	88	3	0	0.9240	0.0276	0.8472	0.9630
6	85	4	1	0.8805	0.0338	0.7947	0.9320
7	80	2	0	0.8585	0.0364	0.7688	0.9153
8	78	4	2	0.8145	0.0406	0.7186	0.8804
9	72	6	0	0.7466	0.0457	0.6436	0.8238
10	66	2	0	0.7240	0.0470	0.6193	0.8044
11	64	12	0	0.5882	0.0520	0.4792	0.6820
12	52	2	0	0.5656	0.0524	0.4566	0.6609
13	50	3	1	0.5317	0.0528	0.4232	0.6287
14	46	4	0	0.4855	0.0531	0.3783	0.5843
15	42	4	0	0.4392	0.0528	0.3343	0.5391
16	38	2	1	0.4161	0.0525	0.3127	0.5161
17	35	4	0	0.3685	0.0516	0.2687	0.4685
18	31	1	0	0.3567	0.0513	0.2579	0.4564
19	30	2	0	0.3329	0.0505	0.2365	0.4320
20	28	2	0	0.3091	0.0497	0.2154	0.4074
21	26	2	0	0.2853	0.0486	0.1946	0.3825
23	24	1	0	0.2734	0.0480	0.1844	0.3699
24	23	4	1	0.2259	0.0452	0.1443	0.3188
25	18	1	1	0.2133	0.0444	0.1338	0.3052
27	16	0	1	0.2133	0.0444	0.1338	0.3052
28	15	1	0	0.1991	0.0436	0.1217	0.2903
30	14	0	1	0.1991	0.0436	0.1217	0.2903
31	13	1	0	0.1838	0.0429	0.1087	0.2744
35	12	0	2	0.1838	0.0429	0.1087	0.2744
36	10	0	1	0.1838	0.0429	0.1087	0.2744
43	9	2	0	0.1430	0.0420	0.0732	0.2352
49	7	0	1	0.1430	0.0420	0.0732	0.2352
51	6	1	0	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128
54	5	0	1	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128
61	4	0	1	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128
72	3	0	1	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128
83	2	0	1	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128
102	1	0	1	0.1191	0.0412	0.0536	0.2128

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Se calculó la media de supervivencia específica, ya que la probabilidad de supervivencia es mayor al 50% para todo el tiempo de seguimiento y no se pdo calcular la mediana. La media de supervivencia específica de los estadios pN0, pN1, pN2, pN3 fue de 91.4, 66,2, 40.6, y 26 (IC: 95%) meses respectivamente, con

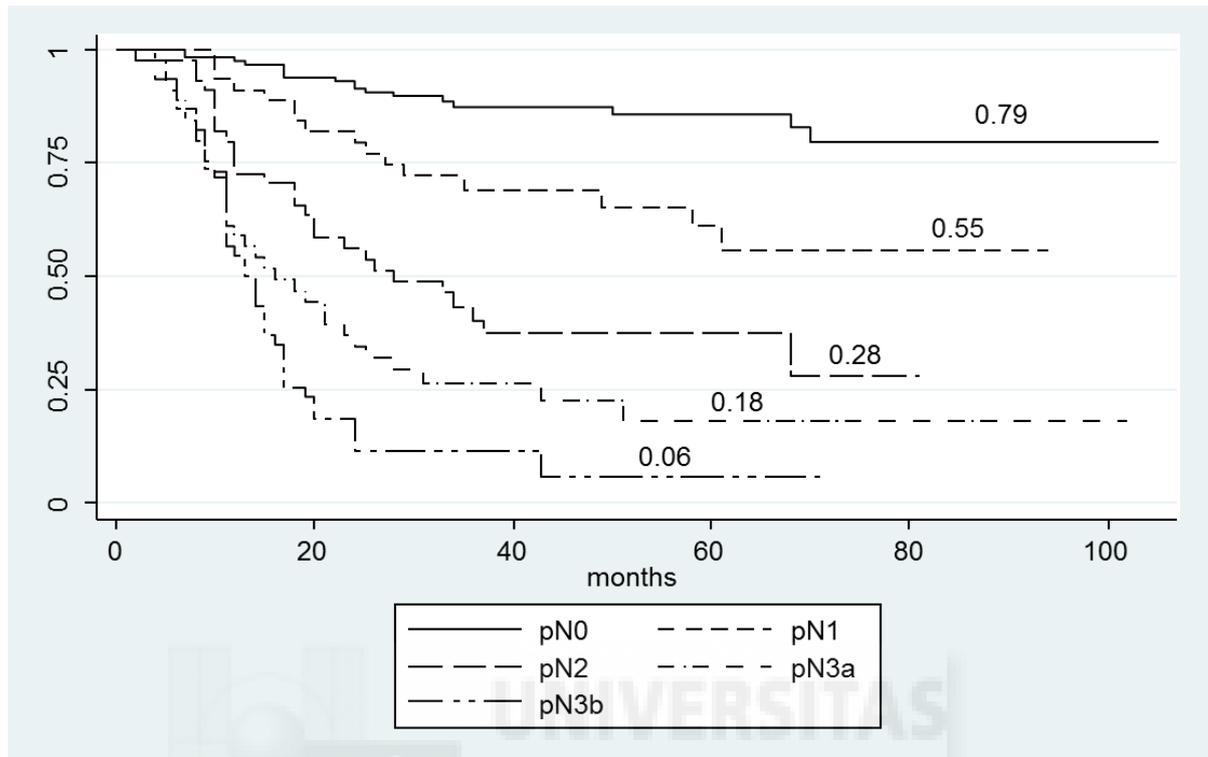
diferencias estadísticamente significativas entre todos ellos excepto entre el pN3a y pN3b (Tabla 19 y Figura 14).

Tabla 19: Medias y medianas de supervivencia según el estadio pN

pN 7 ^o edición	<u>Media (a)</u>				<u>Mediana</u>			
	Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%			
	Estimación	Error típico	Límite inf	Limite sup	Estimación	Error típico	Limite inf	Límite sup
pN0	91,400	3.07 1	85.381	97.419	-	-	-	-
pN1	66.244	5.458	55.5 56	76.942	-	-	-	-
pN2	40.674	4.73 9	31.38 5	49.963	28.000	6.464	15.330	40.670
pN3	26.009	3.430	19.286	32.732	14.000	1.259	11.532	16.468
Global	62.871	2.686	57.605	68.136	68.000	-	-	-

(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia censurado

Figura 14: Supervivencia específica en la estadificación pN



P VALUES (LOG-RANK TEST)			
	pN1	pN2	pN3
pN0	0.002	0.000	0.000
pN1		0.006	0.000
pN2			0.001

5.8. Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LNR

La supervivencia mes a mes para las categorías de LNR se muestra en las tablas 20, 21, 22 y 23.

La media de supervivencia específica de las categorías de LNR, LNR0, LNR1, LNR2, LNR3 fue 91.4, 62.1, 32.3 y 17.1 (IC:95%) meses respectivamente (Tabla 24 y figura 15), siendo la mortalidad específica del grupo LNR3 del 84.6% frente al 12.6% del LNR0.



Tabla 20: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNRO

Tiempo Int.]	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LNRRATIO = 0							
1	135	0	5	1.0000	.	.	.
2	130	0	2	1.0000	.	.	.
3	128	0	1	1.0000	.	.	.
5	127	0	2	1.0000	.	.	.
7	125	2	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
8	122	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
9	121	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
10	120	0	1	0.9840	0.0112	0.9375	0.9960
12	119	1	2	0.9757	0.0138	0.9266	0.9921
13	116	1	1	0.9673	0.0161	0.9152	0.9876
17	114	3	1	0.9419	0.0213	0.8819	0.9719
19	110	0	2	0.9419	0.0213	0.8819	0.9719
22	108	1	0	0.9331	0.0229	0.8707	0.9660
23	107	0	2	0.9331	0.0229	0.8707	0.9660
24	105	2	0	0.9154	0.0256	0.8483	0.9536
25	103	1	1	0.9065	0.0269	0.8374	0.9471
26	101	0	2	0.9065	0.0269	0.8374	0.9471
28	99	1	1	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
30	97	0	4	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
31	93	0	3	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
32	90	0	2	0.8973	0.0281	0.8261	0.9404
33	88	1	1	0.8871	0.0296	0.8132	0.9330
34	86	1	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
35	82	0	2	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
36	80	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
37	79	0	5	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
38	74	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
39	73	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
40	72	0	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
41	69	0	2	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
43	67	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
45	66	0	4	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
47	62	0	1	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
48	61	0	3	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
49	58	0	4	0.8768	0.0310	0.8003	0.9253
50	54	1	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
51	52	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
52	51	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
54	49	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
55	47	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
57	45	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
58	43	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
59	42	0	3	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
60	39	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
61	37	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
62	35	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
63	34	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
64	33	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
66	32	0	2	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
67	30	0	1	0.8606	0.0344	0.7764	0.9148
68	29	1	2	0.8309	0.0442	0.7223	0.8999
69	26	0	2	0.8309	0.0442	0.7223	0.8999
70	24	1	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
71	22	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
72	20	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
73	19	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
77	17	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
80	16	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
82	14	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
83	12	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
85	11	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
86	9	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
87	7	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
90	6	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
95	5	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
98	4	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
102	3	0	1	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810
105	2	0	2	0.7963	0.0543	0.6640	0.8810

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 21: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR1

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LNRATIO = 1-25							
1	73	0	4	1.0000	.	.	.
10	69	4	1	0.9420	0.0281	0.8529	0.9778
11	64	1	0	0.9273	0.0313	0.8341	0.9691
12	63	1	0	0.9126	0.0341	0.8157	0.9598
14	62	0	1	0.9126	0.0341	0.8157	0.9598
15	61	2	0	0.8827	0.0390	0.7790	0.9395
16	59	1	0	0.8677	0.0411	0.7611	0.9289
17	58	0	1	0.8677	0.0411	0.7611	0.9289
18	57	2	0	0.8373	0.0449	0.7253	0.9064
19	55	1	1	0.8220	0.0466	0.7078	0.8948
20	53	2	0	0.7910	0.0498	0.6725	0.8706
22	51	0	1	0.7910	0.0498	0.6725	0.8706
23	50	1	0	0.7752	0.0512	0.6548	0.8580
24	49	1	2	0.7594	0.0526	0.6372	0.8452
25	46	1	0	0.7429	0.0540	0.6189	0.8318
27	45	1	1	0.7264	0.0552	0.6008	0.8182
28	43	1	0	0.7095	0.0565	0.5823	0.8042
29	42	1	0	0.6926	0.0576	0.5641	0.7900
30	41	0	1	0.6926	0.0576	0.5641	0.7900
33	40	1	3	0.6753	0.0587	0.5456	0.7754
34	36	1	1	0.6565	0.0600	0.5252	0.7596
35	34	1	1	0.6372	0.0613	0.5043	0.7433
36	32	1	1	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
37	30	0	1	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
38	29	0	1	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
40	28	0	1	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
42	27	0	1	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
43	26	0	2	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
48	24	0	2	0.6173	0.0625	0.4829	0.7263
49	22	1	2	0.5892	0.0656	0.4497	0.7047
50	19	0	2	0.5892	0.0656	0.4497	0.7047
51	17	0	1	0.5892	0.0656	0.4497	0.7047
54	16	0	1	0.5892	0.0656	0.4497	0.7047
58	15	1	2	0.5499	0.0721	0.3990	0.6776
63	12	0	1	0.5499	0.0721	0.3990	0.6776
64	11	0	1	0.5499	0.0721	0.3990	0.6776
68	10	1	0	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
70	9	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
71	8	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
74	7	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
76	6	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
77	5	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
79	4	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
81	3	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
84	2	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439
94	1	0	1	0.4950	0.0832	0.3250	0.6439

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 22: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR2

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error [95% Conf. Int.]		
LNRATIO = 26-75							
1	79	0	2	1.0000	.	.	.
2	77	2	0	0.9740	0.0181	0.9001	0.9934
4	75	2	0	0.9481	0.0253	0.8675	0.9802
5	73	2	0	0.9221	0.0305	0.8348	0.9642
6	71	3	1	0.8831	0.0366	0.7874	0.9374
7	67	2	0	0.8568	0.0400	0.7563	0.9180
8	65	2	3	0.8304	0.0429	0.7259	0.8978
9	60	2	0	0.8027	0.0457	0.6941	0.8761
10	58	4	0	0.7474	0.0502	0.6327	0.8309
11	54	6	0	0.6643	0.0549	0.5445	0.7594
12	48	4	0	0.6090	0.0569	0.4880	0.7097
13	44	2	1	0.5813	0.0576	0.4603	0.6843
14	41	2	0	0.5529	0.0581	0.4321	0.6581
15	39	1	0	0.5387	0.0584	0.4182	0.6448
16	38	1	0	0.5246	0.0585	0.4044	0.6315
17	37	4	0	0.4679	0.0587	0.3500	0.5772
18	33	2	0	0.4395	0.0584	0.3234	0.5495
19	31	2	0	0.4111	0.0580	0.2973	0.5214
21	29	2	0	0.3828	0.0574	0.2715	0.4930
23	27	1	0	0.3686	0.0570	0.2588	0.4787
24	26	4	1	0.3119	0.0548	0.2089	0.4202
25	21	2	1	0.2822	0.0535	0.1833	0.3893
28	18	1	0	0.2665	0.0527	0.1698	0.3730
30	17	0	1	0.2665	0.0527	0.1698	0.3730
32	16	0	1	0.2665	0.0527	0.1698	0.3730
35	15	0	2	0.2665	0.0527	0.1698	0.3730
37	13	1	0	0.2460	0.0525	0.1511	0.3532
42	12	0	1	0.2460	0.0525	0.1511	0.3532
43	11	1	0	0.2237	0.0523	0.1309	0.3319
51	10	1	0	0.2013	0.0516	0.1115	0.3099
54	9	0	1	0.2013	0.0516	0.1115	0.3099
61	8	1	2	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857
64	5	0	1	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857
72	4	0	1	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857
75	3	0	1	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857
83	2	0	1	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857
102	1	0	1	0.1761	0.0509	0.0901	0.2857

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 23: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LNR3

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error [95% Conf. Int.]
LNRATIO = 76+					
1	39	0	1	1.0000	. . .
2	38	0	1	1.0000	. . .
4	37	1	0	0.9730	0.0267 0.8232 0.9961
5	36	1	0	0.9459	0.0372 0.8007 0.9862
6	35	1	0	0.9189	0.0449 0.7693 0.9731
8	34	4	0	0.8108	0.0644 0.6437 0.9050
9	30	5	0	0.6757	0.0770 0.5002 0.8010
10	25	1	0	0.6486	0.0785 0.4730 0.7786
11	24	6	0	0.4865	0.0822 0.3196 0.6344
12	18	1	0	0.4595	0.0819 0.2955 0.6088
13	17	1	0	0.4324	0.0814 0.2720 0.5829
14	16	2	0	0.3784	0.0797 0.2262 0.5297
15	14	3	0	0.2973	0.0751 0.1612 0.4465
16	11	0	1	0.2973	0.0751 0.1612 0.4465
18	10	1	0	0.2676	0.0733 0.1380 0.4158
19	9	1	0	0.2378	0.0709 0.1156 0.3844
20	8	2	0	0.1784	0.0645 0.0743 0.3188
24	6	0	1	0.1784	0.0645 0.0743 0.3188
26	5	1	0	0.1427	0.0606 0.0505 0.2810
27	4	0	1	0.1427	0.0606 0.0505 0.2810
31	3	1	0	0.0951	0.0561 0.0214 0.2370
43	2	1	0	0.0476	0.0438 0.0041 0.1856
68	1	0	1	0.0476	0.0438 0.0041 0.1856

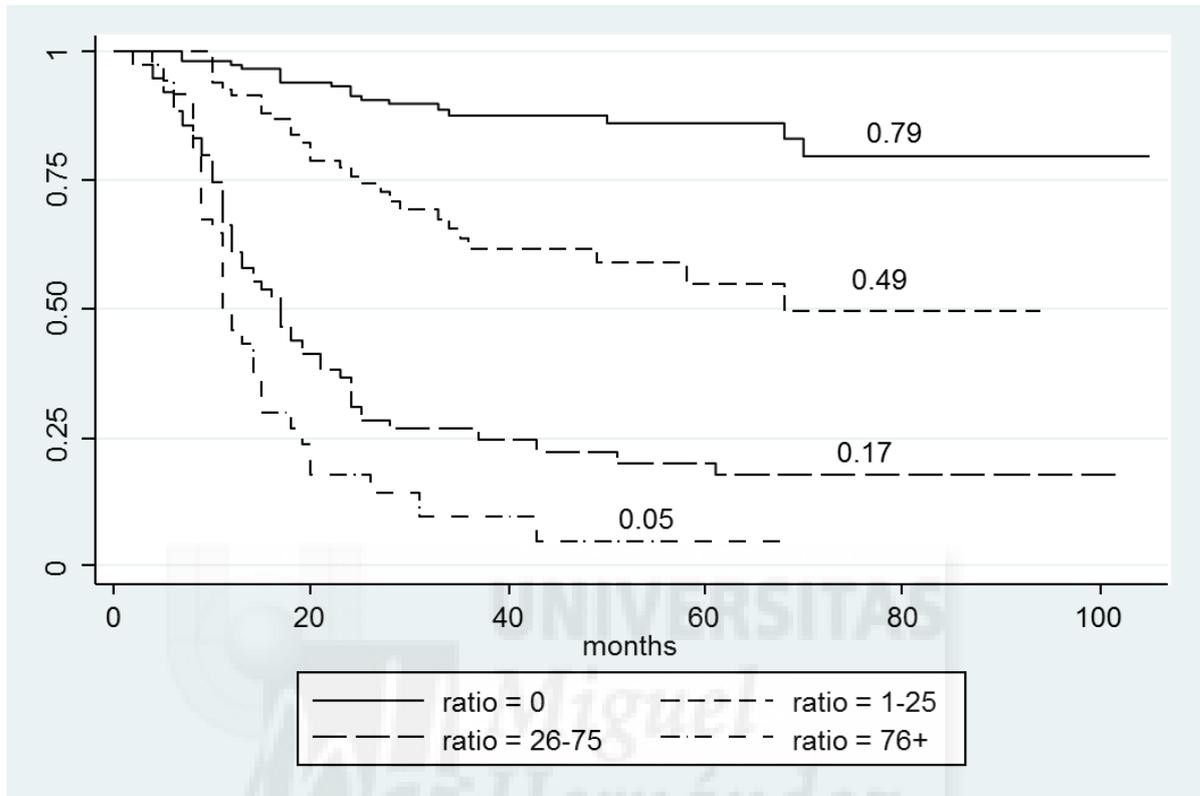
- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 24: Medias y medianas de tiempo de supervivencia para las categorías LNR

Ratio ganglionar %	Media (a)				Mediana			
	Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%			
	Estimación	Error típico	Límite inf	Limite sup	Estimación	Error típico	Limite inf	Límite sup
0	91,400	3.07 1	85.381	97.419	-	-	-	-
1-25	62.149	4.638	53.059	71.239	68.000	-	-	-
26-75	32.330	4.244	24.011	40.648	17.000	2.069	12.945	21.055
≥76	17.161	2.552	12.159	22.162	11.000	1.140	8.765	13.235
Global	62.871	2.686	57.605	68.000	68.000			

(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia censurado

Figura 15: Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LNR



P VALUES (LOG-RANK TEST)			
	Rat.1-25	Rat.26-75	Rat.76+
Rat.0	0.000	0.000	0.000
Rat.1-25		0.000	0.000
Rat.26-75			0.032

5.9. Supervivencia específica de las distintas categorías del sistema LODDS

La supervivencia específica mes a mes de las categorías de LODDS se muestran en las tablas 25, 26, 27 y 28.

Las cifras de supervivencia descienden conforme aumenta las categorías de LODDS, tanto en el análisis univariante como en el multivariante de forma significativa ($p < 0.001$) siendo la media de supervivencia para LODDS 1: 91 meses, LODDS 2: 66 meses, LODDS 3: 29 meses, LODDS 4: 10 meses (Tabla 29 y Figura 16)

Es remarcable la similitud entre las curvas de supervivencia específica obtenidas para la categoría LODDS1 (-3 a -5), pN0 y pN1 con más de 10 GLs analizados. Por otro lado las curvas de supervivencia específica son similares para la categoría LODDS 2(-3 a -1), pN1 y pN0 y pN1 con menos de 10 GLs obtenidos. (Figura 16 y Figura 9).

