



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
TESIS DE POSGRADO

**COMPARACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE TRES  
SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR EN CÁNCER  
GÁSTRICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**

**NEOPLÁSICAS 2008 - 2013**

**PRESENTADA POR  
ANDRÉS GUEVARA JABILES**

**ASESOR**

**DRA. CAROLINE MALAMUD KESSLER**

**TESIS  
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ**

**2020**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**COMPARACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE TRES  
SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR EN CÁNCER  
GÁSTRICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS 2008 - 2013**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR**

**ANDRÉS GUEVARA JABILES**

**ASESOR**

**DRA. CAROLINE MALAMUD KESSLER**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

## **JURADO**

**Presidente:** Gloria Vargas Cárdenas, doctora en Medicina

**Miembro:** Paola Montenegro Beltrán, magíster en Gerencia de Servicios de Salud

**Miembro:** Joseph Sánchez Gavidia, maestro en Ciencias Básicas Médicas

Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y sus pacientes, que con valentía afrontan un camino doloroso y encuentran en nosotros fuerza y esperanza para continuar la lucha

## **AGRADECIMIENTO**

A mi familia, por el apoyo permanente en este largo viaje. Maira y Luciano, mi motivación.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	<b>i</b>
<b>Jurado</b>	<b>ii</b>
<b>Dedicatoria</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>iv</b>
<b>Índice</b>	<b>v</b>
<b>Resumen</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. METODOLOGÍA</b>	<b>11</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>26</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>32</b>
<b>FUENTE DE INFORMACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Operacionalización de variables

**Tabla 2.** Características clínico patológicas asociadas a la supervivencia en 673 pacientes con cáncer gástrico operados.

**Tabla 3.** Análisis univariado de supervivencia de los tres sistemas de estadificación ganglionar en pacientes con cáncer gástrico operados.

**Tabla 4.** Análisis multivariado de supervivencia de los tres sistemas de estadificación ganglionar en pacientes con cáncer gástrico operados.

**Tabla 5.** Análisis comparativo del valor pronóstico de los tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico operados.

**Tabla 6.** Análisis univariado de supervivencia de los sistemas de estadificación ganglionar según el número de ganglios resecados en cáncer gástrico operados.

**Tabla 7.** Análisis comparativo del valor pronóstico de cada sistema de estadificación ganglionar según el número de ganglios resecados.

**Tabla 8.** Análisis de supervivencia de pN y LNR según la reclasificación del sistema LODDS



## RESUMEN

El logaritmo de probabilidades de ganglios positivos (LODDS) y la proporción de ganglios metastásicos (LNR) son sistemas de estadificación ganglionar alternativos.

**Objetivo:** Comparar cuál de los sistemas de estadificación ganglionar presenta mayor valor pronóstico en sobrevida global en pacientes con cáncer gástrico resecables y operados. **Metodología:** 673 pacientes que tuvieron gastrectomía radical con linfadenectomía D2 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2008 y 2013 fueron incluidos. La habilidad discriminatoria y valor pronóstico de cada sistema fue analizada con la prueba de log likelihood, Akaike information criterion (AIC) y la curva del receiver operating characteristic (ROC) y el área bajo la curva (AUC). **Resultados:** La mediana de ganglios resecados fue de 42 (rango 8-153), 451 (67%) tuvieron pN (+) y 667 (99.1%) pacientes presentaron más de 15 ganglios resecados. La sobrevida global a los cinco años fue 57%. El pN, el LNR y el LODDS fueron factores independientes para cada modelo ( $p < 0.001$ ) en el análisis multivariado. El sistema LODDS mostró superioridad, así como en los subgrupos según el número de ganglios resecados. Los pacientes clasificados como pN0, pN2, pN3a y LNR0 tuvieron re categorización significativa bajo el sistema LODDS ( $p < 0.05$ ). El valor predictivo del pN mejora a medida que aumenta el número de ganglios resecados. **Conclusión:** El sistema LODDS presenta mayor habilidad discriminatoria en los pacientes con cáncer gástrico operados de gastrectomía radical con linfadenectomía D2 con promedio alto de ganglios resecados.