Tabla 25: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LODDS 1

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LODDS = -5 a -3							
1	108	0	3	1.0000	.	.	.
2	105	0	1	1.0000	.	.	.
3	104	0	1	1.0000	.	.	.
5	103	0	2	1.0000	.	.	.
7	101	1	0	0.9901	0.0099	0.9318	0.9986
8	100	0	1	0.9901	0.0099	0.9318	0.9986
9	99	0	1	0.9901	0.0099	0.9318	0.9986
10	98	1	0	0.9800	0.0140	0.9224	0.9950
12	97	1	1	0.9699	0.0171	0.9096	0.9902
13	95	1	1	0.9597	0.0198	0.8961	0.9847
17	93	2	1	0.9390	0.0241	0.8693	0.9722
19	90	0	1	0.9390	0.0241	0.8693	0.9722
22	89	1	0	0.9285	0.0261	0.8558	0.9653
23	88	0	1	0.9285	0.0261	0.8558	0.9653
24	87	2	0	0.9071	0.0295	0.8291	0.9506
25	85	1	1	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
26	83	0	2	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
28	81	0	1	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
30	80	0	3	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
31	77	0	3	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
32	74	0	2	0.8965	0.0310	0.8160	0.9430
33	72	1	0	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
34	71	0	3	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
36	68	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
37	67	0	4	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
38	63	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
40	62	0	3	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
41	59	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
43	57	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
45	56	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
47	54	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
48	53	0	3	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
49	50	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
50	48	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
51	47	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
52	46	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
54	44	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
55	42	0	2	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
57	40	0	1	0.8840	0.0330	0.8000	0.9342
58	39	1	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
59	37	0	3	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
60	34	0	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
61	33	0	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
62	32	0	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
63	31	0	2	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
64	29	0	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
66	28	0	1	0.8614	0.0392	0.7625	0.9212
68	27	1	1	0.8295	0.0490	0.7065	0.9043
69	25	0	1	0.8295	0.0490	0.7065	0.9043
70	24	1	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
71	22	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
73	20	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
74	18	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
77	17	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
80	16	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
82	14	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
83	12	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
85	11	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
86	9	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
87	7	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
90	6	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
95	5	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
98	4	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
102	3	0	1	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840
105	2	0	2	0.7949	0.0579	0.6521	0.8840

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 26: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LODDS2

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LODDS = -3 a -1							
1	99	0	5	1.0000	.	.	.
2	94	0	1	1.0000	.	.	.
7	93	2	1	0.9785	0.0150	0.9167	0.9946
10	90	3	2	0.9459	0.0235	0.8748	0.9771
11	85	1	0	0.9348	0.0258	0.8605	0.9702
12	84	1	1	0.9236	0.0278	0.8464	0.9628
14	82	0	1	0.9236	0.0278	0.8464	0.9628
15	81	2	0	0.9008	0.0314	0.8180	0.9471
16	79	1	0	0.8894	0.0330	0.8041	0.9389
17	78	1	1	0.8780	0.0345	0.7904	0.9306
18	76	2	0	0.8549	0.0373	0.7631	0.9131
19	74	1	2	0.8434	0.0385	0.7497	0.9042
20	71	2	0	0.8196	0.0409	0.7223	0.8855
22	69	0	1	0.8196	0.0409	0.7223	0.8855
23	68	1	1	0.8075	0.0421	0.7085	0.8758
24	66	1	2	0.7953	0.0432	0.6946	0.8659
25	63	1	0	0.7827	0.0443	0.6803	0.8557
27	62	1	1	0.7701	0.0453	0.6661	0.8454
28	60	1	0	0.7572	0.0464	0.6517	0.8347
29	59	1	0	0.7444	0.0473	0.6375	0.8240
30	58	0	2	0.7444	0.0473	0.6375	0.8240
33	56	1	4	0.7311	0.0483	0.6228	0.8129
34	51	2	1	0.7024	0.0505	0.5908	0.7890
35	48	1	3	0.6878	0.0515	0.5746	0.7766
36	44	1	1	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
37	42	0	2	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
38	40	0	1	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
39	39	0	1	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
40	38	0	1	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
42	37	0	1	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
43	36	0	2	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
45	34	0	2	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
48	32	0	2	0.6722	0.0527	0.5573	0.7635
49	30	1	4	0.6498	0.0555	0.5296	0.7464
50	25	1	2	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
51	22	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
54	21	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
57	20	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
58	19	0	2	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
60	17	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
61	16	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
64	15	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
66	14	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
67	13	0	1	0.6238	0.0590	0.4970	0.7272
68	12	1	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
69	10	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
70	9	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
71	8	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
72	7	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
76	6	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
77	5	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
79	4	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
81	3	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
84	2	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004
94	1	0	1	0.5718	0.0735	0.4159	0.7004

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 27: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LODDS3

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LODDS = -1 a 3							
1	111	0	4	1.0000	.	.	.
2	107	2	1	0.9813	0.0131	0.9273	0.9953
4	104	3	0	0.9530	0.0205	0.8908	0.9802
5	101	3	0	0.9247	0.0256	0.8551	0.9616
6	98	4	1	0.8870	0.0307	0.8095	0.9342
7	93	1	0	0.8774	0.0319	0.7983	0.9269
8	92	3	3	0.8488	0.0348	0.7651	0.9045
9	86	6	0	0.7896	0.0399	0.6981	0.8561
10	80	5	0	0.7402	0.0431	0.6443	0.8140
11	75	10	0	0.6415	0.0473	0.5408	0.7258
12	65	5	0	0.5922	0.0486	0.4907	0.6801
13	60	3	1	0.5626	0.0490	0.4611	0.6522
14	56	4	0	0.5224	0.0495	0.4214	0.6139
15	52	2	0	0.5023	0.0496	0.4017	0.5946
16	50	1	1	0.4923	0.0496	0.3920	0.5848
17	48	4	0	0.4512	0.0495	0.3525	0.5448
18	44	3	0	0.4205	0.0492	0.3233	0.5144
19	41	3	0	0.3897	0.0487	0.2946	0.4836
20	38	2	0	0.3692	0.0483	0.2756	0.4628
21	36	2	0	0.3487	0.0477	0.2569	0.4418
23	34	1	0	0.3384	0.0474	0.2476	0.4313
24	33	4	2	0.2974	0.0459	0.2110	0.3887
25	27	2	1	0.2754	0.0451	0.1914	0.3658
26	24	1	0	0.2639	0.0446	0.1812	0.3539
27	23	0	1	0.2639	0.0446	0.1812	0.3539
28	22	2	0	0.2399	0.0437	0.1600	0.3289
30	20	0	1	0.2399	0.0437	0.1600	0.3289
31	19	1	0	0.2273	0.0432	0.1489	0.3158
32	18	0	1	0.2273	0.0432	0.1489	0.3158
35	17	0	2	0.2273	0.0432	0.1489	0.3158
37	15	1	0	0.2121	0.0429	0.1351	0.3009
42	14	0	1	0.2121	0.0429	0.1351	0.3009
43	13	2	0	0.1795	0.0420	0.1061	0.2685
51	11	1	0	0.1632	0.0412	0.0923	0.2517
54	10	0	1	0.1632	0.0412	0.0923	0.2517
61	9	1	2	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
64	6	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
68	5	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
72	4	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
75	3	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
83	2	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335
102	1	0	1	0.1450	0.0405	0.0771	0.2335

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

Tabla 28: Supervivencia específica mes a mes de los pacientes clasificados como LOODS 4

Tiempo	Beg Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
LODDS = 3 a 5							
8	8	3	0	0.6250	0.1712	0.2293	0.8607
9	5	1	0	0.5000	0.1768	0.1520	0.7749
11	4	2	0	0.2500	0.1531	0.0371	0.5581
15	2	2	0	0.0000	.	.	.

- ✓ **Beg Total:** pacientes que empiezan vivos este periodo
- ✓ **Fail:** nº de muertes
- ✓ **Net Lost:** pacientes que han sido seguidos hasta ese periodo y no han muerto
- ✓ **Survivor function:** probabilidad de supervivencia en ese periodo
- ✓ **Std error:** error estandar

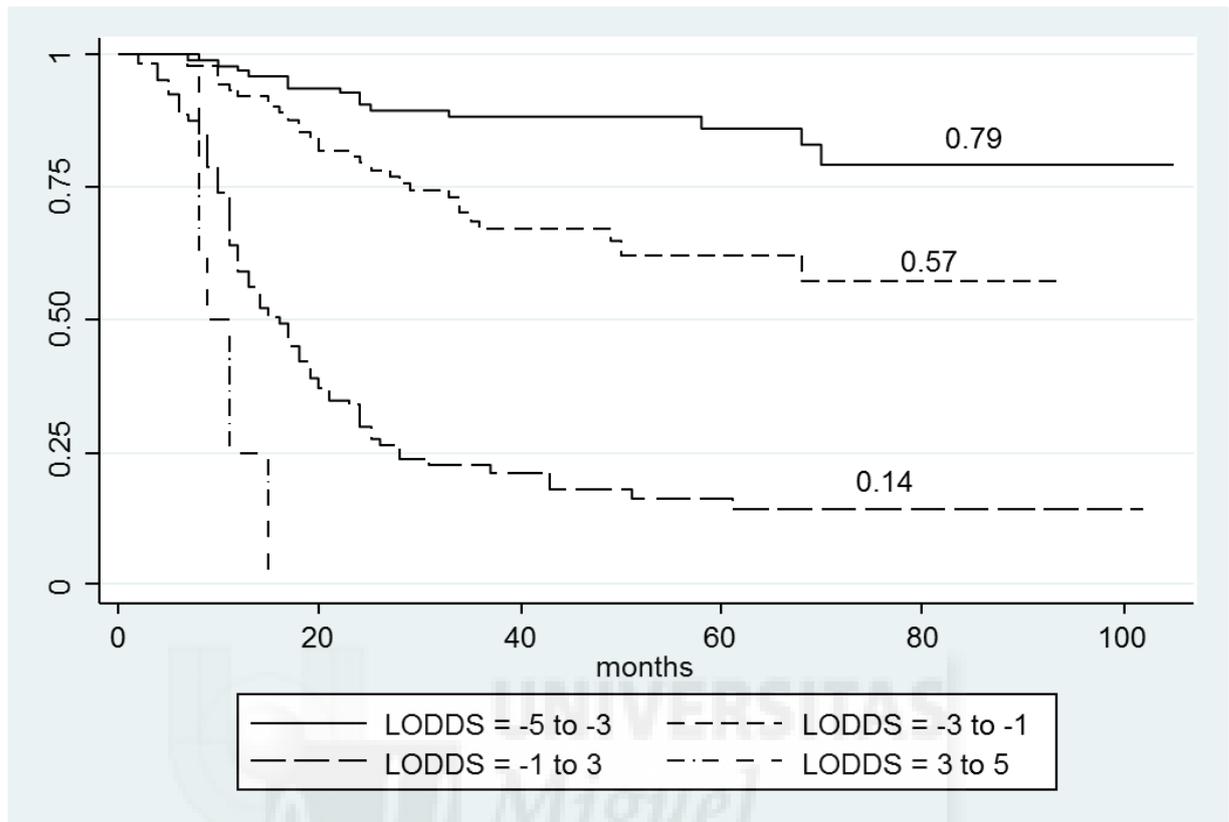


Tabla 29: Medias y medianas de supervivencia de las categorías LODDS

LODDS	Media (a)				Mediana			
	Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%			
	Estimación	Error típico	Límite inf	Límite sup	Estimación	Error típico	Límite inf	Límite sup
-5 a -3	91.565	3.310	85.076	98.053	-	-	-	-
-3 a -1	66.689	4.016	58.817	74.561	-	-	-	-
-1 a 3	29.434	3.391	22.788	36.081	16.000	1.745	12.580	19.420
3 a 5	10.625	1.051	8.565	12.685	9.000	1.414	6.228	11.772
Global	62.871	2.686	57.605	68.136	68.000	-	-	-

(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia censurado

Figura 16: Supervivencia especifica de las distintas categorías del sistema LODDS



P VALUES (LOG-RANK TEST)			
	-3to-1	-1to3	3to5
-5to-3	0.001	0.000	0.000
-3to-1		0.000	0.000
-1to3			0.004

5.10. Análisis de la supervivencia de los adenocarcinomas en función de un número suficiente (≥ 16) o insuficiente (≤ 16) GLs analizados.

Los tres sistemas de estadificación mostrados fueron capaces de discriminar correctamente entre estadios o categorías (test Log-Rank). A continuación se evaluó la

capacidad de discriminación y predicción pronóstico en función del número suficiente o insuficiente de GLs analizados.

5.10.1. Adenocarcinomas con menos de 16 GLs. Comparativa entre los 3 sistemas de estadificación

5.10.1.1. Clasificación TNM 7ª edición (pN)

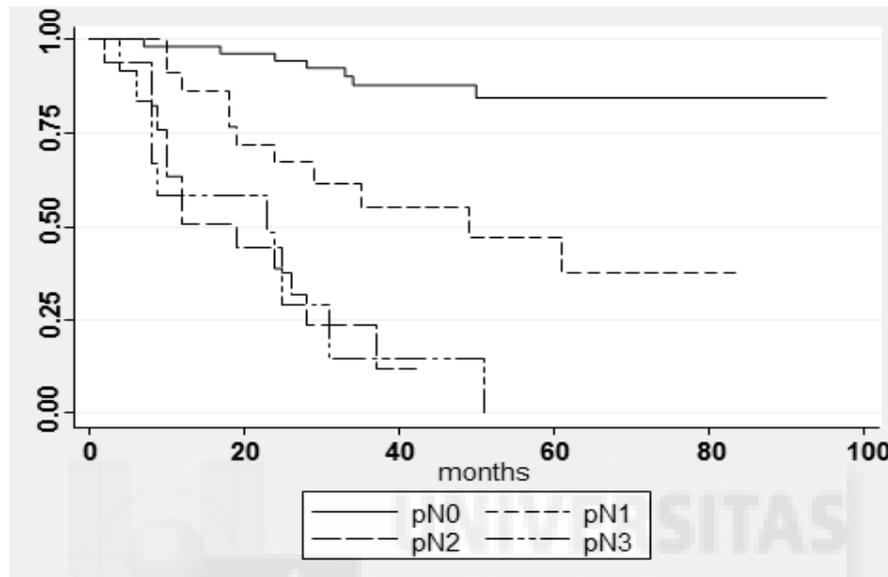
Aplicando el sistema de estadificación TNM en pacientes con menos de 16 GLs mediante el test de Log-Rank pareado obtuvimos diferencias significativas entre las curvas de supervivencia específica de los tumores pN0 y pN1, y pN1 y pN2, pero no así entre las curvas de supervivencia específica entre los tumores pN2 y pN3 (Figura 17) (Tabla 30)

Tabla 30: Sumario de los estadios pN en adenocarcinomas con menos de 16 GLs analizados.

pN 7ªed agrupado	Nº total	Fallecidos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
pN0	65	7	58	89,2%
pN1	24	11	13	54,2%
pN2	18	13	5	27,8%
pN3	13	10	3	23,1%
Global	120	41	79	65,8%

Figura 17: Curvas de supervivencia específica para los estadios pN con menos de 16

GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)				
	pN0	pN1	pN2	pN3
pN0		0.000	0.000	0.000
pN1	0.000		0.007	0.006
pN2	0.000	0.007		0.808
pN3	0.000	0.006	0.808	

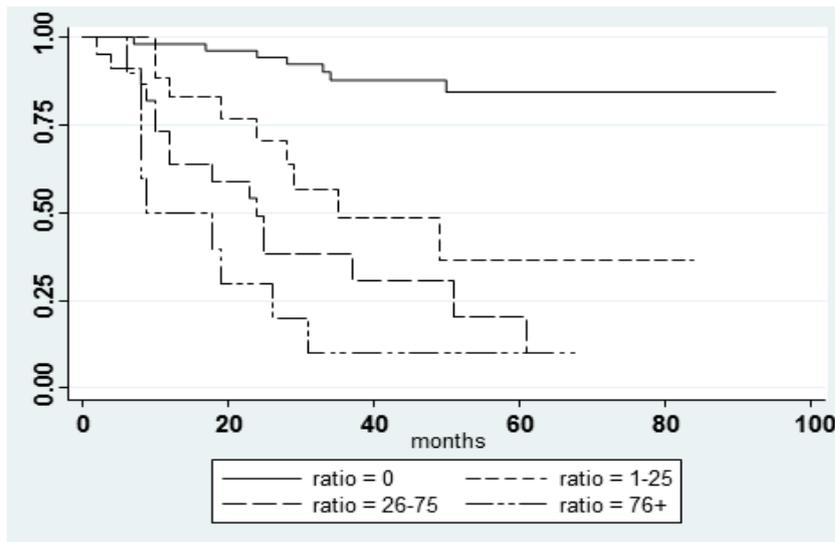
5.10.1.2. Sistema de estadificación LNR

Aplicando el sistema de estadificación a los tumores con menos de 16 GLs analizados (Tabla 31) y comparando las curvas de supervivencia mediante el test Log-Rank pareado. Obtuvimos diferencias significativas en las curvas de supervivencia entre LNR0 y el resto de las categorías LNR, y entre LNR1 y LNR3 (Figura 18).

Tabla 31: Sumario de las categorías LNR en adenocarcinomas con menos de 16 GLs analizados

Ratio ganglionar (%)	Nº total	Fallecidos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
0	65	7	58	89,2%
1-25	19	9	10	52,6%
26-75	25	16	9	36,0%
76+	11	9	2	18,2%
Global	120	41	79	65,8%

Figura 18: Curvas de supervivencia específica de las distintas categorías de LNR con menos de 16 GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)				
	Rat 0	Rat.1-25	Rat.26-75	Rat.76+
Rat.0		0.000	0.000	0.000
Rat.1-25	0.000		0.114	0.007
Rat.26-76	0.000	0.114		0.260
Rat. 76 +	0.000	0.007	0.260	

5.10.1.3. Sistema de estadificación LODDS

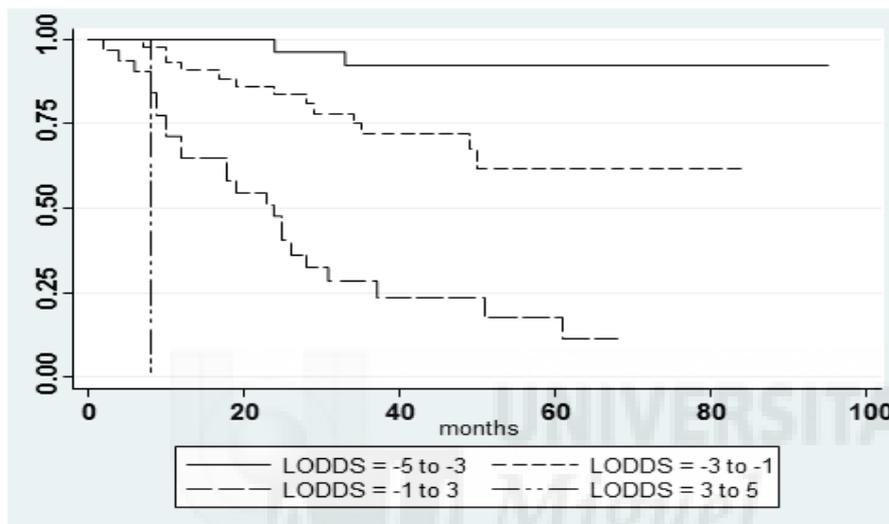
La distribución de las categorías LODDS para menos de 16 GLs se muestra en la tabla 32. Al comparar las curvas de supervivencia para las diferentes categorías de

LODDS mediante el test Log-Rank pareado obtuvimos diferencias significativas entre todas las categorías. (Figura 19).

Tabla 32: Sumario de las categorías de LODDS con menos de 16 GLs

LODDS categorizado	Nº total	Fallecidos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
-5 a -3	33	2	31	93,9%
-3 a -1	49	13	36	73,5%
-1 a 3	36	24	12	33,3%
3 a 5	2	2	0	,0%
Global	120	41	79	65,8%

Figura 19: Curvas de supervivencia específica entre las distintas categorías de LODDS con menos de 16 GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)				
	-5 a -3	-3 a -1	-1 a 3	3 a 5
-5 a -3		0.015	0.000	0.000
-3 a -1	0.015		0.000	0.000
-1 a 3	0.000	0.000		0.012
3 a 5	0.000	0.000	0.012	

5.10.2. Adenocarcinomas con más de 16 GLs. Comparativa entre los 3 sistemas de estadificación

5.10.2.1. Clasificación TNM 7ª edición (pN)

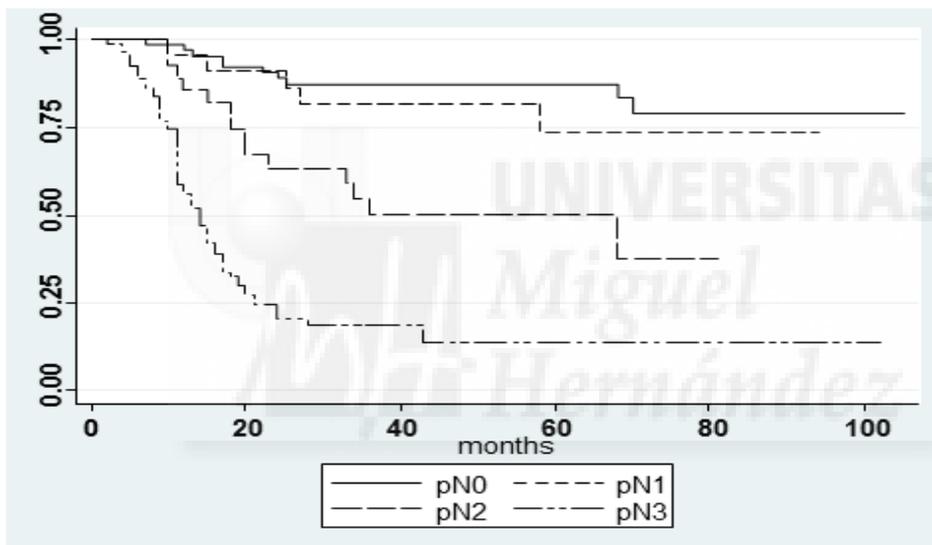
Aplicando el sistema de estadificación UICC TNM cuando obtenemos más de 16 GLs (Tabla 33) y al comparar las curvas de supervivencia específica mediante el test Log-Rank pareado, no obtuvimos diferencias significativas entre las categorías pN0 y pN1. Si se obtuvieron diferencias significativas entre las categorías pN1 y pN2 y pN2 y pN3. (Figura 20).

Tabla 33: Sumario de los estadios pN en adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados

pN 7ªed agrupado	Nº total	Fallecidos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
pN0	70	10	60	85,7%
pN1	24	5	19	79,2%
pN2	30	14	16	53,3%
pN3	82	64	18	22,0%
Global	206	93	113	54,9%

Figura 20: Curvas de supervivencia entre los distintos estadios de pN con más de 16

GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)				
	pN0	pN1	pN2	pN3
pN0		0.480	0.000	0.000
pN1	0.480		0.031	0.000
pN2	0.000	0.031		0.000
pN3	0.000	0.000	0.000	

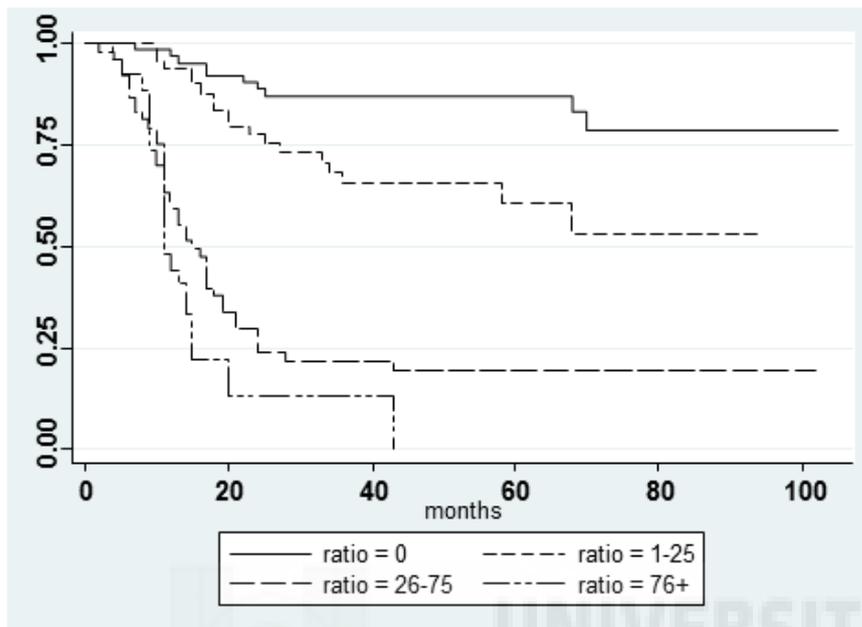
5.10.2.2. Sistema de estadificación LNR

Aplicando el sistema de estadificación LNR a los tumores con más de 16 GLs estudiados se obtuvo la distribución que muestra la tabla 34. Al comparar las curvas de supervivencia específica mediante el test Log-Rank pareado las categorías de dicho sistema de estadificación, se obtuvieron diferencias significativas entre las categorías LNR 0 y LNR1 y entre las categorías LNR1 y LNR2, pero no entre las categorías LNR 2 y LNR3 (Figura 21).

Tabla 34: Sumario de las categorías de LNR en adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados

Ratio ganglionar (%)	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
0	70	10	60	85,7%
1-25	54	18	36	66,7%
26-75	54	41	13	24,1%
76+	28	24	4	14,3%
Global	206	93	113	54,9%

Figura 21: Curvas de supervivencia de las distintas categorías LNR con más de 16 GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)

	Rat. 0	Rat.1-25	Rat.26-75	Rat.76+
Rat.0		0.000	0.000	0.000
Rat.1-25	0.007		0.000	0.000
Rat.26-75	0.000	0.000		0.091
Rat. 76+	0.000	0.000	0.091	

5.10.2.3. Sistema de estadificación LODDS

Aplicando el sistema de estadificación LODDS para tumores con más de 16 GLs analizados se obtuvo la distribución mostrada en la tabla 35. Al comparar las curvas de supervivencia específica mediante el test Log-Rank por pares, se obtuvieron diferencias significativas entre las categorías LODDS 1 y LODDS 2 y LODDS 2 y LODDS 3. La diferencia estuvo próxima a la significación estadística entre las categorías LODDS

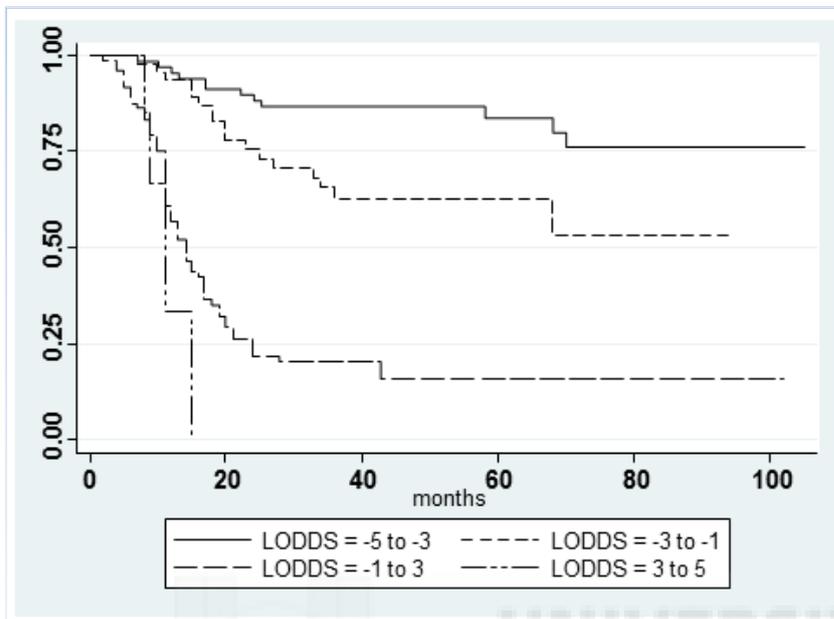
3 y LODDS 4 ($p=0.074$) (Figura 22). Los 6 pacientes incluidos en la categoría LODDS 4 fallecieron en un periodo de 20 meses.

Tabla 35: Sumario de las categorías de LODDS en adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados

LODDS categorizado	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
-5 a -3	75	12	63	84,0%
-3 a -1	50	17	33	66,0%
-1 a 3	75	58	17	22,7%
3 a 5	6	6	0	0%
Global	206	93	113	54,9%

Figura 22: Curvas de supervivencia de las distintas categorías LODDS con más de 16

GLs analizados



P VALUES (LOG-RANK TEST)				
	-5 a -3	-3 a -1	-1 a 3	3 a 5
-5 a -3		0.009	0.000	0.000
-3 a -1	0.009		0.000	0.000
-1 a 3	0.000	0.000		0.074
3 a 5	0.000	0.000	0.074	

En resumen en los tumores con menos de 16 GLs las curvas de supervivencia específica aplicando el test de Log-Rank por pares entre pN2 y pN3, LNR1 y LNR2 no fueron significativas, y si lo fueron entre todas las categorías de LODDS. Para tumores con más de 16 GLs las curvas de supervivencia específica entre pN0 y pN1 y LNR2 y LNR3 no fueron significativas, y tampoco los fueron entre las categorías LODDS 3 y

LODDS 4, aunque como se ha dicho anteriormente hay que tener en cuenta que los 6 pacientes que se incluyen en la categoría LODDS 4 fallecieron en los primeros 20 meses.

Si los 3 sistemas de estadificación son evaluados dependiendo de si hemos analizado menos o más de 16 GLs, solo el sistema de estadificación LODDS pudo discriminar entre las distintas categorías de forma significativa atendiendo a la supervivencia específica.

5.11. Recidiva

La media de seguimiento fue de 30 meses (rango intercuartil: 11-54). Ciento cuarenta y cuatro pacientes mostraron algún tipo de recidiva (44%) (Tabla 6).

Al analizar el tiempo de recidiva obtuvimos una mediana de 61 meses (32.07-89.96 meses; IC: 95%) (Tabla 36).

Tabla 36: Media y mediana de tiempo de recidiva.

Media				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
59,045	2,787	53,583	64,507	61,000	14,758	32,074	89,926

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

En la serie global, la recidiva hematogéna como localización única fue la más frecuente (11%), seguida por la peritoneal (9.8%), y la combinada de peritoneal y locorregional (18.5%) (Tabla 37).

No encontramos diferencias significativas entre la recidiva y la localización tumoral proximal y distal. Todos los pacientes con linitis recidivaron.

Al comparar el tipo de recidiva con el tipo histológico encontramos que en los tumores de tipo intestinal el tipo de recidiva más frecuente fue la hematogéna en un 32.8%. En los tumores con tipo histológico difuso el tipo de recidiva más frecuente fue el tipo peritoneal en 30.6% seguido de la hematogéna en un 16.7%, No encontramos diferencias significativas.

En cuanto al grado de diferenciación tumoral encontramos que el 56.5% de los tumores mal diferenciados, el 35.6% de los tumores moderadamente diferenciados y el 25 %de los tumores bien diferenciados recidivaron, con diferencias significativas ($p < 0.001$). No encontramos diferencias significativas entre el grado de diferenciación y el tipo de recidiva.

Tabla 37: Localización de la recidiva

Tipo de recidiva	
Peritoneal	32(9.8%)
Hematógena	36(11%)
Locorregional	14 (4.3%)
Peritoneal+ hematógena	31 (9.5%)
Locorregional+ peritoneal	11 (4.4%)
Locorregional + hematógena	3 (0.9%)
Locorregional+ peritoneal+hematógena	16 (4.9%)
Total	144 (44.2%)

Cuando se analiza por subgrupos según la profundidad de la invasión (pT) (Tabla 38 y Fig 23), se observa un aumento progresivo de la recidiva a medida que aumenta la pT con diferencias significativas (<0.001). En los tumores pT1-T2 el tipo de recidiva más frecuentes fue la hematógena (36.4%) seguida de la locorregional (18.2%), en los tumores pT3-T4 la recidiva más frecuente fue la peritoneal (24.6%) sin diferencias significativas.

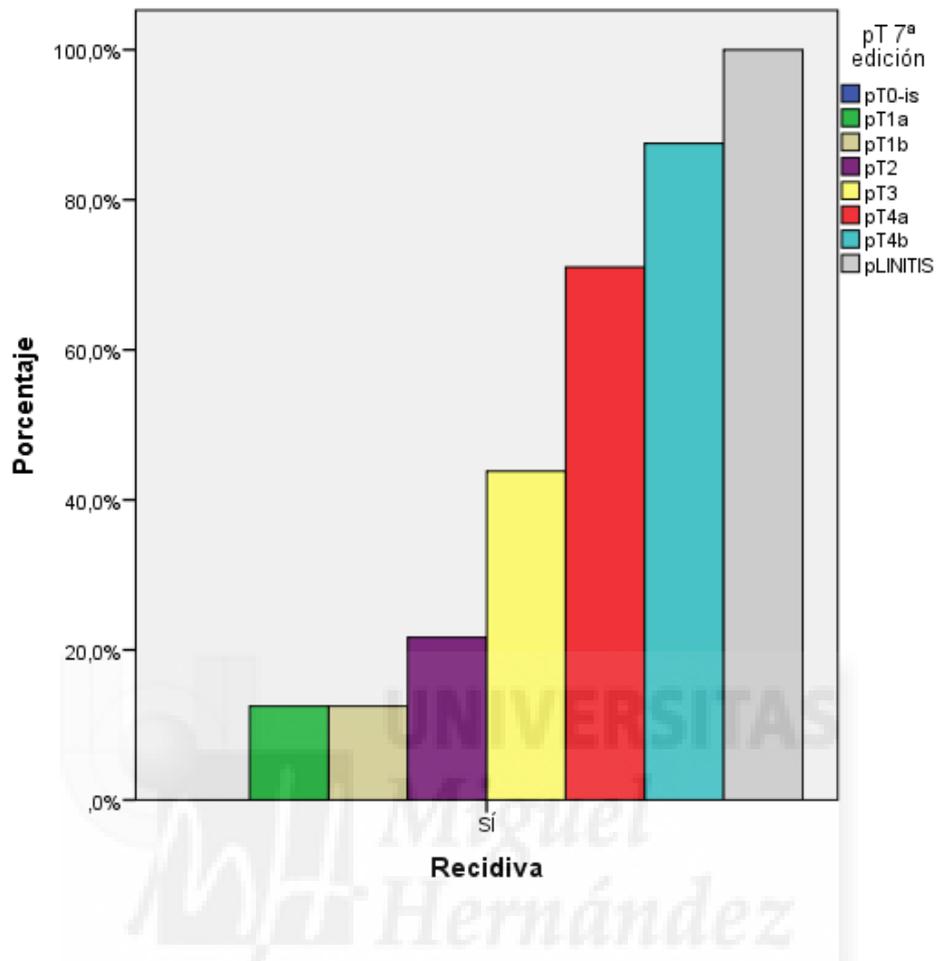
Tabla 38: Recidiva según el estadio pT

	pT0-is	pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4a	pT4b	Total
Recidiva								
No	4 (100%)	14 (87.5%)	35 (87.5%)	47 (78.3%)	50 (56.2%)	31 (29%)	1 (12.5%)	182(55.8%)
Si	0	2 (12.5%)	5 (12.5%)	13 (21.7%)	40 (43.8%)	77 (71%)	7(87.5%)	144(44.2%)
Total	4 (100%)	16 (100%)	40 (100%)	60(100%)	90(100%)	108(100%)	8 (100%)	326 (100%)

No encontramos diferencias significativas entre la recidiva y la localización tumoral proximal y distal. Todos los pacientes con linitis recidivaron.

En cuanto al grado de diferenciación tumoral encontramos que el 56.5% de los tumores mal diferenciados, el 35.6% de los tumores moderadamente diferenciados y el 25 %de los tumores bien diferenciados recidivaron, con diferencias significativas ($p < 0.001$). No encontramos diferencias significativas entre el grado de diferenciación y el tipo de recidiva.

Figura 23: Recidiva según el estadio pT



En 17 (13%) de los tumores gástricos pN0 se detectó recidiva. En contraste, 127 pacientes (66%) con GLs positivos desarrollaron recidiva. Dieciocho pacientes (37%) con tumores pN1 recidivaron.

Se detectaron recidivas en el 13% de los tumores pN0, en el 37.5% de los tumores pN1, en el 60,4% de los tumores pN2 y así como en el 84.2% de tumores pN3, con diferencias significativas entre las supervivencias de los grupos ($p < 0.001$) (Tabla 39 y figura 23).

La recidiva peritoneal y hematológica se produjo con más frecuencia en los tumores clasificados como pN3. En cambio en estos tumores la recidiva locorregional

fue menos frecuente que en resto de tumores, aunque estas diferencias no fueron significativas. El 68% de las recidivas combinadas en peritoneo, vía hematológica y locorregionales sucedieron en tumores clasificados como pN3.

La recidiva más frecuente entre los tumores pN0 y pN3 fue la hematológica. En los tumores pN1 se encontró el mismo porcentaje de recidivas hematológicas, peritoneales y locorregionales. Las recidivas peritoneales y hematológica fueron las más frecuentes para los tumores pN2. (Tabla 40).

Tabla 39: Recidiva según el estadio ganglionar

	pN0	pN1	pN2	pN3a	pN3b	Total
Recidiva						
No	118 (87%)	30 (6.5%)	19 (39.6%)	11 (22.9%)	4 (8.5%)	182(55.8%)
Si	17 (12.6%)	18 (37.5%)	29 (60.4%)	37 (77.1%)	43 (91.5%)	144(44.2%)
Total	135(100%)	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)	47 (100%)	326(100%)

Figura 23: Recidiva según pN

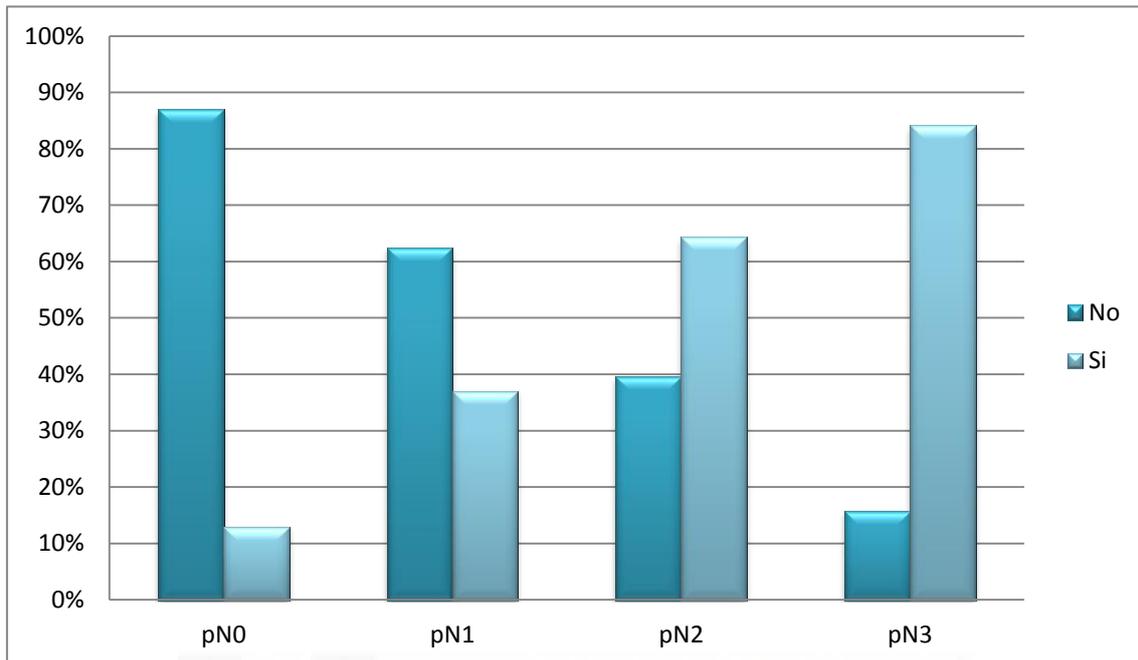


Tabla 40: Localización de la recidiva según el estadio ganglionar (pN)

	Peritoneal	Hematógena	Per+He m	Loc+Per	Loc+Hem	Loc+Per+He m	Loc	Total
pN0	3 9,4%	5 13,9%	4 12,9%	0 ,0%	0 ,0%	1 6,3%	4 28,6%	18 12,5%
pN1	4 12,5%	4 11,1%	2 6,5%	2 18,2%	0 ,0%	1 6,3%	4 28,6%	17 11,8%
pN2	7 21,9%	7 19,4%	4 12,9%	3 27,3%	1 33,3%	3 18,8%	4 28,6%	29 20,1%
pN3	18 56,3%	20 55,6%	21 67,7%	6 54,5%	2 66,7%	11 68,8%	2 14,3%	80 55,6%
Total	32 100,0%	36 100,0%	31 100,0%	11 100,0%	3 100,0%	16 100,0%	14 100,0%	144 100,0%

V. Discusión



En Europa los pacientes con cáncer gástrico tienen una supervivencia global a 5 años tras resección entre el 28% y 42% (Lepage et al., 2010). En ausencia de diseminación peritoneal o de metástasis a distancia, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre cuando existe afectación ganglionar, incluso tras la realización de una linfadenectomía extendida y la obtención de una resección R0 (Maruyama et al., 1989; Siewert et al., 1998).

1. Sobre la prevalencia de las variables epidemiológicas e histopatológicas

En nuestro estudio analizamos los datos de 326 pacientes sometidos a una resección R0 por carcinoma gástrico en 3 hospitales universitarios de la Comunidad Valenciana durante un período de 7 años. No encontramos diferencias significativas entre la distribución de edad y sexo entre los 3 hospitales participantes. Se observó una mayor proporción de varones como se describe en la literatura (Siewert et al., 1998; Cuschieri et al., 1999; Bonenkamp et al., 1999; Gore 1997). Solo el 2.6% tenían menos de 50 años, dato similar al de otras series publicadas (Cuschieri et al., 1999; Bonenkamp et al., 1999).

La localización tumoral más frecuente en nuestra serie fue la de tercio inferior alcanzando el 57% de los casos, porcentaje similar al de otras publicaciones (Bonenkamp et al., 1999; Son et al., 2012). En cambio Siewert et al., encontraron una proporción similar entre la localización distal y en el tercio medio (Siewert et al., 1999).

El tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el intestinal, que supuso el 57% de los tumores de nuestra serie, siendo este dato similar al de otras series publicadas (Siewert et al., 1998; DeManzoni et al., 2002; Marchet et al., 2007), aunque los porcentajes del tipo difuso y células en anillo de sello variaron entre los 3 hospitales.

El grado de diferenciación más frecuentemente encontrado fue el pobremente diferenciado, en el 51% de los casos. En la literatura publicada encontramos una menor proporción de este grado de diferenciación, observando porcentajes similares entre el grado de diferenciación moderado y pobre. (Siewert et al., 1999; De Manzoni et al., 2002; Son et al, 2012).

En nuestra serie se realizaron un mayor porcentaje de gastrectomías totales (55%). Este dato es muy variable en las distintas series, llegando en unas series al 49.2% (Siewert et al., 1999) y en otras no superando el 38% de las resecciones (Bonekamp et al., 1999). También en nuestra serie hubo variabilidad en la realización de gastrectomías totales entre los 3 hospitales (59 %, 64% y 48%).

En cuanto a la estadificación TNM, encontramos que el 17.2% de los tumores fueron clasificados como pT1, el 18.4% como pT2, el 27.3% como pT3 y el 35,3% como pT4, sin encontrar diferencias significativas entre los tres hospitales. En otras series multicéntricas europeas el pT más frecuentemente encontrado es el pT2 (Siewert et al., 1999; Bonekamp et al., 1999) y el pT3 (Cuschieri et al., 1999). En cambio en las series coreanas observamos que el pT más frecuente es el pT1, que llega al 64% (Son et al., 2012). Esto es probablemente debido a los programas de screening de cáncer gástrico existentes en los países asiáticos, lo que conlleva un diagnóstico más precoz.

Hay que tener en cuenta que los progresivos cambios de la clasificación TNM hacen difícil comparar estos datos.

El porcentaje de tumores pN0 (38.6-47%) y pN positivos (53-61.4%) en los tres hospitales no mostró diferencias significativas. Se diagnosticó un porcentaje similar de tumores pN2 (13.7-16%) en cada hospital, pero se observaron diferencias en el porcentaje de tumores pN1 (8.5-18%) y de tumores pN3 (19-39.2%) Estos datos son similares a los de otras series europeas publicadas, donde el porcentaje de tumores pN0 varia del 39% al 48% (Siewert et al., 1999; Cuschieri et al., 1999; Bonenkamp et al., 1999; Kooby et al., 2003; DeManzoni et al., 2002), siendo inferior a las series coreanas donde los tumores pN0 llegan a alcanzar el 56% de los casos (Son et al., 2012).

En nuestro estudio 144 pacientes tuvieron algún tipo de recidiva. Los datos de recidiva publicados son muy variables estando entre el 56% y el 85.7% (Böhner et al., 2000; Huang et al., 2009; Deng et al., 2011; Scartozzi et al., 2010; Yoo et al., 2000). En el ensayo clínico de Macdonald en el grupo tratado solo con cirugía el porcentaje de recidiva fue de 64% aunque hay que tener en cuenta que en esta serie al 54% de los pacientes se les realizó una linfadenectomía D0 (Macdonald et al., 2002). En dos estudios de autopsias se encontraron tasas de recidiva entre el 40% y el 80% (Wisberck et al., 1986, McNeer et al., 1951;) Cabe destacar que en nuestro estudio todos los tumores con linitis recidivaron.

El tipo de recidiva más frecuentemente encontrada fue la hematógica en el 11% de los pacientes con recidiva, seguida por la peritoneal. Este dato es inferior a lo publicado en otras series donde la recidiva hematógica exclusiva varía entre el 25-37%. (Averbach et al., 1996; Böhner et al., 2000; Schwarz et al., 2002; Yoo et al 2000;

Gunderson y Sosin, 1982). Los datos de recidiva y sus localizaciones son dispares en los trabajos publicados, ya que el tipo de seguimiento de cada serie fue diferente, y las técnicas de imagen presentan baja sensibilidad para la detección de la recidiva peritoneal y locorregional. Tan solo en la publicación de Gunderson y Sosin se realizaron exploraciones quirúrgicas para la detección de la recidiva peritoneal y locorregional, donde el porcentaje de recidiva conjunta en estas dos localizaciones llegó al 80% (Gunderson y Sosin, 1982).

En nuestro estudio la mediana del tiempo de recidiva fue de 30 meses. Este dato es superior al encontrado en la serie de Yoo et al., donde la mediana de tiempo de recidiva fue de 21.8 meses. La recidiva habitualmente ocurre en los primeros 5 años de seguimiento, y en el 75-80% durante los dos primeros años. Los porcentajes de recidiva diagnosticados pueden variar en función de las pruebas que se utilicen para ello, ya que el 45% de los pacientes estarán asintomáticos al diagnóstico de la recidiva (Kodera et al., 2003).

Al igual que en otras series, encontramos que la recidiva hematogena fue la más frecuente en el tipo histológico intestinal, y la recidiva peritoneal la más frecuente en el tipo histológico difuso. (Roviello et al., 2003; Gore et al., 1997; Averbach et al., 1996). En nuestra serie la recidiva locorregional se encontró tan solo en el 4.3% de los casos, al contrario de los que muestran otras series donde es el tipo de recidiva más frecuente variando entre el 25% y el 96% según las series (Gunderson y Sosin 1982; Schwarz y Zagala-Nevarez, 2002). Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio el diagnóstico de recidiva se realizó mediante anamnesis, exploración física, marcadores tumorales y TAC. Si a estos métodos hubiésemos añadido la laparotomía exploradora, probablemente habríamos obtenido un mayor porcentaje de recidiva locorregional y

peritoneal como sucede en la publicación de Gunderson y Sosin (Gunderson y Sosin, 1982).

Sin embargo el tipo de recidiva más frecuentemente encontrado en los tumores pN0 fue la hematógena, al igual que en los tumores pT1-T2. Este dato es similar al encontrado en la serie de Yoo et al., donde se encuentra un 5.1% de recidiva en los tumores early cáncer siendo además la frecuente la localización hematógena (Yoo et al., 2000; Gotoda et al., 2001; Yoshikawa et al., 2004; Sano et al., 1993; Yoshikawa et al., 2002).

2. Sobre el tipo de linfadenectomía y número de GLs analizados

La linfadenectomía D2 modificada fue la más frecuentemente realizada en el 71% de los casos, aunque hubo diferencias significativas entre un hospital (HUPLFV) y los otros dos. Estos datos son similares a otras series europeas, donde el porcentaje de linfadenectomías D2 realizadas varía entre el 60% y el 80% (De Manzoni et al., 2002; Siewert 1998).

En el 63% de los pacientes de nuestra serie obtuvimos 16 o más GLs en la pieza quirúrgica, existiendo diferencias entre los hospitales. En el HGUE y El HGUC se obtuvieron 16 o más GLs en el 42% y el 49% respectivamente, en cambio en el HUPLF el porcentaje llegó al 84%. Igualmente encontramos diferencias entre las medianas de GLs obtenidos, siendo mayor en el HUPLF.

Se analizaron más de 16 GLs en solo aproximadamente la mitad de los tumores pN0 y pN1, aunque se encontraron diferencias entre los tres hospitales. Este porcentaje es escaso si lo comparamos con las series asiáticas o unidades de cirugía esofagogástrica, pero es superior a las series occidentales de registros de cáncer. En

estos estudios solo se obtuvieron más de 15 GLs en menos de un tercio de los pacientes (Mullaney et al., 2002; Bouvier et al., 2002; Smith et al., 2005), aunque existían diferencias importantes entre hospitales (Mullaney et al., 2002), llegando en algunas series a obtener más de 15 GL tan solo en el 13% de los pacientes (Smith et al., 2005). En cambio, en la serie de De Manzoni et al., se analizan más de 15 GLs en el 72,9% de los pacientes (De Manzoni et al., 2002). Recientemente se ha descrito una tendencia ascendente en la media de GLs analizados en los Estados Unidos de Norteamérica, pero este porcentaje todavía permanece por debajo del 50% (Dubecz et al., 2013).

En nuestro estudio se encontró una diferencia clara entre el tipo de disección que el cirujano dijo que había realizado y el número de GLs analizados por el patólogo. Así, solo se analizaron ≥ 16 GLs en el 76.7% de las linfadenectomías D2 modificadas y por el contrario se aislaron ≥ 16 GLs en el 32.9 % de las linfadenectomías D1, existiendo una correlación significativa entre el tipo de linfadenectomía y el número de GLs obtenidos. Estas cifras son similares a las referidas por Marchet et al. (Marchet et al., 2007). En cambio, en el estudio De Manzoni et al., esto sucede de forma similar para las linfadenectomías D1, donde se obtienen más de 15GL en el 37,6% de los pacientes, aunque en las linfadenectomías D2 se obtuvieron menos de 15 GLs en tan solo el 5.5% de los pacientes (De Manzoni et al., 2002).

Nosotros observamos una correlación negativa entre la edad del paciente y el número de GLs analizados o la extensión de la linfadenectomía, habiéndose realizado una mayor extensión de la linfadenectomía en pacientes más jóvenes. Así, al 90% de los pacientes menores de 61 años se les realizó una linfadenectomía D2, en cambio la cifra desciende al 55% si los pacientes son mayores de 75 años. Este dato puede tener

probablemente relación con la creencia de los cirujanos de que la linfadenectomía extendida tiene mayor morbilidad en pacientes de mayor edad. Este hecho es corroborado por el estudio de la Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) donde se encontró que la edad mayor de 65 años es un factor de riesgo independiente de complicaciones mayores (Kodera et al., 2005). Otros trabajos también muestran que la edad avanzada y la obesidad influyen en una menor recuperación de GLs (Chang et al., 2007).

De acuerdo con nuestros datos, en el 67% de los tumores localizados en el tercio superior o medio del estómago obtuvimos más de 15 GLs frente al 60% si el tumor se localizaba en el tercio distal. Esta relación entre la localización del tumor y el número de GLs disecados no está clara. Hay estudios que obtuvieron un mayor número de GLs si el tumor se localiza en el tercio medio del estómago que si se localizaba en el tercio distal (Bouvier et al., 2002), y en cambio otros autores obtuvieron mayor número de GLs si el tumor se localizaba en el tercio distal del estómago que si lo hacía en el tercio medio o proximal (Liu et al, 2009; Chang et al., 2007).

También el patólogo influye en el número de GLs encontrados. Cuando la enfermedad es avanzada los GLs afectados por el tumor suelen ser de mayor tamaño y son más fácilmente identificables que los GLs no patológicos. Wagner et al., analizaron el número de GLs que se pueden encontrar en cadáveres con la disección de las estaciones linfáticas y demostraron que se pueden obtener una mediana de 27 GLs con rango de (17-44) en la disección de las estaciones ganglionares 1-11. Al realizar la misma técnica en pacientes con adenocarcinoma gástrico, obtuvieron una mediana de

24GLs con un rango de (7-54), utilizando en ambos grupos la técnica de disolución de la grasa, identificándose así GLs de 1 mm de diámetro (Wagner et al., 1991).

2.1. Sobre la repercusión del número de ganglios analizados en el pronóstico en el cáncer gástrico

La resección R0 es imprescindible para tener la posibilidad de curación en el carcinoma gástrico (Siewert et al., 1998). Durante las últimas décadas ha sido muy discutido qué tipo de linfadenectomía hay que realizar en el cáncer gástrico para un tratamiento óptimo. El estadio ganglionar es uno de los factores pronósticos más importante en el cáncer gástrico (Maruyama et al., 1989; Siewert et al., 1998). La supervivencia global de los tumores pN0 fue del 63% y la de los tumores con GLs metastásicos fue del 27%. Este dato es algo inferior al encontrado por Nitti et al, en su serie de 445 pacientes, donde la supervivencia de los tumores pN0 fue del 82% y de los tumores con ganglios metastásicos del 37%. (Nitti et al., 2003).

La probabilidad de afectación de los ganglios es de 3-5% para los tumores T1a; del 11-25% para los tumores T1b; del 50% para los tumores T2 y del 83% para los tumores T3 (Onate-Ocana et al. 2000, De Gara et al., 2003).

El tipo de linfadenectomía a realizar ha sido muy debatido y la importancia del número de GLs resecaos no está clara, dado que es controvertido si el hecho de resecao mayor número de GLs mejora la supervivencia o solo nos permite realizar de forma más correcta la estadificación TNM, siendo imposible separar estos dos factores. Sin embargo, si en el momento de la cirugía los pacientes han desarrollado ya micrometástasis ganglionares más allá de los GLs perigástricos la extensión de la linfadenectomía puede ser irrelevante o incluso incrementar las complicaciones

postoperatorias. Además hay que tener en cuenta que el 50% de los pacientes con tumores pT3 tendrán recidiva peritoneal, y que por tanto ya tienen siembra peritoneal en el momento de la cirugía, por lo que no se beneficiaran de linfadenectomías extensas. (Susuki et al., 1999).

En 1981 la Japanese Society for Research in Gastric Cancer (JSRGC) estandarizó las resecciones gástricas y la extensión de la linfadenectomía de acuerdo a una normas basadas en la localización del tumor y su drenaje linfático regional (Kajitani et al., 1981). Extensas series retrospectivas japonesas, muestran una mejor supervivencia que las series occidentales con la realización de la linfadenectomía D2 extendida (Mine et al., 1970; Miwa et al., 1987; Nakajima and Nishi, 1989). La linfadenectomía D2 es el tratamiento estándar en Japón para el tratamiento del cáncer gástrico. En Occidente, el posible beneficio de las linfadenectomías extendidas se evaluó en dos ensayos clínicos europeos, Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT) y UK Medical Research Council (MRC) (Bonenkamp et al., 1999, Cuschieri et al., 1999). Los resultados de ambos estudios mostraron que la realización de una linfadenectomía D2 no mejoraba la supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico y por el contrario si se asociaba a un aumento de la morbimortalidad, en comparación con los pacientes a los que se les realiza una linfadenectomía D1. En estos estudios el aumento de la morbilidad y mortalidad se asociaba a la realización de pancreatoesplenectomías, que en esa época, estaban implícitas en las linfadenectomías D2.

En una revisión posterior del estudio DGCT con el seguimiento de los pacientes a 11 años, solo los enfermos con afectación de las estaciones N2 a los que se les había realizado una linfadenectomía D2 presentaban una mejor supervivencia frente a los pacientes a los que se les había realizado una linfadenectomía D1 (Hartgrink et al

2004). Recientemente se ha publicado la última actualización de este estudio con resultados a 15 años de seguimiento mostrando una menor recidiva locorregional y menor mortalidad específica en los pacientes a los que se les realizó una linfadenectomía D2 frente a la linfadenectomía D1 (Songung et al., 2010). Estos resultados son difícilmente explicables, ya que hay que tener en cuenta que la recidiva y la mortalidad específica por cáncer suele ocurrir en los primeros 5 años de seguimiento y la supervivencia tras el diagnóstico de recidiva no suele ser superior a un año (Yoo et al., 2000).

En la 13ª edición de la clasificación Japonesa de cáncer gástrico de 1998 ya se recomendó solo la disección de los GLs de proximales de la arteria esplénica para las linfadenectomías D2 en tumores gástricos de tercio distal y posteriormente, la disección de los GLs pancreáticos distales con preservación pancreática, tal y como se reporta en el estudio de Kodera et al., con únicamente un 4% de pancreatectomías distales (Kodera et al., 2005).

En un estudio japonés se ha demostrado que la extensión de la linfadenectomía D2 añadiendo la disección de los ganglios linfáticos paraórticos no aporta beneficio a la linfadenectomía D2 (Sasako et al., 2008).

En general en las guías clínicas occidentales (NCCN y la ESMO) se recomienda una linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática, y por tanto sin resección de los grupos ganglionares 10 y 11. (van Cutsem et al., 2011; NCCN, 2013). Solo se recomienda la pancreatectomía y la esplenectomía en los casos en los que se objetiva invasión tumoral directa (Yu et al., 2006; Wang et al., 2004; Csendes et al., 2002). En nuestra serie a pesar de la intención del cirujano de realizar una

linfadenectomía D2, no se llevó a cabo ninguna pancreatometomía ni esplenectomía siguiendo este criterio.

Las pancreato-esplenectomías están cuestionadas incluso en Japón donde se realizan esplenectomía en el 36.5% de los pacientes y pancreatometomías en tan solo el 4.2% de los pacientes, encontrando que la resección pancreática y la prolongación del tiempo quirúrgico son factores de riesgo independientes para las complicaciones (Kodera et al., 2005). La efectividad de las esplenectomías para completar la escisión de la estación 10 está siendo evaluada en el estudio JCOG 0110.

En la 7ª edición del sistema de estadificación TNM para carcinomas gástricos se recomienda un mínimo de 16 GLs analizados para obtener una buena clasificación y poder clasificar los adenocarcinomas pN3b, pero si se obtienen menos GLs en la disección permite la clasificar a estos tumores como pN0 (Sobin et al., 2009).

El número óptimo de GLs considerados necesario para la realización de un correcto tratamiento es todavía controvertido (Sobin et al., 2009; Smith et al., 2005; Roder et al., 1998; Lee et al., 2001; Seevaratnam et al., 2012) y es una cuestión muy importante sobre todo en los países occidentales donde en menos de la mitad de los pacientes se obtienen más de 15 GLs. Las recomendaciones en cuanto al número de GLs a analizar han variado en los distintos estudios: de 10 GLs, (Bouvier et al., 2002), 15 GLs (Karpeh et al., 2000, Lee et al., 2001) a más de 25 GLs (Siewert et al., 1998). Pero hay que tener en cuenta que estos datos son difícilmente comparables ya que hay autores que solo incluyen pacientes con GLs negativos y otros incluyen pacientes con GLs positivos.

En nuestro trabajo la media de GLs analizados fue de 13.8+8.2 para las linfadenectomías D1 y de 25+12.2 para las linfadenectomías D2. Estos datos son

similares a los publicados para la linfadenectomía D1 (De Manzoni et al., 2002; Bonekamp et al., 1999; Siewert et al., 1998) pero son inferior para la linfadenectomía D2, ya que la media de GLs analizados para las linfadenectomías D2 varió entre 30 y 45 GLs (Bonekamp et al., 1999; Siewert et al., 1998). Estos dos estudios fueron prospectivos y monitorizados, lo que favorece el esfuerzo del cirujano por realizar disecciones más correctas y un estudio más pormenorizado de la pieza quirúrgica por parte del patólogo.

Para asegurar una estadificación correcta y una indicación terapéutica óptima es muy importante conseguir adecuado número de GLs. Si tenemos un insuficiente número de GLs podemos considerar que un paciente tiene GLs negativos o asignarle un estadio N bajo y clasificarlo como un estadio TNM precoz, excluyéndolo de recibir tratamiento adyuvante y beneficiarse de sus efectos sobre la supervivencia. El beneficio de la quimioterapia adyuvante en el adenocarcinoma gástrico está estimado en menos del 10% (Paoletti et al., 2010; Smalley et al., 2012).

Se ha sugerido que el beneficio que obtenemos sobre la supervivencia al disecar un mayor número de GLs podría ser debido a la reducción de la migración de estadio o fenómeno de Will Rogers. Si el número de GLs resecaados es insuficiente la migración de estadio se produce en el 10%-15% de los casos (De Manzoni et al., 2002; Yonemura et al., 2002; Inoue et al, 2002). Las causas de la migración de estadio son, una insuficiente disección linfática por parte del cirujano y una insuficiente recuperación de GLs por parte del patólogo o ambas. Si comprobamos los efectos del número de GLs sobre la migración de estadio mediante una regresión lineal, encontraremos que las variables independientes son el número total de GLs analizados, el número de GLs positivos, y el número de GLs negativos analizados, lo

que supone un aumento proporcional en el estadio TNM conforme aumenta el número de GLs analizados, y que conforme el número de GLs negativos aumenta disminuye el estadio TNM (Smith et al., 2005).

Nuestros resultados podrían confirmar la migración de estadio, ya que los adenocarcinomas gástricos pN0 con menos de 10 GLs analizados tuvieron una supervivencia similar a los adenocarcinomas pN1. En cambio, los adenocarcinomas gástricos pN0 con más de 10 GLs analizados tuvieron una supervivencia significativamente superior. Además, cuando se analizó de forma conjunta la supervivencia de los tumores pN0 y pN1 agrupándolos en función de si había más o menos de 10 GLs analizados, las curvas de supervivencias del grupo con 10 o más GLs fue significativamente mejor que el grupo con menos de 10 GLs analizados.

En el estudio de Hsu se encuentra una mayor supervivencia a 5 años en aquellos tumores a los que se les ha resecado mayor número de GLs tanto en tumores pN positivos como en tumores pN0. También se encuentra una mayor recidiva locorregional en los tumores T2-T4 con menos de 25 GLs disecados, en cambio esta influencia del número de GLs en la recidiva, no se muestra en los tumores T1 (Hsu, 2013).

Con la clasificación TNM 6ª edición se observó un 7-15% de migración de estadio (Bunt et al., 1995). Además el fenómeno de la migración de estadio confunde la comparación de supervivencias en los distintos centros y países (Seevaratnam et al., 2012).

Así, la exactitud de la predicción pronóstica para los pacientes con cáncer gástrico permite determinar el posible curso clínico de los pacientes y contar con más información a la hora de decidir instaurar tratamiento adyuvante. Permite además

comparar los efectos de distintas modalidades de tratamiento. La clasificación de la UICC con el sistema TNM combina los factores más potentes y realizables para analizar el estatus tumoral. Aunque esta clasificación TNM es la más comúnmente utilizada, cuando tenemos un pequeño número de GLs estudiados, puede disminuir su fiabilidad por el fenómeno de migración de estadio. Para mejorar de la predicción del pronóstico, algunos estudios defienden que el número de GLs positivos debería ser valorado en el contexto del número de GLs analizados (Inoe et al., 2002; Rodriguez Santiago et al., 2005; Marchet et al., 2007).

Diversos autores han demostrado que el sistema de clasificación UICC TNM 7ª edición es superior a la 6ª edición, en la capacidad de discriminar y valorar el pronóstico. (Wang et al., 2011; Rausei et al., 2011; Deng et al., 2011).

En distintos estudios se describe una mejor supervivencia a mayor número de GLs estudiados (Deng et al., 2009; Scartozzi et al., 2005; Smith et al., 2005). Hay autores que incluso cuando existen GLs positivos, encuentran una mayor supervivencia si se han analizado al menos 25 GLs (Scartozzi et al., 2005, Smith 2005) informando además de una menor recidiva tumoral.

En el estudio de Scartozzi et al., se informa de una tasa de recidiva local en el 23% de los pacientes con 25 o menos GLs analizados, frente al 4.7% de los pacientes con más de 25 GLs disecados (Scartozzi et al., 2005).

Aumentar el número de GLs disecados es el único medio para minimizar la migración de estadio. Así en el estudio sobre la base de datos de la SEER se muestra que encontraremos 1 nuevo GL positivo cada 5 GLs más que analicemos (Smith et al., 2005). Aunque la mayoría de los autores afirman que a mayor número de GLs mejores resultados, parece que a partir de 10 GLs el beneficio es mayor (Smith et al., 2005).

Como ya hemos referido previamente, en nuestro estudio aplicamos el punto de corte de 10 GLs tanto para tumores pN0 como pN1, obtuvimos dos subgrupos con pronóstico bien diferenciado, con diferencias en la supervivencia específica.

3. Sobre la predicción y discriminación de los sistemas de estadificación utilizados

El objetivo de nuestro estudio fue establecer la estratificación pronóstica primero utilizando el teorema de Bayes y posteriormente el sistema de estadificación LODDS para los tumores pN0. Así mismo, se establecieron categorías atendiendo al LNR y el LODDS para los pN positivos para posteriormente compararlos con la pN de la clasificación UICC TNM 7ª edición.

3.1. En los adenocarcinomas pN0

En nuestro estudio el 42% de los pacientes tenían tumores pN0 y solo en aproximadamente la mitad de ellos se obtuvieron más de 15 GLs. En series occidentales, el porcentaje de tumores pN0 varía entre el 36% al 46% (Siewert et al, 1998; Cuschieri et al, 1999; Bonenkamp et al, 1999; Kooby et al, 2003).

Como ya hemos referido previamente, los adenocarcinomas pN0 tienen un elevado riesgo de ser mal clasificados cuando se obtienen pocos GLs, siendo las consecuencias clínicas importantes, ya que la migración de estadio linfático negativo a positivo determina la necesidad de tratamiento adyuvante en las guías de práctica clínica (van Cutsem et al., 2011; NCCN 2013). Para identificar grupos con pronóstico distinto en los

tumores pN0 con un número insuficiente de GLs analizados, utilizamos un modelo matemático basado en el teorema de Bayes para valorar la probabilidad de mala clasificación de los pacientes en función del número de GLs analizados. El modelo Bayesiano ha sido usado en otros estudios sobre neoplasias de otro origen, corroborando el papel del alto número de GLs analizados (Kiricuta y Tausch, 1992; Joseph et al., 2003; Okamoto et al., 2005). El modelo bayesiano identificó un subgrupo de pacientes pN0 con menos de 10 GLs analizados, como un grupo de alto riesgo de ser mal clasificado. Este dato fue confirmado por las curvas de supervivencia específica de enfermedad, donde solo pacientes con 10 o más GLs analizados lograron una supervivencia significativamente mejor que los pacientes pN1. Otros estudios también apoyan que un número mínimo de 10GLs analizados minimizan la migración de estadio usando diferentes metodologías (Bouvier et al., 2002; Smith et al., 2005; Sun et al., 2010).

Hay que destacar que la probabilidad de error de clasificación según el modelo bayesiano estuvo influenciada por la profundidad de la invasión tumoral; siendo la probabilidad de error mayor para tumores pT3-T4 que para pT1-T2 analizando el mismo número de GLs. En nuestra serie, estos hallazgos podrían influir de forma diferente en el grupo pN0 MR, siendo menos afectado por la migración del estadio, ya que el 68% de los tumores fueron pT1-T2.

Es valorable que la mortalidad por enfermedades comunes o por otras neoplasias representó más de la mitad de la mortalidad de los pacientes pN0 de HR y MR, lo cual podría modificar la diferencia observada entre las curvas de supervivencia de los pacientes pN0 de HR y MR y los pacientes pN1.

3.2. En todos los adenocarcinomas independientemente de su estadio ganglionar

Para identificar grupos con pronóstico distinto en los tumores con un número insuficiente de GLs analizados independientemente de su positividad o negatividad, hemos utilizado los sistemas de clasificación LNR y LODDS, además de la clasificación UICC TNM 7ª edición.

En nuestro estudio mediante el sistema LNR establecimos 4 categorías pronósticas: LNR0, LNR1, LNR2, LNR3, con supervivencias del 79%, 49%, 17% y 5% respectivamente, estableciendo categorías pronósticas homogéneas con diferencias significativas en la supervivencia. Las diferencias en la supervivencia en los grupos son similares a otras publicaciones (Xiao et al., 2011), aunque hay que tener en cuenta que los puntos de corte utilizados son diferentes.

Cuando comparamos el sistema de estadificación TNM de la 7ª edición con el LNR, encontramos que exceptuando en los pN0, un mismo grupo de LNR incluye distintos estadios de pN de la clasificación TNM. Estos datos son similares a los encontrados por otros autores (Xiao et al., 2011; Xu et al., 2013)

Otros estudios realizados en cáncer gástrico, que comparan el sistema LNR frente al TNM de la 7ª edición, también encuentran que la estadificación por medio de LNR es superior a la estadificación según el número absoluto de GLs que utiliza clasificación UICC TNM, para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico (Kim et al., 2009, Xu et al., 2009, Maduekwe et al 2010).

Diferentes estudios han intentado demostrar la utilidad de LNR, según el número de GLs analizados. La mayoría de los autores dividen las series en dos grupos según si se han analizado más o menos de 15 GLs.

En nuestro estudio, en los adenocarcinomas con más de 16 GLs analizados encontramos diferencias entre las curvas de supervivencia entre las categorías de LNR1 y LNR2, pero no entre las categorías LNR 2 y LNR3, por tanto la discriminación entre categorías fue deficiente.

En los estudios publicados que analizan la capacidad de LNR para estratificar el pronóstico en los adenocarcinomas con más de 15 GLs analizados, se encontró que el LNR fue un poderoso indicador pronóstico (Siewert et al., 1998; Inoue et al., 2002; Nitti et al., 2003; Seevaratnam et al., 2002; Rodriguez Santiago et al., 2005; Sun et al., 2009).

Al comparar los pacientes con adenocarcinomas con menos de 16 GLs analizados, encontramos que las curvas de supervivencia específica entre LNR1 y LNR2, y LNR2 y LNR3 no tuvieron diferencias significativas al aplicar el test de Log-Rank pareado, por tanto la discriminación entre categorías también fue deficiente en estos tumores.

Sin embargo, otros autores han demostrado que el LNR también puede ser usado cuando hay menos de 15 GLs analizados (Marchet et al., 2007; Kulig et al., 2009; Wang et al., 2012; Sun et al., 2009). Pero comparar los resultados de estas publicaciones es complejo, ya que algunos autores solo analizaron los adenocarcinomas con menos de 15 GLs disecados (Kulig et al., 2009) y otros analizan tanto los adenocarcinomas con menos de 15GLs analizados como los que obtienen más de 15GLs (Marchet et al., 2007; Wang et al., 2012; Sun et al., 2009).

El LNR ha sido identificado anteriormente como un factor pronóstico significativo en el cáncer de páncreas (Zhou et al., 2013,) en el cáncer de mama (Dings et al., 2013) y en el cáncer colorrectal (Lu et al., 2013; Wong et al., 2011; Priolli et al.,

2009). Este sistema de estadificación es considerado el mejor sistema para los tumores colorectales estadio III desde el punto de vista de predecir la supervivencia del paciente y evitar la migración de estadio.

Una de las limitaciones de este sistema de estadificación es que los puntos de corte varían mucho entre autores (0%, 1%-30%, 31%-50%, 51%-100%) (Xiao et al., 2011), (0%, 1%-20%, 21%-50%, >50%) (Huang et al., 2010; Sun et al., 2010), (0%, 1%-30%, 31%-60%, 61%-100%) (Quiu et al., 2012).

Finalmente hay que tener en cuenta que este sistema de estadificación solo es capaz de establecer grupos pronósticos en pacientes con GLs positivos no siendo capaz de hacerlo para los tumores pN0. Como ya se ha referido anteriormente, en nuestro estudio el 42% de los pacientes tenían tumores pN0, por lo que un elevado número de pacientes no pueden ser evaluados por el sistema LNR.

El LODDS, es un sistema de estadificación de reciente aparición, que nos permite estadificar tanto los adenocarcinomas pN0 como los pN positivos. La trascendencia de este nuevo sistema de estadificación se está estudiando recientemente en el cáncer gástrico con resultados variables.

En este sentido vimos que, el sistema de estadificación LODDS fue capaz de discriminar grupos con diferente supervivencia tanto si existían 16 o más GLs como menos de 16 GLs extraídos. Contrariamente, la clasificación pN y la clasificación de LNR no pudieron discriminar correctamente la supervivencia de los pacientes con menos de 16 GLs analizados. Estos resultados coinciden con los encontrados por Wang et al., donde el sistema de estadificación LODDS muestra una clara ventaja sobre la clasificación pN independientemente del total de número de GLs analizados, e

igualmente muestran la superioridad del sistema de estadificación LODDS sobre el sistema LNR, aunque no con diferencias significativas (Wang et al., 2013)

La superioridad del sistema de estadificación LODDS sobre el sistema pN ha sido atribuida a su potencial para minimizar la migración de estadio cuando hay un número insuficiente de GLs analizados (Quiu et al., 2012; Sun et al., 2010).

En nuestro estudio mediante el sistema de estadificación LODDS se establecieron 4 categorías pronósticas: LODDS1, LODDS2, LODDS3, LODDS4, con supervivencias del 79%, 57%, 14% y 0% respectivamente, estableciendo grupos pronósticos homogéneos con diferencias significativas en la supervivencia entre categorías. Las diferencias en la supervivencia entre las categorías son similares a los de otras publicaciones (Quiu et al., 2012; Sun et al., 2010; Wang et al., 2012).

Al igual que sucedía con el LNR encontramos que un mismo estadio pN se distribuyó entre varios grupos de LODDS. Así encontramos que tumores clasificados como pN0 o pN2 según el sistema UICC TNM se distribuyeron en distintos grupos de LODDS, pudiendo así un tumor pN1 estar en la misma categoría pronóstica de LODDS que un tumor pN0, según el número de GLs analizados.

Si relacionamos el LODDS con el LNR, pudimos observar, que el LODDS es capaz de discriminar distintos grupos pronósticos incluidos en una misma categoría de LNR, especialmente cuando el valor de LNR se acerca a 0 o 1. Igualmente para un mismo valor de LNR (<76%) encontramos dos grupos pronósticos de LODDS obteniendo así un grupo de mejor pronóstico y otro de muy mal pronóstico en el que la supervivencia fue similar a la de la enfermedad metastásica. Esto sucede porque la relación entre los sistemas de estadificación LODDS y LNR, al igual que sucedía con clasificación UICC

TNM, no es lineal. Estos mismos resultados son obtenidos por otros autores (Quiu et al., 2012; Sun et al., 2010)

En el estudio de Sun et al. donde se incluyeron 2547 pacientes, se compararon los tres sistemas de estadificación TNM, LNR y LODDS para tumores con un número insuficiente de GLs analizados. Se formaron 5 categorías de LODDS comparándolos con el LNR y la clasificación UICC TNM. Se encontró que para cada categoría de la clasificación LODDS el pronóstico era más homogéneo y discriminaba mejor entre pacientes que en las clasificaciones LNR y TNM. El valor de LODDS aumentaba conforme aumentaba el número de metástasis ganglionares, pero esta relación no era lineal. Así cuando el número de GLs positivos era menor a 10 el aumento de número de GLs positivos era más lento que el aumento del LODDS. De este modo, un mismo grupo de pN es dividido en 4 -5 grupos de LODDS, por lo tanto concluyen que el sistema de estadificación LODDS es mejor sistema de clasificación si tenemos menos de 10 GLs positivos, en comparación con la clasificación UICC TNM. En cambio, en los pacientes con tumores pN0 con más de 15 GLs estudiados el único factor pronóstico independiente era el estadio pN. Concluyeron que si se realizaba una adecuada linfadenectomía con un adecuado número de GLs analizados podremos usar la clasificación UICC TNM con una adecuada exactitud pronóstica (Sun et al., 2010).

Así en varias publicaciones se identifica el LODDS como un factor pronóstico independiente para el cáncer gástrico (Wang et al., 2013; Sun et al., 2010; Quiu et al., 2012). Sin embargo otros autores, a pesar de reconocer la clasificación TNM, LNR y LODDS como factores pronósticos independientes, no pueden demostrar la superioridad del LNR y LODDS sobre el pN a la hora de discriminar grupos pronósticos con diferencias en la supervivencia (Xu et al., 2013). No obstante, a pesar de que en

esta publicación no se obtienen diferencias significativas, si analizamos las curvas de Kaplan-Meier podemos observar que con más de 15GLs los tres sistemas de estadificación discriminan bien el pronóstico, y con menos de 10 GLs analizados el sistema de estadificación LODDS es el que tiene las curvas de supervivencia más homogéneas y que mejor discriminan, aunque sea tan solo una tendencia.

Dos estudios muy recientes que compararon los sistemas de estadificación ganglionar no demostraron superioridad del sistema LODDS sobre el sistema LNR (Liu et al., 2013; Smith et al., 2013), pero en uno de ellos (Liu et al., 2013) solo se incluyen pacientes con más de 15 GLs analizados.

En nuestra serie el sistema de estadificación LODDS nos permitió diferenciar significativamente varios grupos pronósticos entre los tumores pN0, incluyendo en el grupo de mejor pronóstico a los pacientes pN0 con más de 10 GLs analizados y que podemos asumir como verdaderos pN0, con similar pronóstico a pacientes con solo 1 GL positivo pero con más de 30 GLs analizados, por lo que también podríamos estar seguros que es un verdadero pN1, todos ellos con valores LNR inferiores a 15%. Podemos diferenciar otro grupo de peor pronóstico, para aquellos tumores pN0 con menos de 10 GLs estudiados. Este grupo incluye además pacientes pN1, pN2, y pN3a pero con número elevado de GLs analizados. De esta manera podemos decir que el número de GLs insuficiente en los tumores pN0 nos indica un peor pronóstico que se asemeja a tumores con GLs positivos.

Es interesante subrayar que en nuestro estudio las supervivencias de los pacientes pN0 y pN1, en función de si tenían más o menos de 10 GLs estudiados, eran significativamente diferentes, hecho que coincide con lo demostrado en el estudio de Wnag et al.(Wang et al., 2013).

Atendiendo a los puntos de corte que establecen las distintas categorías de LODDS, estos son muy variables en las distintas publicaciones. En nuestra serie hemos elegido los puntos de corte según el test Log Rank, con LODDS1=-5 a -3, LODDS2= -3 a -1, LODDS3=-1 a 3,LODDS4= 3 a 5, pero podemos encontrar puntos de cortes de <-2.5, -2.5 a -1, -1 a 0.9, >0.9, (Wang et al., 2013), ≤-1.5, -1.5 a -1, -1 a -0.5, -0.5 a 0, ≥0 (Su et al 2010) , -0.5, -0.5 a 0, 0 a 0.5, >0.5 (Quiu et al., 2012). Esto conlleva que las distintas series son difícilmente comparables, y no está claro cuál es el punto de corte más óptimo, ya que depende de las características de cada serie estudiada.

En nuestro estudio comparamos estos 3 sistemas de estadificación obteniendo diferencias significativas en las supervivencias entre los diferentes subgrupos, pero encontrando que el sistema de estadificación LODDS nos permite identificar grupos pronósticos homogéneos con diferencias en la supervivencia, y aportando mayor información del tumor, siendo el sistema que mejor discrimina entre categorías y predice el pronóstico y a diferencia del LNR es además útil para los tumores pN0. Entre las 4 categorías pronósticas del LODDS destaca un grupo de bajo riesgo que incluye tumores pN0 con 10 o más GLs analizados y pN1 con más de 30 GLs analizados y otro grupo de muy alto riesgo que tiene el mismo pronóstico que los pacientes con enfermedad metastásica. Además el análisis multivariante muestra que el LODDS es un factor pronóstico independiente junto con el pT.

Desde nuestro punto de vista, el LODDS engloba al LNR, es un sistema que puede mejorar la estadificación pronóstica de los pacientes con cáncer gástrico, ya que nos aporta más información que la clasificación UICC TNM, al tener en cuenta el número de GLs obtenidos, y nos permite utilizarlo en los tumores pN0, a diferencia del LNR, creando grupos con supervivencia muy homogénea. En los diferentes estudios

encontramos distintos puntos de corte por lo que no podemos concluir cual es el más adecuado, y hay que tener en cuenta que el cálculo del LODDS es más complejo. La clasificación UICC TNM, es el estándar de oro especialmente cuando se dispone de un número suficiente de GLs analizados y es fácilmente realizable y el sistema LODDS proporciona información complementaria, especialmente en aquellos tumores con un número insuficiente de GLs analizados, que en ocasiones puede ser útil para valorar la indicación de tratamiento adyuvante en nuestros pacientes.

También han surgido publicaciones evaluando la utilidad del LODDS en otras neoplasias como en el cáncer de colon, observando una gran capacidad de identificar pacientes con pronóstico homogéneo, independientemente del estadio linfático y la cantidad de GLs disecados. Persani et al, analizan 258 pacientes con cáncer colorectal comparan tres sistemas de estadificación TNM, LNR y LODDS, encontrando como factor pronóstico independiente tan solo la edad y el LODDS, siendo para ellos el LODDS el mejor sistema de estadificación pronóstica, y superior tanto al LNR como al TNM para el cáncer de colon (Persani et al., 2012). Así mismo, Wang et al., reflejan en su publicación donde incluye 24477 pacientes con cáncer de colon estadio III, que el LODDS es superior al LNR ya que, un mismo grupo de LNR se divide en dos grupos de LODDS con diferencias pronósticas importantes (Wang et al., 2008). Sin embargo, Song et al., concluye en su estudio con 1297 con cáncer de colon en una población china, que el LNR es superior tanto al LODDS como el TNM y además es más fácilmente realizable que el primero. Justifican las diferencias con el resto de artículos por las diferencias en la población, hábitos y medio de vida (Song et al., 2011).

4. Sobre los factores pronósticos independientes

En nuestra serie la realización de una gastrectomía total, el tipo histológico difuso, el grado de diferenciación pobre, el número de GLs positivos, el estadio pT3-4, la positividad de GLs (pN), el LNR, el LODDS y el tratamiento adyuvante fueron factores pronósticos independientes en el análisis univariante. Como factor protector se identifican la localización del tumor en el tercio inferior del estómago y el número de GLs disecados.

Tras el análisis multivariante solo los tumores pT3-4 frente a los pT1-2 y el sistema de estadificación LODDS como una variable continua permanecieron como factores pronósticos independientes.

En varias publicaciones el LNR se considera un factor de riesgo independiente para el cáncer gástrico (Nitti et al., 2003; Inoue et al., 2002; Koderá et al., 2005; Xu et al 2009; Siewert et al., 1998), pero en estos trabajos no se evaluó el sistema de estadificación LODDS. En nuestro estudio solo se obtiene como factor de riesgo en análisis univariante.

El LNR, supone el factor de riesgo más importante para pacientes con resección en el estudio multicéntrico alemán con 10 años de seguimientos R0 (Okusa et al., 1990). Este efecto disminuye cuando existe un 20% de invasión tumoral linfática (Siewert et al., 1998), de la misma forma se identifican otros factores de riesgo como la resección tumoral R0, R1 R2, la profundidad de invasión tumoral pT, las complicaciones postoperatorias y la existencia de metástasis a distancia. En nuestro estudio todos los

tumores incluidos habían sido sometidos a una resección R0, coincidiendo en los factores de riesgo en el análisis univariante.

En algunos estudios para los tumores con estadio II, la linfadenectomía D2 es un factor de riesgo independiente. Esta asociación no la pudimos demostrar en nuestro estudio (Siewert et al., 1998; Roder et al., 1993).

En el estudio de Xiao et al se identificaban como factores de riesgo la edad, el tamaño tumoral la localización del tumor, la invasión vascular y linfática el pT el pN de la 7ª edición del TNM y el LNR, siendo factores protectores la localización distal del tumor y obtener más de 15 GLs (Xiao et al., 2011) Estos factores protectores fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En nuestro estudio el LODDS fue factor de riesgo independiente en el análisis univariante y multivariante, también es considerado de la misma forma en otras publicaciones (Qiu et al., 2012; Sun et al., 2010; Wang et al., 2013).

5. Repercusión en la práctica clínica

La estadificación correcta de los carcinomas gástricos tiene una gran transcendencia a la hora de decidir la indicación de tratamiento adyuvante, por lo que necesitamos estadificar a los pacientes de forma precisa, para no o infratratar a pacientes que eventualmente pudieran precisar tratamiento quimioterápico, aunque el tratamiento quimioradioterápico o quimioterápico tan solo produce una mejoría de la supervivencia de hasta 10% (Smalley et al., 2012; Paoletti et al., 2010).

En este estudio hemos comprobado que dentro de un mismo grupo de pacientes clasificados con el mismo pN según la clasificación TNM de la AJCC 7ª edición, tenemos pacientes con diferente pronóstico, con importantes diferencias en la supervivencia y

que por tanto necesitaran distinto tratamiento. Aplicando a nuestros pacientes con un número insuficiente de GLs analizados otros sistemas de estadificación como el LNR y el LODDS podemos identificar grupos de pacientes con un pronóstico más homogéneo y elegir el tratamiento posterior en función de ello.

Mayor trascendencia si cabe, tendría aplicar estos sistemas de estadificación en aquellos pacientes que son clasificados como pN0 con un número insuficiente de GLs analizados o menos de 10 GLs analizados. En la mayoría de las series este grupo de pacientes es numeroso (25 % y 10% respectivamente en nuestra serie), y probablemente una parte de ellos están mal clasificados como pN0 y serán así infratratados. Por esta razón deberíamos plantearnos aplicar sistemas de estadificación que discriminen de forma correcta el pronóstico de estos pacientes.

6. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio fue retrospectivo en el que participaron 3 hospitales de la misma Comunidad. En estos tres hospitales la patología estaba centralizada en unidades por lo que el grupo de cirujanos que participaron fue reducido. La estrategia quirúrgica fue similar y no obtuvimos diferencias en la administración de tratamiento adyuvante. Sin embargo, existieron diferencias entre los hospitales en el porcentaje de linfadenectomías D2 realizadas así como la media y mediana de GLs analizados

En nuestro estudio al 14% de los tumores pN0, al 58.3% de los tumores pN1, al 72.9% de los tumores pN2 y al 78.9% de los tumores pN3 se les ha administrado tratamiento adyuvante. Esto podría alterar el curso natural de la enfermedad y por

tanto las curvas de supervivencia obtenidas. Sin embargo, como se ha referido previamente, su impacto sobre la supervivencia es inferior al 10%.

Finalmente en los estudios publicados sobre los sistemas de estadificación se utilizan puntos de corte diferentes tanto para el sistema LNR, como para el sistema LODDS. Nosotros utilizamos los puntos de corte que mejor discriminan la supervivencia de los grupos para nuestra serie en función del test Log Rank. Esto hace que las distintas series sean poco comparables.

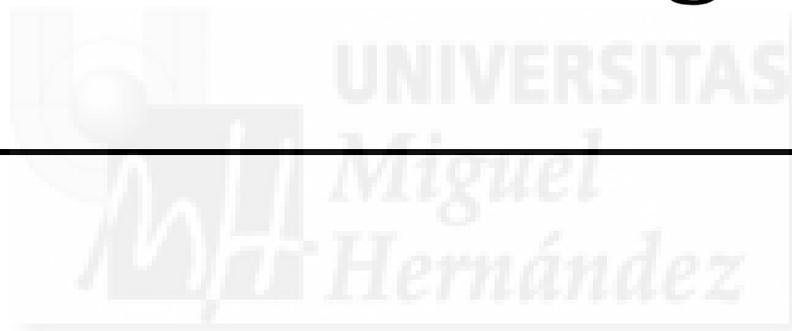


VI. Conclusiones



1. El estadio ganglionar, evaluado por cualquiera de los tres métodos de estadificación utilizados es un factor pronóstico en el adenocarcinoma gástrico.
2. Solo los tumores pT3-4 frente a los pT1-2 y el sistema de estadificación LODDS como una variable continua, permanecieron como factores pronósticos independientes.
3. La aplicación del teorema de Bayes puede ayudar a identificar subgrupos con diferente pronóstico en los carcinomas gástricos pN0 con un número insuficiente de ganglios negativos, especialmente con menos de 10 ganglios linfáticos negativos analizados tras una resección R0.
4. El sistema de estadificación LODDS es especialmente útil para discriminar el pronóstico en pacientes con un número insuficiente de ganglios linfáticos analizados.
5. El sistema LODDS fue capaz de identificar y discriminar diferentes grupos de riesgo en los estadios pN y en las categorías LNR
6. El sistema de estadificación TNM continúa siendo el estándar de estadificación pronóstica del cáncer gástrico, aunque cuando no se dispone de un número suficiente de ganglios linfáticos analizados puede ser complementado con el sistema de estadificación LODDS.

VII. Bibliografía



1. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31:513.
2. Adachi Y, Oshiro T, Okuyama T, Kamakura T, Mori M, Maehara Y, et al. A simple classification of lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 503-507.
3. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW, Prognostic factor in gastric cancer *Br J Surg* 1997;84:1651-1664
4. Aloe S, D'Alessandro R, Spila A, Ferroni P, Basili S, Palmirotta R, et al. Prognostic value of serum and tumor tissue CA 72-4 content in gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 2003; 18: 21-7.
5. Arak A, Kull K. Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer: a regional study of 406 patients over a 10-years period. *Acta Oncol* 1994; 33: 913-920.
6. Asencio F, Aguiló J, Salvador JL, Villar A, De la Morena E, Ahamad M, et al. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc*. 1997 Dec; 11(12):1153-8.
7. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Springer, New York, NY:2010.
8. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 726-733.
9. Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, Morgagni P, Giacomuzzi S, Coniglio A, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the italian research group for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(6):2005-11.

10. Bando E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Maeda A, Osada S, et al.
Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2003; 197: 212-222.
11. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al
Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg*. 1999; 178(3):256-62.
12. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial *Lancet*. 2012; 379(9813):315-321.
13. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 347-353.
14. Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer. Is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 1489-1494.
15. Boku T, Nakane V, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al.. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 17:436-9.
16. Boland CR, Scheiman JM: Tumours of the stomach. En: Yamada T (ed): *Testbook of gastroenterology*, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott 1995, pp 1494-1522.
17. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher A, Sasako M, Kinoshita T, Maryyama K, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993; 71: 2918-2925.

18. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, et al. Preoperative assessment of lymph in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg*. 1992; 79(2):156–60.
19. Bonenkamp JJ, van de Velde CJH, Kampschoer GHM, Hermans J, Hermanek P, Bemelmans M, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993; 17:410-415.
20. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908–914.
21. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Wevaart K, Plukker JTM, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 966 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748.
22. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
23. Bora H, Unsal D, Akmansu M. Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. *Int J Clin Pract*. 2004 May; 58(5):451-6.
24. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer*. 2002; 94(11):2862–6.
25. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five year survival in multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg* 1999; 230: 170-178.

26. Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer.
Surgical Oncology Clinics of North America 2001; 10: 833-854.
27. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. Arch Surg 1991; 126:359-364.
28. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA.
Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. J Clin Oncol. 1995 Jan; 13(1):19-25.
29. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer Clin Radiol. 2013 ; 68(3):251-5.
30. Burke EC, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. Ann Surg Oncol 1998; 5: 411-415.
31. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound.
Gastroenterology 2002; 122:1631.
32. Calpena R, Lacueva FJ, Oliver I, Cansado P, Pérez FA, Costa RD, C et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado Cir Esp 2003;74:69-76
33. Calpena R, Medrano J, Del Fresno J, Pérez Vázquez MT, Candela F, Pérez Vázquez JL, et al. Factores que influyen en la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico. Cir Esp 1988; 42:560-565.

-
34. Candela FC, Urmacher C, Brennam MF. Comparison of the conventional method of lymph node staging with a comprehensive fat-clearing method for gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1990; 66: 1828-1832.
 35. Chang DK, Kim JW, Kim BK, Lee KL, Song CS, Han JK, et al. Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:6587-6592.
 36. Chang G, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433 – 41
 37. Chen L, Tian H, Chen J, He ZG, Tao SF, Lokesh G, et al. Surgical management of gastric stump cancer: a report of 37 cases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005; 6: 38-42.
 38. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
 39. Corella D, Cortina P, Guillén M, Gonzalez JI. Dietary habits and geographic variation in stomach cancer mortality in Spain. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:249-257
 40. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 62:129.
 41. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 401–07.
 42. Cunningham D, Allum WH, Stenning Sp, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.

43. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J J Bancewicz, J Craven, V Joypaul, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79:1522–1530
44. Cushieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995-999.
45. Davis GR. Neoplasms of the stomach. En: Shleisenger MH, Fordtran J (eds): *Gastrointestinal disease*, ed 5. Philadelphia, WD Saunders, 1994, pp 854-874.
46. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, et al. Positive Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Gastric cancer After D2 Resection Regardless of the Examined Number of Lymph Nodes *Ann Surg Oncol* (2009) 16:319–326
47. De Gara CJ, Hanson J, Hamilton S. A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg.* 2003; 186(1):23–7.
48. De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, Marrelli D, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients *British Journal of Cancer* 2002; 87: 171 – 174
49. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013; 42(2): 219-40.

-
50. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:525-529.
51. Degiuli M, sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of multicenter phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1727-1732.
52. Deng J, Liang H, Wang D. The feasibility of N stage of the 7th edition TNM for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1805-1806
53. Deng JY, Liang H, Sun D, Pan Y, Zhang RP, Wang BG, et al. Outcome in relation to numbers of nodes harvested in lymph node positive gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(8):814–9
54. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 14;20(14):3967-3975
55. Dent DM, Madden MV, Price Sk. Randomised comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-112
56. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Watanabe R, et al. Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World J Surg* 2000; 24: 588-594.
57. Díaz-González JA¹, Rodríguez J, Hernández-Lizoain JL, Ciérvide R, Gaztañaga M, San Miguel I, et al. Patterns of response after preoperative treatment in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 1; 80(3):698-704
58. Dikken JL, Baser RE, Gonen M, Kattan MW, Shah MA, Verheij M, et al. Conditional probability of survival nomogram for 1-, 2-, and 3-year survivors after an R0 resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(5):1623-30.

59. Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, Putter H, Krijnen P, van der Geest L, et al. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer*. 2012; 48(7):1004-13.
60. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, de Wilt JH. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug; 20(8):2607-14.
61. Dubecz A, Solymosi N, Schweigert M, Stadlhuber RJ, Peters JH, Ofner D, et al. Time trends and disparities in lymphadenectomy for gastrointestinal cancer in the United States: a population-based analysis of 326,243 patients. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(4):611-9
62. Earle CC, Maroun J, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Comment in: *Can J Surg*. 2002 Dec; 45(6):410. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Can J Surg*. 2002; 45: 438-446.
63. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90: 1888-1892.
64. Eisenberg BL. Surgical palliation of upper gastrointestinal cancer. *Curr Probl Cncer* 1996; 19: 338-347.
65. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg* 2007; 94:1162

-
66. Flejou JF, Gratio V, Muzeau F, Hamelin R. P53 abnormalities in adenocarcinoma of the gastric cardia and antrum. *Mol Pathol* 1999; 52: 263-268.
67. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hiperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79:884-91.
68. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 1995; 76(5):720-6.
69. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc* 2006; 20:559.
70. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35
71. Giuliani A, Caporale A, Corona M, Di Bari M, Demoro M, Ricciardulli T, et al. Lymphadenectomy in gastric cancer: influence on prognosis of lymph node count. *J Exp Clin Cancer Res*.2004; 23(2):215–24.
72. Giuliani A, Caporale A, Di Bari M, Demoro M, Gozzo P, Corona M, et al. Maximum gastric cancer diameter as a prognostic indicator: univariate and multivariate analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(4):531-8.
73. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004; 139(1):20-6.

74. Gonda G, Bajtai A, Nagy P, Szanto I, Kiss J. Quantitative analysis of p53 expression and cell proliferation in gastric carcinomas. An immunohistochemical study. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51: 273-276.
75. Gonzalez Moreno S, Sugarbaker PH. Comprehensive management of resectable gastric cancer: requirement for optimal clearance, containmen and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Rev Oncol* 2000; 3: 129-140.
76. Gore RM, Gastric cáncer. Clinical y pathologic features. *Radiologic Clinics of North America* 1997;35:295-310
77. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gsatrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 444-449.
78. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228-231.
79. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Manella E, Perri P, et al. Tumor-associated glycoprotein-72 serum levels complement carcinoembrionic-antigen levels in monitoring patients wih gastrointestinalcarcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2443-2450.
80. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or simptomatic look) Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1982; 8: 1-11.

-
81. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43
 82. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Saway K, Yamaguchi T, Yamane T, et al. Prophylaxis with carbon absorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992; 339:629-31.
 83. Hallissey MT, Dunn HA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:1309-12.
 84. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994; 73:2048-52.
 85. Harrison LE, Karph MS, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 126-131.
 86. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymphnode dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069–77. 2
 87. Haugstvedt TK, Visto A, Eide GE, Soreide O. Norwegian Stomach Cancer Trial. Norwegian multicenter study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. *Br J Sur* 1993; 80: 475-478.
 88. Herfarth C, Schlag P, Hohenberger P. Surgical strategies in locoregional recurrences of gastrointestinal carcinoma. *World J Surg* 1987; 11: 504-510.
 89. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:3460.

-
90. Hsu JT. Prognostic significance of the number of examined lymph nodes in node-negative gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Nov; 39(11):1287-93.
91. Huang CH, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin B et al. Prognostic Impact Of metastatic Lymph Node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *WJS;* 2010;16(16);2055-2060
92. Huang J, Cao Y, Wu L, Liao C, He Y, Gao F., S-1-based therapy versus 5-FU-based therapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Med Oncol.* 2011 Dec; 28(4):1004-11.
93. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3):278–86. 14.
94. Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinomas. Association with histologic type and prognosis. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18(12):1247-1253.
95. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugawara H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg.* 2003; 27(3):330–3
96. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph node and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1894-1900
97. Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Nonaka M, Yoshida K. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology.* 2003; 65: 113-117.

-
98. Inoue K, Nakane Y, Liyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(1):27-34.
99. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, Nakai K, Sato M, Okumura S, et al. Trends in long-term survival following surgery for gastric cancer: a single institution experience. *Oncol Rep.* 2004; 11:459-464.
100. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. *Clin Radiol.* 2003; 58: 215-21.
101. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer.* 1998; 1:25-30.
102. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69
103. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
104. Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, Baoguo T, Ting S, Xianwen Z, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers.* 2013; 28(2):192-200.
105. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494
106. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Accuracy of Determining Nodal Negativity in Colorectal Cancer on the Basis of the Number of Nodes Retrieved on Resection *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3):213–218.

107. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169:595-599.
108. Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL, Qureshi S, Grant A, Ogston SA, et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumour-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1994; 69(5):943-6.
109. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11:127-139.
110. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part II. Histological classification of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981; 11: 140-145.
111. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H, Anai H, Maehara Y, et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasising to lymph nodes. *Br J Cancer*. 1993; 67(3):589-93
112. Kampschoer GH, Maruyama K, van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg*. 1989; 76(9):905-8.10.
113. Kappas AM, Fatouros M, Roukos DH. Is it time to change surgical strategy for gastric cancer in the United States? *Ann Surg Oncol*. 2004 Aug; 11(8):727-30
114. Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 650-656.
115. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, et al: Lymph node staging in gastric cancer: Is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 232:362-371, 2000

116. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of panceratosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cáncer? Am J Surg 2000; 179: 237-242.
117. Kelsen DP. Postoperative adjuvant chemoradiation therapy for patients with resected gastric cancer: intergrouo 116. J Clin Oncol 2000; 18 (21 Suppl):32s-34s.
118. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003; 56(1):1-9.
119. 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
120. Kim KW, Choi BI, Han JK, Kim TK, Kim AY, Lee HJ, et al. Postoperative anatomic and pathologic findings at CT following gastrectomy. Radiographics 2002; 22: 323-336.
121. 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; 253:407.
122. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer. 1992; 69(10):2496-501.
123. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2002 Apr; 11(2):293-304
124. Klein Kranenberg E, Hermans J, van Krieken JHJM, van de Velde CJH. Evaluation of 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value.Br J Cancer 2001; 84:64-71

125. Kobayashi T, Kazui T, Kimura T. Surgical local resection for early gastric cancer. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2003; 13: 299-303.
126. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefits. Ann Surg Oncol. 2003; 10; 898-902.
127. Kodera Y, Sasako M, Yamamoto M, Ano T, Nashimoto A, Kurita, et al. Identification of risk factors for the development of complications following extended or superextended lymphadenectomies for gastric cancer. Br J Surg 2005; 92: 1103-9.
128. Kodera Y, Yamamura Y, Ito S, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, et al. Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the result of peritoneal washing cytology. J Surg Oncol 2001; 78: 175-182.
129. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Metastatic gastric lymph node rate is a significant prognostic factor for resectable stage IV stomach cancer. J Am Coll Surg 1997; 185:65-69
130. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996; 7:41.
131. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. Ann Surg 2003; 237(6):828-35,
132. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, Popiela T. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. Br J Surg. 2009; 96(8):910-8

-
133. Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, et al. Yearly alterations in prognostic factors in gastric cancer during the post-operative period. *Anticancer Res.* 2004; 24: 377-383.
134. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
135. Lacueva FJ, Calpena R, Medrano J, Compan A, Andrada E, Molto M, et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60:174-9.
136. Lacueva FJ, Oliver I, Costa D, Calpena R. To perform or not D2 extended lymphadenectomy in patients with gastric cancer in the West. Effectiveness and limits *Clin Transl Oncol.* 2006;8(3):139-41
137. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689.
138. Lapierre V, Aupérin A, Tiberghien P Transfusion-induced immunomodulation following cancer surgery: fact or fiction? *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 573-580.
139. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
140. Lee HK, Lee HS, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 518-525.
141. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88(10):1408–12.

-
142. Lepage C, Sant M, Verdecchia, Forman D, Esteve J, Faivre J: Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg* 2010; 97: 235–239
143. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006; 26:143-156.
144. Liu C, Lu Y, Jun Z, Zhang R, Yao F, Lu P, et al. Impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with gastric cancer invading the subserosa. *Surg Oncol*. 2009; 18(4):379–84.
145. Liu H, Deng J, Zhang R, Hao X, Jiao X, Liang H. The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS for evaluating the prognosis of gastric cancer. *Int J Surg* 2013; 11: 419-424
146. Lo SS, Wu CW, Chi KH, Tseng HS, Shen KH, Hsieh MC, et al. Concomitant chemoradiation treatment in the management of patients with extrahepatic biliary tract recurrence of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 29-34.
147. Lu YJ, Lin PC, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, et al. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients. *World J Surg*. 2013 Aug; 37(8):1927-33.
148. Macdonald JS. Gastric cancer: New therapeutic options. *N Engl J Med* 2006; 355; 76-77.
149. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or Gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725–730

-
150. Macintyre IM, Akoh JA. Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970. *Br J Surg*. 1991; 78(7):771-6.
151. Maduekwe UN, Lauwers GY, Fernandez-Del-Castillo C, Berger DL, Ferguson CM, Rattner DW, et al. New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1267-1277
152. Maehara Y, Orita H, Okuyama T et al. Predictors of lymph node metastases in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 245-247.
153. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I, Korenaga D, Sugimachi K. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 1991; 67: 3006-3009.
154. Maekawa S. Clinicopathological features of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1995; 80: 200-203.
155. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D. 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(4):543-52
156. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16-9.
157. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1992; 50(6):859-62.

158. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph Node Metastases of Gastric Cancer. General Pattern in 1931 Patients. *Ann Surg* 1989; 210:596-602.
159. Maruyama K, The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 133): 63-68
160. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(Suppl 133):63-8.
161. Matysiak-Budnik T y Megraud F. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2006; 42:708-716.
162. McColl KE. Helicobacter pylori infection and its role in human disease--an overview. *Pharm World Sci*. 1996 Apr; 18(2):49-55.
163. McCulloch P. Stomach cancer. *Clin Evid*. 2002; (8):469-80
164. McCulloch P, Nita MF, Kazi H, Gama-Rodriguea J. Técnica de disección de ganglios linfáticos extendida versus limitada para el adenocarcinoma gástrico. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Updata Software.
165. McNeer, VandenBerg H Jr, Donn FY, Bowden L. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for cure of cáncer of the sytomach. *Ann Surg* 1951; 134:2-7)
166. Medrano J y Calpena R. Cáncer gástrico. Estado actual. Rhône Poulenc Ed. Madrid 1992. Monografía.
167. Medrano J, Calpena R, Compañ A, Lacueva FJ, Del Fresno J, Pérez Vázquez MT. Variables condicionantes de la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. *Rev Cancer* 1996: 10:7-15.

168. Meyer HJ, Jähne J, Eimann A, Pichlmayer R. Surgical therapy of stomach cancer. Indications of splenectomy in gastrectomy. Review. Chirutg 1994; 65: 437-440.
169. Miceli R, Tomasello G, Bregni G, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: Current evidence and future challenges. World J Gastroenterol. 2014; 20(16):4516-4525
170. Miller BA, Kolonel LN, Berstein L, Young Jr. JL, Swanson GM, West D, et al. Racial/ ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992. National Cancer Institute. NJH Pub nº 96-4104. Bethesda, MD, 1996.
171. Mine M, Majima S, Harada M and Etani S (1970) End results of gastrectomy for cancer: effect of extensive lymph node dissection. Surgery 68: 753–758
172. Miralles C, Orea M, España P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. Ann Surg Oncol 2003; 10: 150-154.
173. Miralles-Tena JM, Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Angel-Yepes V, Villegas-Cánovas C, Senent-Vizcaíno V, et al. Gastric cancer: probability assessment after lymph node-negative staging and its consequences. Cir Esp. 2006; 80(1):32-7
174. Miwa K (1979) Cancer of the stomach in Japan. Gann Monogr Cancer Res 22: 61–75 Maruyama K, Okabayashi K and Kinoshita T (1987) Progress in gastric cancer surgery and its limits of radicality. World J Surg 11: 418–426
175. Moller Jensen O, Esteve J, Moller H, Renard H, Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990;26:1167-1256,
176. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, Wyatt J, Lawrence G, Hallissey MT, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. Br J Surg 2002; 89: 1405-08.

177. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; 8:144.
178. Muntean V, Mihailov A, Lancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009 Jun;18(2):189-95.
179. Nakahara K, Tsuruta O, Tateishi H, Arima N, Takeda J, Toyonaga A, et al. Extended indication criteria for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer with special reference to lymph node metastasis--examination by multivariate analysis. *Kurume Med J.* 2004; 51: 9-14.
180. Nakajima T and Nishi M (1989) Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 36: 79–85.
181. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZY, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
182. Nakata B, Hirakawa K, Kato Y, Yamashita Y, Maeda K, Onoda N, et al. al. Serum CA 125 levels as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2488-2492.
183. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer V1.2013.
www.nccn.org
184. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C 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.
185. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-2062.

-
186. Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, Takayama T, Kosuge T, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer: analysis of prognostic factors. *Br J Surg* 1994; 81: 1175-1178.
187. Ohno M, Nakamura T, Ajiki T, Horiuchi H, Tabuchi hno M, Nakamura T, et al. Procedure for lymph node dissection around splenic artery in proximal gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1173-1177
188. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in woman with clinically node negative breast cancer: A Bayesian approach. *Breast Cancer* 2005; 12: 203-210.
189. Okasaki Y, Tada M. Endoscopic treatment of early gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 351-355.
190. Okusa T, Nakane Y, Boku T, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surgery* 1990; 170:488-494.
191. Oliver I, Lacueva J, Barberá V, Caldés T, Teruel A, Costa D, et al. p53 genetic abnormalities and P-glycoprotein expression in stump and primary gastric carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54(74):377-81.
192. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(3):210-7.3.
193. Pacelli F, Papa V, Caprino O, Sgadari A, Bossola M, Doglietto Gb. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001; 67: 697-730.

194. Pan M, Huang P, Li S, Chen J, Wei S, Zhang Y. Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep.* 2013 Nov 26;3:3338.
195. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 5; 303(17):1729-37
196. Park B, Shin A, Park SK, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22:1497
197. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cáncer in 1990. *Int J Cancer* 1999;80;827-841
198. Parrilla P, García Marcilla JA. Tumores del estómago y duodeno. En: Rodés J, Guardia J (eds). *Medicina Interna*. Barcelona. Ediciones Masson, SA; 1997:1306-1311.
199. Peeters KC, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJ. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1–D2 trial. *World J Surg.* 2005;29(12):1576–84
200. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198.
201. Persiani R, Cananzi FCM, Biondi A, Paliani G, Tufo A, Ferrara F, et al. Log Odds of Positive Lymph Nodes in Colon Cancer: A Meaningful Ratio-based Lymph Node Classification System *World J Surg* (2012) 36:667–674

202. Polat E, Duman U, Duman M, Derya Peker K, Akyuz C, Fatih Yasar N, et al.
Preoperative serum tumor marker levels in gastric cancer. *Pak J Med Sci.* 2014;
30(1):145-9
203. Priolli DG, Cardinali IA, Pereira JA, Alfredo CH, Margarido NF, Martinez CA.
Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal
cancer: study of 113 patients. *Tech Coloproctol.* 2009; 13(2):113-21
204. Rausei S, Dionigi G, Boni L, Rovera F, Dionigi R. How does the 7th TNM edition
fit in gastric cancer management? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1219-1221
205. Robbins SL y Cotran RS. Patología estructural y funcional. 3ª ed. Ed
Interamericana. 1987. Pp 808-816.
206. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, Griffin SM, Raimes SA, Lau JTF, et al. A
prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total
gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-182.
207. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR.
Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German
Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82: 621–31.
208. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the
German Gastric Cancer Study Group. Prognostic factors in gastric carcinoma.
Cancer 1993; 72:2089-2097.
209. Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C.
Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg
Oncol* 2005; 31:59–66
210. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P et al. Adjuvant
intraperitoneal chemotherapy with carbon- adsorbed mitomycin in patients with

- gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733-2738.
211. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of the Japanese-style extensive surgery for Western patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 1602-1609.
212. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 243-255.
213. Roukos DH. Early-stage gastric cancer: a highly treatable disease. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(2):127-9
214. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2003; 90: 1113-1119.
215. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107:1288.
216. Sainz R, Saperas E, Piqué JM. Enfermedades del estómago y duodeno. En: Farreras P, Rozman C (eds). *Medicina Interna*. Madrid. Ediciones Harcourt SA; 2000:108-117.
217. Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(3):307-313.

-
218. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery*. 2003; 133: 507-511.
219. Sakar B, Karagol H, Gumus M, Basaran M, Kaytan E, Argon A, et al. Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004; 27: 205-209.
220. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357(18):1810-20.
221. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer: follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993; 72: 3174-3178.
222. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 453–62.
223. Sasako M. What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? *J Gastroenterol* 2000; 35: 116-120.
224. Scartozzi M, Galizia E, Graziano F, Catalano V, Berardi R, Baldelli AM, et al. Over-DI dissection may question the value of radiotherapy as a part of an adjuvant programme in high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2005; 92(6):1051–4.
225. Scartozzi M, Pistelli M, Bittoni A, Giampieri R, Galizia E, Berardi R, et al. Novel perspectives for the treatment of gastric cancer: from a global approach to a personalized strategy. *Curr Oncol Rep*. 2010 May;12(3):175-85

226. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 394-400.
227. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl 1): S70–S88
228. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011; 17:2693-2701.
229. Shchepotin I, Evans SRT, Shabahang M, et al. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. *Am Surg* 1995; 61: 371-376.
230. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.
231. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. A review of western and oriental trials. *Cancer* 1999; 86: 1657-1668.
232. Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer*. 2002;5(3):168-72
233. Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, Higashi H, Yakeishi Y, Wakiyama S, Ikeda Y, Ezaki T, Fukuzawa S, Takenaka K, Kishikawa K, Ikeda T, Taguchi K, Maehara Y, Sugimachi K. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50: 1560-1563.

-
234. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11
235. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018.
236. Siewert J. R , Schumacher C, Barr H, Allum W.H., Park K, Degiuli M., et al. Brief report of an European Meeting on Gastric Cancer: Highlights and Recommendations. *Gastric Breast Cancer* 2005; 4: 1-3.
237. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, MD, Roder JD. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer. Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; Vol. 228 (4), 449-461
238. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1; 30(19):2327-33.
239. Smith DD, Nelson RA, Schwarz RE. A comparison of five competing lymph node staging schemes in a cohort of resectable gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov 18. DOI 10.1245/s10434-013-3356-0 [Epub ahead of print]
240. Smith DD, Schwartz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-7124.
241. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.

242. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley-Blackwell, New York: pp 73-77
243. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR* 2000; 174: 1551-1557.
244. Son ST , Hyung WJ, Lee JH, Kim YM, Kim HI, An JY, et al. Clinical Implication of an Insufficient Number of Examined Lymph Nodes After Curative Resection for Gastric Cancer *Cancer* October 1, 2012 4687
245. Song YX, Gao P, Wang ZN, Tong LL, Xu YY, Sun Z, et al. Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes? *PLoS One*. 2011; 6(12):e28937
246. Song YX, Gao P, Wang ZN, Tong LL, Xu YY, Sun Z, et al. Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes? *PLoS One*. 2011; 6 (12):e28937.
247. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde C J H. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–49
248. Stahl A, Ott K, Weber WA, Fink U, Siewert JR, Schwaiger M. Correlation of FDG uptake in gastric carcinomas with endoscopic and histopathological findings. *J Nucl Med* 2001; 42: P78-9.
249. Starzynska T, Bromley M, Ghosh A, Stern PL. Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1992 Sep; 66(3):558-62.
250. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IC, Dixon MF, Landsdown MRJ, McHahon MJ, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993; 307: 591-596.

251. Z. Sun, G.-L. Zhu, C. Lu, P.-T. Guo, B.-J. Huang, K. Li, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Annals of Oncology* 2009; 20: 897–905.
252. Sun Z, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, et al. Log Odds of Positive Lymph Nodes. A Novel Prognostic Indicator Superior to the Number-Based and the Ratio-Based N Category for Gastric Cancer Patients With R0 Resection. *Cancer* 2010;116:2571–80
253. Suzuki T, Ochai T, Hayashi H, Hori S, Shimada H, Isono K. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:103-107.
254. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993; 119(5):265-72.
255. Takahashi S, Igarashi H, Masubuchi N, Ishiyama N, Saito S, Aoyagi T, et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis 1993;51(12):3231-5.
256. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, Kodaira S, Okajima K, Nakazato H; Tumor Marker Committee. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer.* 2003; 6: 142-145.
257. Takeyoshi I, Ohwada S, Ogawa T, Kawashima Y, Ohya T, et al. The resection of non-hepatic intraabdominal recurrence of gastric cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 1479-1481.

258. Tolbert D, Fenoglio-Preiser C, Noffsinger A, De Voe G, MacDonald J, Benedetti J, et al. The relations of p53 mutations to gastric cancer subsite and phenotype. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 227-231.
259. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
260. Turner T, Vollmer RT. Lymph Nodes in Colorectal Carcinoma The Poisson Probability Paradigm. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 866-872.
261. Vamvakas EC Perioperative blood transfusion and cancer recurrence. *Transfusion* 1995; 35: 760-768.
262. van Cutsem V, Dicato M, Geva R, Arber N, Bang Y, Bernson A, 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): 1-9
263. Villar JM, Esquivias JJ, Rodríguez MM, García J, García AM, Villegas MT, et a.l. Factores pronósticos clinicopatológicos en el adenocarcinoma gástrico resecado con intención curativa. *Cir Esp* 2000; 68: 436-439.
264. Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg.* 1991 Jul; 78(7):825-7.
265. 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.
266. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fregmen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 177-184.

267. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, 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
268. Wang J, Hassett JM, Dayton MT et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1790–17964.
269. Wang JY, Huang TJ, Chen FM, Huang CJ, Huang YS, Hsieh JS. A comparative study of pancreatectomy and pancreas-preserving gastrectomy in advanced gastric carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1229–32.
270. Wang W, Sun XW, Li CF, Lv L, Li YF, Chen YB, Xu DZ, Kesari R, Huang CY, Li W, Zhan YQ, Zhou ZW. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1060-1067.
271. Wang X, Appleby DH, Zhang X, Gan L, Wang JJ, Wan F. Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2013; 100(4):505-14)
272. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.
273. Wisberck W M, Becher EM, Rusell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observation with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986;7:13-18 ,

274. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050.
275. Wong KP, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13(10):1116-22.
276. Wu Cw, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng KK. Relation of number of positive lymph node to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut* 1996; 38: 525-527.
277. Wynder EL, Kemt J, Dungal N, Segil M. An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
278. Xiao L, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *WJS* 2011; 17(46); 5123-5130.
279. Xu D, Huang Y, Geng Q, Guang Y, Li Y, Wang W, et al. Effect of lymph node number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer according to the 7th edition UICC TNM system. *PLoS One*. 2012;7 (6):e38681
280. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 319-326.
281. Xu J, Bian YH, Jin X, Ca H. Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection *World J Gastroenterol* 2013; 19(12): 1975-1983

-
282. Yajima K, Kanda T, Ohashi M, Wakai T, Nakagawa S, Sasamoto R, Hatakeyama K. Clinical and diagnostic significance of preoperative computed tomography findings of ascites in patients with advanced gastric cancer. *Am J Surg*. 2006 Aug; 192(2):185-90.
283. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
284. Yokota T.; Ishiyama S.; Saito T.; Teshima S.; Narushima Y.; Murata K.; Iwamoto K.; Yashima R.; Yamauchi H.; Kikuchi S. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39: 380-384.
285. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, Sugiyama K, Fujimura K, Sawa T, et al. Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992; 339: 629-631.
286. Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 775-784. 9.
287. Yoo CH, Noh SH, Shin DW et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Sur* 2000; 87: 236-242.
288. Yoo Ch, Noh Sh, Kim YI, Min JS. Comparison of prognostic significance of nodal staging between old (4th Edition) and new (5th edition) UICC TNM classification for gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; 23:492-498.
289. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenjii M, Motohashi H, Noguchi Y. Is D2 lymph node dissection necessary for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2002; 9(4):401-405.

290. Yoshikawa T, Ishiwa N, Morinaga S, Noguchi Y, Yamamoto Y. Can surgical diagnosis of "early" gastric cancer and lymph node metastasis be accurate? *Gastric Cancer*. 2004; 7(1):36-40
291. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Noguchi Y. Peritoneal cytology in patients with gastric cancer exposed to the serosa. A proposed new classification based on the local and distant cytology. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50: 1183-1186.
292. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317
293. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559–63.30
294. Yu W, Choi GS, Whang I, Such IS. Comparison of five systems for staging lymph nodes metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84: 1305-1309
295. Yu W, Whang I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Am Surg*. 1998; 64(11):1104-8.
296. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001; 25: 985-990.
297. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:113.
298. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment

- of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934.
299. Zheng ZX, Yuan XH, Rong WQ, Sun YM, Cui XZ, Zhao P. Peritoneal lavage cytology in 66 patients with gastric carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2003; 25: 175-177.
300. Zhou J, Zhang Q, Li P, Shan Y, Zhao D, Cai J Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Chin J Cancer Res*. 2013 Dec; 25(6):735-42.
301. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.





UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

VIII. ANEXO

Prognosis for gastric carcinomas with an insufficient number of examined negative lymph nodes



D. Martinez-Ramos^{a,*}, A. Calero^b, J. Escrig-Sos^a, F. Mingol^c,
J.M. Daroca-Jose^a, M. Sauri^c, A. Arroyo^b, J.L. Salvador-Sanchis^a,
M. de Juan^c, R. Calpena^b, F.J. Lacueva^b

^aDepartment of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario, Castellon, Spain

^bDepartment of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario, Elche, Spain

^cDepartment of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario y Politecnico La Fe, Valencia, Spain

Accepted 24 August 2013

Available online 8 September 2013

Abstract

Background: The optimal system for lymph node (LN) staging in gastric cancer is still a subject of debate. The aim of our study was to analyse the probability of error in negative LN (pN0) gastric carcinomas when a low number of LNs were harvested using a probabilistic model.

Methods: Patients with gastric carcinoma who underwent R0 resection at three university hospitals between 2004 and 2009 were retrospectively included. A Bayesian model was used to analyse the probability of error for negative LNs (pN0) gastric carcinomas. Kaplan–Meier survival curves and the log-rank test were used to compare the overall and specific mortality of prognosis groups.

Results: Of the 291 patients included, 123 were classified as pN0 (42%). A significant correlation was found between the extent of the LN dissection performed and the number of the LNs retrieved. According to the Bayesian model the carcinomas with 9 or fewer negative lymph nodes were considered to have a high risk (HR) of misclassification, whereas patients with 10–25 LNs analysed and those with more than 26 negative lymph nodes were considered to have a moderate risk (MR) and low risk (LR), respectively. The log-rank test showed a significant improvement in the disease-specific survival for the MR pN0 ($p < 0.001$) and LR pN0 ($p < 0.04$) but not for the HR pN0 patients compared to pN1 patients.

Conclusions: The proposed probabilistic model is clinically useful for differentiating the prognosis in pN0 gastric carcinomas when an insufficient number of negative lymph nodes are retrieved.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Gastric cancer; Lymph nodes; Lymphadenectomy; Prognosis; Probability; Bayes theorem

Introduction

In Europe, gastric cancer patients have an average 5-year survival rate of approximately 30%, although there is wide variation among and within countries.¹ The prognosis in the absence of peritoneal or distant dissemination continues to be poor when lymph node (LN) invasion exists, even when a R0 surgical resection with extended lymphadenectomy is achieved.^{2,3} European prospective multicentric trials have failed to confirm better survival

with D2 lymphadenectomies as reported by Japanese studies, although the increased mortality associated with pancreato-splenectomy could mask the benefit of D2 lymphadenectomy.^{4,5} Although the benefits of extended D2 lymphadenectomy in gastric carcinomas are not well established in Western countries, some current clinical guidelines recommend the spleen and pancreas preserving D2 lymphadenectomy for gastric resections.^{6,7}

The seventh edition of the TNM staging system for gastric carcinomas now recommends a minimum of 16 LNs be analysed even though, gastric carcinomas can be staged as negative LN (pN0) with fewer LNs retrieved.⁸ However, studies on Western population registries have reported that 15 or more LNs were only retrieved in 18–31%

* Corresponding author. Department of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario de Castellon, Avda Benicassim s/n, 12004 Castellon, Spain.

E-mail address: davidmartinez@comcas.es (D. Martinez-Ramos).

of the cases.^{9–11} In different Western series, the percentage of pN0 gastric carcinomas ranged from 36% to 46%.^{3–5,12} Therefore, a high number of patients with pN0 tumours and few analysed LN may be at risk of being misclassified.

Some studies have shown that the LN ratio, which takes into account the total number of LNs analysed, is more accurate than the number of positive LNs alone in differentiating the prognoses,^{13–15} but this system is not able to differentiate between the various prognoses for pN0 tumours. Alternative LN staging systems have been used to assess these patients, but their reliability remains unproven.^{10,16}

The probabilistic calculation of LN involvement is based on the number of LNs retrieved and the prevalence of positive LNs. It was developed by Kiricuta and Tausch in breast cancer using Bayes' theorem,¹⁷ and later proposed by others.^{18,19} In our study, we used the Bayesian model to analyse the probability of error in staging pN0 gastric carcinomas when an insufficient numbers of LNs was retrieved. Risk prognostic groups were established, and subsequently the long-term survival of each group was assessed.

Methods

Patients

Data from 396 patients with non-metastatic gastric carcinoma who underwent surgical R0 resection between 2004 and 2009 were retrospectively collected from Elche University General Hospital (A), Castellon University General Hospital (B), and La Fe University and Technological Hospital (C). These three hospitals are located in the Comunitat Valenciana at the Mediterranean coast in the East of Spain (Europe).

Patients with positive peritoneal cytology or non-resectable or who were treated with induction chemotherapy prior resection were excluded. Finally, 291 patients were included in the study. Written informed consent was obtained from all patients before treatment.

Perigastric LN stations (1–6) were removed in the D1 lymphadenectomies. LN stations 7, 8a, 9, and 11p were additionally removed in the modified D2 lymphadenectomies. No distal pancreatectomy or splenectomy was attempted unless direct invasion was suspected. D1 or modified D2 lymphadenectomies was chosen according to the surgeon's criteria. The tumours were staged according to the 7th edition International Union Against Cancer (UICC) TNM pathological classification.⁸

The following variables were studied: age, gender, location, histological type, type of gastrectomy, depth of invasion (pT), total and positive LNs retrieved (pN), extent of the LN dissection as stated by the surgeon, adjuvant treatment, recurrence, and overall and specific mortality.

Patients were followed-up after surgery every 4 months for the first and second years, and twice a year thereafter. The routine examination during follow-up included a clinical anamnesis and physical examination, blood analysis, and abdominal ultrasound or CT scan every 6 months.

Bayesian model. Risk groups

The following mathematical model, based on Bayes' theorem,¹⁷ was used to calculate the probability of error when a negative LN status was diagnosed after gastric cancer resection:

$$P(N+ / n-) = \frac{P(N+) \times P(n- / N+)}{[P(N+) \times P(n- / N+)] + [P(N-) \times P(n- / N-)]}$$

- $P(N+ / n-)$ is the probability of a true positive LN stage in a sample of LNs identified as negative. This is the probability of error in a patient diagnosed as N0.
- $P(N+)$ is the general prevalence of patients with positive LNs.
- $P(N-)$ is the prevalence of patients with negative LNs.
- $P(n- / N+)$ is the a priori probability of recovering negative LNs, given the existence of positive LNs (1-Sensitivity or False Negative rate). This probability is governed by a hypergeometric probability distribution, whose calculation involves the following 4 parameters: the sum of LNs obtained from N+ patients in the series; the sum of the positive LNs among all of the analysed LNs in N+ patients; the total number of LNs analysed in a given patient; and a final parameter equalling zero, indicating that no LNs were found to be positive.
- $P(n- / N-)$ is the a priori probability of removing negative LNs, given that there is no existing metastatic LN disease (Specificity). Logically, this probability should be 1, because it is a sure event.

After calculating the probability of error for the pN0 patients, different risk groups were established based on the number of LNs analysed. For comparative purposes, we created another group for patients with 1 or 2 positive LNs (pN1) because these patients have a substantial probability of being confused with pN0 cases.

Moreover, to ascertain the selected cut-offs for pN0 misclassification a curve was plotted according to the prevalence of positive LNs in the subsets of five LNs retrieved and the 99.9% confidence interval limits of the positive LN prevalence in all patients.

Statistical analysis

The Fisher exact test, Student's *t*-test, one-way ANOVA test, and Spearman's correlation coefficient were used for the univariate analysis.

A Kaplan Meier survival analysis was performed with the log-rank test to estimate differences in the overall survival and disease-specific survival. This analysis was conducted to verify whether the model could predict the prognosis according to the number of the LNs harvested. Multivariate survival analysis by means of Cox's regression was done. The prognostic factors were compared by hazard ratio and the 95% confidence interval. STATA for

Windows, version 12 (StataCorp, College Station, Texas) was used to perform the statistical analysis.

Results

Clinical and pathological data

Two hundred and ninety-one patients were included in the study. The clinical characteristics of the patients treated in the three hospitals and the pathological data of the tumours are summarized in Table 1. No differences were found in the median age and sex distributions. One hundred eleven patients were older than 75 years (38%).

One hundred and eighty-four patients (63%) had pT3 or pT4 tumours; this value was very similar in all three hospitals. This percentage dropped to 39% for the pN0 tumours. There were significant differences in the frequency of modified D2 lymphadenectomies carried out ($p < 0.001$) and the number of LNs retrieved ($p < 0.001$) among the three hospitals. However, the percentages of pN0 (39–47%) and pN positive (53–61%) tumours at the three institutions were not significantly different. A migration of 8% from negative to positive LN staging could be inferred between hospitals with higher or lower LNs analysed. A similar percentage of pN2 tumours were diagnosed in each hospital, but differences were observed in pN1 and pN3 carcinomas.

Fourteen patients died during the postoperative period (4.8%). Adjuvant treatment was administered to 17 patients (14%) with pN0 and 26 patients (63%) with pN1 carcinomas; there were no differences among the three hospitals.

Type of lymphadenectomy and pathological analysis

In the overall series, modified D2 lymphadenectomy was more frequently carried out than D1 in both pN0 (62%) and pN1 (66%) patients. The medians and ranges of retrieved LNs in patients who underwent a modified D2 and D1 lymphadenectomy are shown in Table 1.

At least 16 LNs were harvested in 158 of the 206 (76.7%) modified D2 lymphadenectomies accomplished. Conversely, at least 16 LNs were harvested in 28 of the 85 (32.9%) D1 lymphadenectomies. A significant correlation was found between the extent of the LN dissection stated by the surgeon and the number of the LNs retrieved by the pathologist (Spearman coefficient = 0.414; $p < 0.001$).

A higher number of modified D2 lymphadenectomies were carried out in patients younger than 75 years (79%) opposite to patients older than 75 years (55%). Also, at least 16 LNs were harvested in 71% of patients younger than 75 years but only in 51% of patients older than 75 years. Both the extent of the LN dissection and the number of LNs harvested were negatively correlated with the

patient's age (Spearman coefficient = -0.301 and -0.220 , respectively).

Identification of the risk groups for the pN0 tumours

The probability of error for negative LN gastric cancers after pathological examination is shown in Table 2. The Bayesian model revealed how that probability of error gradually decreased as the number of negative LNs harvested increased. The probability of misclassification was 2.5% or less when more than the 26 negative LNs were analysed, and in our study, these carcinomas were labelled as having a low risk (LR) of misclassification.

The calculated probability of pN0 misclassification was less than 15% when 10 or more negative LNs were analysed and it progressively increased as fewer lymph nodes were retrieved. The carcinomas with fewer than 10 negative LNs retrieved were considered high risk (HR), whereas patients with 10–25 negative LNs were considered as having a moderate risk (MR) of misclassification. A curve according to the prevalence of positive LNs in the subsets of five LNs retrieved and the 99.9% confidence interval limits of the positive LNs prevalence in all patients was plotted. This curve supported the selected cut-offs for pN0 misclassification (9 or less negative LNs; 10 to 25; and 26 or more negative LNs) showing at these cut-offs a clear change of trend in patients' prevalence with positive LNs.

The probability of pN0 misclassification with 10 LNs retrieved decreased to 8.5% for the pT1-2 tumours but increased to 20.5% for the pT3-4 carcinomas. With 26 LN retrieved, these differences decreased to 1.7% and 3.7%, respectively (Table 2).

Univariate analysis of the clinical and pathological characteristics of the pN0 risk groups is shown in Table 3. After a multivariate survival analysis only the number of examined LNs (HR: 0.97; 95%CI: 0.95–0.99), number of positive LNs (HR: 1.07; 95%CI: 1.05–1.10), pT3-4 versus pT1-2 (HR: 2.99; 95%CI: 1.76–5.08), and diffuse versus intestinal type (HR: 1.49; 95%CI: 1.01–2.19) remained as independent prognostic factors. It should be highlighted that a major number of examined LNs showed to be an independent protective factor (HR < 1).

Recurrence

The median follow-up was 30 months (interquartile range: 11–54). Overall, 125 cases (43%) had some type of recurrence (Table 1).

When a subset analysis was conducted according to the depth of invasion (pT1-2 and pT3-4), a significant correlation was observed between the recurrence and pN ($p < 0.001$). Non-significant correlation was observed between the recurrence and pN0 risk groups, although in the subset of pT1-2 tumours, the recurrence percentages

Table 1
Clinical and pathological data of the series according to the pN staging.

	pN0 n = 123	pN1 n = 41	pN+ n = 168	Total n = 291
Age	73 (33–93)	66 (33–61)	69 (32–61)	71 (32–93)
Gender				
Male	80 (65%)	28 (68%)	111 (66%)	191 (66%)
Female	43 (35%)	13 (32%)	57 (34%)	100 (34%)
Location				
All	2 (2%)	0	11 (6%)	12 (4%)
Upper–middle third	47 (38%)	14 (34%)	75 (45%)	121 (42%)
Lower third	66 (55%)	25 (62%)	79 (47%)	144 (50%)
Stump	7 (6%)	2 (4%)	3 (2%)	10 (4%)
Histological classification				
Intestinal	77 (63%)	29 (71%)	88 (52%)	165 (57%)
Diffuse – signet ring cell	43 (35%)	10 (24%)	76 (45%)	119 (41%)
Mixed	3 (2%)	2 (5%)	4 (3%)	7 (2%)
Grade				
Well	35 (28%)	6 (15%)	25 (15%)	60 (21%)
Moderately	36 (29%)	13 (32%)	43 (26%)	79 (27%)
Poorly	52 (43%)	22 (53%)	100 (59%)	152 (52%)
Lymphadenectomy				
D1	47 (38%)	14 (34%)	38 (23%)	85 (29%)
D2 modified	76 (62%)	27 (66%)	130 (77%)	206 (71%)
15 or less LN retrieved	59 (48%)	20 (49%)	46 (27%)	105 (36%)
16 or more LN retrieved	64 (52%)	21 (51%)	122 (73%)	186 (64%)
Gastrectomy				
Subtotal	52 (42%)	17 (41%)	62 (37%)	114 (39%)
Total	71 (58%)	24 (59%)	106 (63%)	177 (61%)
Number of LN	16 (1–56)	16 (1–41)	22 (1–58)	20 (1–58)
D1	10 (1–27)	8 (1–35)	14 (1–40)	13 (1–40)
D2 modified	20 (4–56)	18 (2–41)	25 (2–58)	23 (2–58)
Condensed pT (7th Edition)				
T1–T2	75 (61%)	16 (39%)	32 (19%)	107 (37%)
T3–T4	48 (39%)	25 (61%)	136 (81%)	184 (63%)
pN (7th Edition)				
pN0	123 (42%)			123 (42%)
pN+			168 (58%)	168 (58%)
pN1		41 (14%)		41 (14%)
pN2			42 (14%)	42 (14%)
pN3a			44 (26%)	44 (15%)
pN3b			41 (24%)	41 (14%)
Adjuvant treatment				
No	106 (86%)	15 (37%)	47 (28%)	153 (53%)
Yes	17 (14%)	26 (63%)	121 (72%)	138 (47%)
Overall mortality ^a	46 (37%)	22 (54%)	123 (73%)	169 (58%)
Specific mortality ^a	15 (12%)	15 (37%)	106 (63%)	121 (42%)
Recurrence ^a	15 (12%)	16 (39%)	110 (65%)	125 (43%)
Follow-up months median (IQR)	48 (28–66)	40 (24–61)	19 (10–39)	30 (11–54)

Data reported as frequency (%) or median (range).

IQR: interquartile range; LN: lymph nodes.

^a Number (%) of events.

among HR, MR and LR pN0 patients were 13%, 6% and 0%, respectively.

Survival analysis

The overall survival curves for the different pN0 risk groups and pN1 patients are shown in Fig. 1. The log-rank test showed a significantly better survival for the LR pN0 patients compared to the HR pN0 ($p = 0.024$) and pN1 ($p = 0.022$) patients. The overall long-term survival

curves for the HR pN0 and the pN1 patients were very similar. Common illness and other concurrent neoplasias accounted for more than half of the long-term mortality in the HR pN0 and MR pN0 patients.

The disease-specific long-term survival curves are shown in Fig. 2. The log-rank test showed a significantly better survival for the MR pN0 ($p < 0.001$) and LR pN0 ($p < 0.04$) patients compared to pN1 patients. The disease-specific long-term survival curve of the HR pN0 patients was slightly better than the curve for the pN1

Table 2
Bayesian model. Number of negative lymph nodes harvested and probability of error regarding pN1 migration.

Number of cases	Examined negative lymph nodes	pN0 misclassification probability ^a	Number of cases	Examined negative lymph nodes	pN0 misclassification probability ^b	Number of cases	Examined Negative Lymph Nodes	pN0 misclassification probability ^c
2	1	0.300	1	1	0.187	1	1	0.426
1	2	0.277	1	2	0.172	0	2	0.398
4	3	0.256	1	3	0.158	3	3	0.370
2	4	0.235	1	4	0.145	1	4	0.343
5	5	0.216	2	5	0.133	3	5	0.318
4	6	0.197	1	6	0.122	3	6	0.293
7	7	0.180	5	7	0.112	2	7	0.269
3	8	0.164	2	8	0.102	1	8	0.246
1	9	0.150	0	9	0.093	1	9	0.225
6	10	0.136	4	10	0.085	2	10	0.205
7	11–12	0.112	7	11–12	0.070	0	11–12	0.169
8	13–14	0.091	5	13–14	0.058	3	13–14	0.138
17	15–16	0.074	10	15–16	0.048	7	15–16	0.112
9	17–18	0.060	6	17–18	0.039	3	17–18	0.091
6	19–20	0.049	4	19–20	0.032	2	19–20	0.073
5	21–22	0.039	5	21–22	0.026	0	21–22	0.058
8	23–24	0.031	5	23–24	0.021	3	23–24	0.046
7	25–26	0.025	3	25–26	0.017	4	25–26	0.037
5	27–30	0.016	3	27–30	0.011	2	27–30	0.023
5	31–35	0.009	2	31–35	0.007	3	31–35	0.013
5	36–40	0.005	4	36–40	0.004	1	36–40	0.007
3	41–45	0.003	1	41–45	0.002	2	41–45	0.004
2	46–50	0.002	1	46–50	0.001	1	46–50	0.002
1	51–60	0	0	51–60	0	1	51–60	0.001

^a All patients.

^b pT1 and pT2 patients.

^c pT3 and pT4 patients.

patients, but the log-rank test did not revealed significant difference between these two groups.

Discussion

Our study presents the results of R0 gastric resections undertaken during a 6-year period in three hospitals belonging to the same administrative area. The negative LN prevalence found in our series was 42% (39–47%) which is similar to that reported for other Western series.^{3–5,12} In addition, more than 15 LNs were harvested in only approximately half of the pN0 or pN1 carcinomas, although there were differences between the three hospitals. These data are sparse compared to those of Asian series and reports from some esophagogastric units but are better than those of other Western studies based on cancer registries. In these studies, the retrieval of more than 15 LNs was only achieved in less than one-third of patients,^{9–11} although there were substantial differences between the hospitals.⁹ Recently, an upward trend in the mean numbers of analysed LNs in US institutions over last decade has been reported, but the percentage of sufficient LNs retrieved still remains below 50%.²⁰

Accurate diagnosis of the LN status is critical to determine the prognosis of gastric cancer patients^{2,3,11} and this is especially relevant in gastric carcinomas that are classified as pN0. These tumours have a great risk of being

misclassified when few LNs are retrieved, and the clinical consequences are important because migration from negative to positive LNs currently determines the need to administer adjuvant treatment in many institutions.^{6,7} Thus, we focused our study on these tumours. The Bayesian model used in our study corroborated the rule that the higher the number of the LNs analysed, the lower the risk of misclassification, establishing a very low risk of misclassification when 26 negative LNs were examined. Additionally, our model identified a subset of pN0 patients with fewer than 10 LNs analysed as a group with a higher risk of being misclassified. This finding was confirmed by the disease-specific survival curves wherein only patients with 10 or more LNs retrieved (MR and LR pN0 risk groups) achieved a significantly better survival compared to pN1 patients. It is worth mentioning that mortality due to common illness or other concurrent neoplasias accounted for more than half of the long-term mortality in the HR and MR pN0 patients, which could shorten the gap observed between the overall long-term survival curves of the HR and MR pN0 and the pN1 patients. A minimum number of 10 LNs that should be analysed to avoid the high risk of LN misclassification has been reported by others using different methodologies.^{10,11,16} Additionally, a 7–15% LN stage migration has been observed for previous TNM classifications,^{21,22} suggesting that our cut-off is appropriate. Finally, the probability of pN0 misclassification according to the

Table 3
pN0 risk groups. Univariate analysis.

	HR pN0 <i>n</i> = 29	MR pN0 <i>n</i> = 72	LR pN0 <i>n</i> = 22	<i>p</i> -value
Age	78 (48–93)	75 (33–87)	63 (51–74)	0.850
Gender				
Male	17 (59%)	50 (69%)	13 (59%)	0.684
Female	12 (41%)	22 (31%)	9 (41%)	
Location				
All	0	1 (1%)	1 (5%)	
Upper–middle third	11 (38%)	27 (37%)	10 (45%)	0.113
Lower third	14 (48%)	41 (58%)	11 (50%)	
Stump	4 (14%)	3 (4%)	0	
Histological classification				
Intestinal	19 (66%)	46 (64%)	12 (55%)	
Diffuse	3 (10%)	10 (14%)	2 (9%)	0.421
Mixed	0	2 (3%)	1 (5%)	
Signet-ring cell	7 (24%)	14 (19%)	7 (32%)	
Grade				
Well	10 (34%)	19 (26%)	6 (27%)	
Moderately	7 (25%)	25 (35%)	4 (18%)	0.023
Poorly	12 (41%)	28 (39%)	12 (55%)	
Lymphadenectomy				
D1	21 (72%)	25 (35%)	1 (5%)	
D2 modified	8 (28%)	47 (65%)	21 (95%)	<0.001
15 or less LN retrieved	29 (100%)	30 (42%)	0	
16 or more LN retrieved	0	42 (58%)	22 (100%)	<0.001
Gastrectomy				
Subtotal	11 (38%)	36 (50%)	5 (23%)	0.166
Total	18 (62%)	36 (50%)	17 (77%)	
Number of LN				
D1	6 (1–9)	16 (10–25)	36 (26–56)	
D2 modified	5 (1–9)	15 (10–23)	27 (27–27)	<0.001
D2 modified	7 (4–8)	18 (10–25)	37 (26–56)	<0.001
Condensed pT (7th Edition)				
T1–T2	15 (52%)	49 (68%)	11 (50%)	<0.001
T3–T4	14 (48%)	23 (32%)	11 (50%)	
Adjuvant treatment				
No	26 (90%)	61 (85%)	19 (86%)	0.809
Yes	3 (10%)	11 (15%)	3 (14%)	
Overall Mortality ^a	14 (48%)	27 (38%)	5 (23%)	–
Specific Mortality ^a	5 (17%)	7 (10%)	3 (14%)	–
Recurrence ^a	5 (17%)	7 (10%)	3 (14%)	0.565
Follow-Up Months Median (IQR)	39 (12–57)	48 (28–64)	61 (40–83)	0.265

HR: High risk pN0: 1–9 LNs retrieved; MR: Medium risk pN0: 10–25 LNs retrieved; LR: Low risk pN0: 26 + LNs retrieved.

Data reported as frequency (%) or median (range).

IQR: interquartile range; LNs: lymph nodes.

^a Number (%) of events.

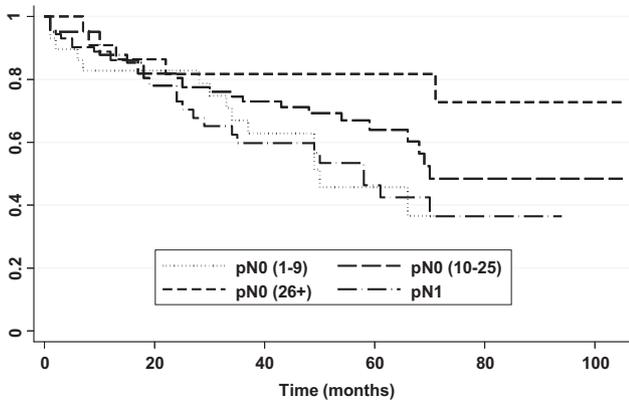
Bayesian model shifted depending on the depth of invasion; the probability was higher in pT3–4 tumours than in pT1–2 tumours when the same number of negative LNs was retrieved. In our series, this finding could differentially influence the MR pN0 group, making it less impaired by the stage migration phenomenon because 68% of the tumours were pT1 or pT2. The need for a higher number of LNs to accurately predict the prognosis of locally advanced gastric carcinomas is a common conclusion.^{23,24}

Several studies have reported that the LN ratio can also be useful even when fewer than 15 LNs are analysed,^{25,26} but the LN ratio system can only differentiate between the prognoses for positive pN tumours. Recently, the Log Odds of positive LNs (LODDS), a new system that

considers the probability that an LN is positive and the probability that an LN is negative when one LN is retrieved, was tested. This system can discriminate between the prognoses for pN0 tumours, and it appears to be more reliable than the pN or LN ratio classifications in gastric cancer patients when insufficient numbers of LNs are retrieved.^{16,27}

Harvesting as many LNs as possible is crucial to decrease the effects of stage migration,^{11,28,29} and must be a challenge for both surgeons and pathologists. In our study, there was conflict between the intention to perform a more or less extended lymphadenectomy (D1 or modified D2) and the number of LNs retrieved (fewer than 16 versus 16 or more) even though there was a significant correlation.

There was a significant trend of performing more



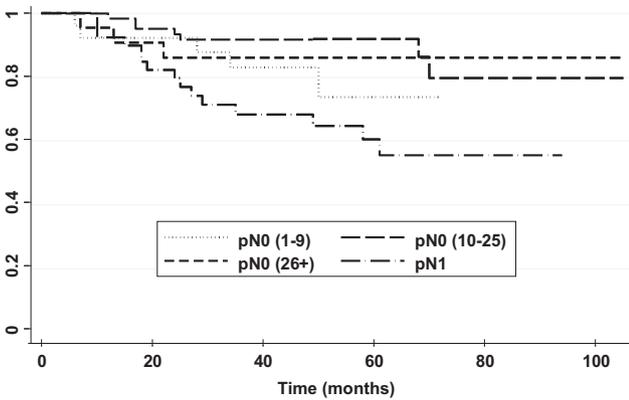
p values from the Log-Rank test.

	pN0 High Risk (1-9)	pN0 Medium Risk (10-25)	pN0 Low Risk (26+)
pN0 High Risk (1-9)	----	0.177	0.024
pN1	0.963	0.157	0.022

Figure 1. Kaplan–Meier curves. Overall survival according to the pN0 risk groups and pN1 patients.

limited lymphadenectomies in patients older than 75 years of age. These data may indicate that the participating surgeons believed that extended lymphadenectomies, even without pancreato-splenic resection, increase morbidity in older patients. In a randomised trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) an age older than 65 was found to be an independent risk factor for major surgical complications.³⁰

Our study has some possible limitations, such as significantly higher proportion of modified D2 lymphadenectomies and the higher number of LNs analysed in one of the three hospitals. This limitation is an essential variability present in most multicentre retrospective studies, but permitted us to estimate a migration of 8% from negative to positive LN



p values from the Log-Rank test.

	pN0 High Risk (1-9)	pN0 Medium Risk (10-25)	pN0 Low Risk (26+)
pN1	0.201	<0.001	0.040

Figure 2. Disease-specific survival according to the pN0 risk groups and pN1 patients.

staging between the participating hospitals. Additionally, there is the possibility that the pN1 tumours with insufficient numbers of LNs retrieved could be separated into different prognosis groups. Finally, 14% of pN0 and 63% of pN1 patients received adjuvant treatment, which could modify the long-term survival curves. However, the benefit to long-term survival of adjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy is less than 10%³¹ therefore the effect of chemotherapy on the results of this study should be minor.

There are likely no universal cut-off points that can be used to assess the LN-related prognosis with ratio or probabilistic systems because both approaches depend on the characteristics of the particular series. However, analysing a minimum of 10 LNs is necessary to avoid a high risk of misclassification. In conclusion, the proposed Bayesian probabilistic model proposed is useful for determining the different prognosis in pN0 tumours when a low number of LNs are retrieved after R0 gastric cancer surgery. This probabilistic model can be useful in recommending adjuvant therapy for patients with pN0 carcinomas with fewer than 10 LNs analysed.

Conflict of interest

All authors disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work.

References

1. Lepage C, Sant M, Verdecchia, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg* 2010;**97**:235–9.
2. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;**210**(5):596–602.
3. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;**228**(4):449–61.
4. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;**79**:1522–30.
5. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**:908–14.
6. van Cutsem, 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):1–9.
7. *Gastric cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology V1*. www.nccn.org.
8. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009, p. 73–7.
9. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2002;**89**:1405–8.
10. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot Ph, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer* 2002;**94**:2862–6.

11. Smith DD, Schwartz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7114–24.
12. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003;**237**(6):828–35.
13. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;**9**(1):27–34.
14. 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**:1077–85.
15. Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;**31**:59–66.
16. Sun Z, Xu Y, Li DM, et al. Log odds of positive lymph nodes. A novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer* 2010;**116**:2571–80.
17. Kiricuta CI, Tausch JA. Mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;**69**:2496–501.
18. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**(3):213–8.
19. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: a Bayesian approach. *Breast Cancer* 2005;**12**(3):203–10.
20. Dubecz A, Solymosi N, Schweigert M, et al. Time trends and disparities in lymphadenectomy for gastrointestinal cancer in the United States: a population-based analysis of 326,243 patients. *J Gastrointest Surg* 2013;**17**(4):611–9.
21. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995 Jan;**13**(1):19–25.
22. de Manzoni G, Verlato G, Roviello F, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2002 **15**;**87**(2):171–4.
23. Xu D, Huang Y, Geng Q, et al. Effect of lymph node number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer according to the 7th edition UICC TNM system. *PLoS One* 2012;**7**(6):e38681.
24. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugawara H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg* 2003;**27**(3):330–3.
25. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D. 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**(4):543–52.
26. Wang J, Dang P, Raut CP, 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**:478–85.
27. Wang X, Appleby DH, Zhang X, Gan L, Wang JJ, Wan F. Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2013;**100**(4):505–14.
28. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2001;**88**(10):1408–12.
29. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;**15**(Suppl. 1):S70–88.
30. Kodera Y, Sasako M, Yamamoto M, et al. Identification of risk factors for development of complications following extended or superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 2005;**92**:1103–9.
31. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012 Jul 1;**30**(19):2327–33.