**Palabras Clave:** Cáncer gástrico operado, estadificación ganglionar, LNR, LODDS

## ABSTRACT

The log odd of positive lymph nodes (LODDS) and the lymph node ratio (LNR) are alternative lymph node (LN) staging systems in cancer staging. **Objective:** Compare which of the lymph node staging systems has the best predictive value for overall survival in patients with resectable gastric cancer who underwent surgery. **Methods:** 673 medical records of gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy between 2008 and 2013 were retrospectively review in the National Cancer Institute from Peru. The discriminatory ability and prognostic stratification were analyzed with log likelihood, Akaike information criterion (AIC) and the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** 667 (99.1%) patients had more than 15 LN retrieved, 451 (67%) were node-positive and 42 (range 8-153) as median lymph nodes analyzed. The five-year overall survival was 57%. pN, LNR and LODDS resulted as independent prognostic factors for survival in multivariate analysis in each model ( $p < 0.001$ ). LODDS showed greater discriminatory ability in all the different subgroups of lymph nodes. There was significant differences in the overall survival among patients with no-lymph node metastasis (pN0 and LNR0), pN2 and pN3a after stratified in LODDS system ( $p < 0.05$ ). The predictive value of the pN improved as the number of retrieved lymph node increased. **Conclusion:** LODDS appears to be the most powerful LN staging system for patients with resectable gastric cancer following radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy with high median of lymph nodes harvested.

**Key words:** Gastric cancer surgery, lymph node staging system, LNR, LODDS

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial con una incidencia variable de acuerdo a su ubicación geográfica siendo mayor en países asiáticos (1) como China que presenta 456 124 casos nuevos y 390 182 casos de muerte; Japón con incidencia de 115 546 casos nuevos y 48,535 casos de muerte en el 2018 a diferencia de la incidencia en EE. UU., es de 26 026 casos nuevos y 11 438 muertes en el 2018 (1). En el Perú, el cáncer gástrico presenta una incidencia de 5731 casos nuevos por cien mil habitantes por año ubicándose en tercer lugar por detrás del cáncer de próstata y mama. Sin embargo, presenta la mayor tasa de mortalidad representando el 13.9% del total de casos de muerte relacionados al cáncer (1, 2).

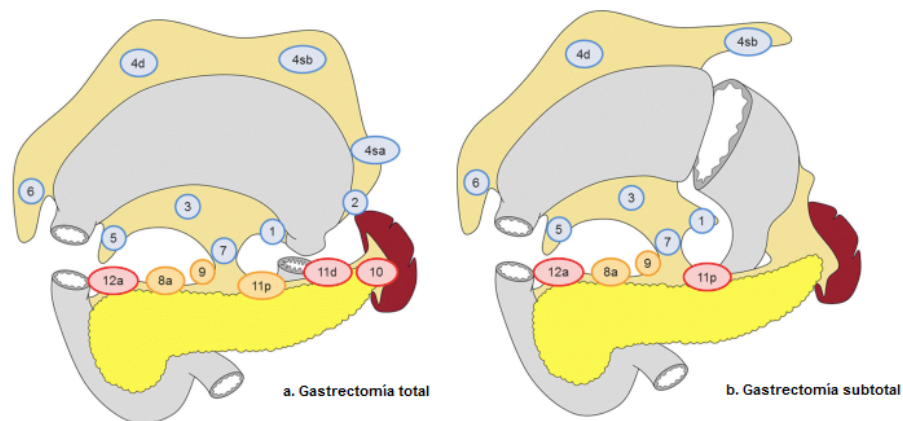
Los carcinomas del estómago pueden propagarse por extensión local, para involucrar estructuras adyacentes además de desarrollar metástasis linfáticas, metástasis peritoneal y metástasis a distancia. La diseminación linfática y la diseminación hematogena pueden producirse por las propiedades invasivas locales del tumor. El crecimiento inicial del tumor se produce por la penetración en la pared gástrica, extendiéndose a través de la pared, longitudinalmente con posterior compromiso circunferencial y porcentual del estómago. Los dos modos de extensión local que tienen un mayor impacto terapéutico son la penetración del tumor a través de la serosa gástrica, donde hay riesgo de invasión tumoral de estructuras adyacentes o de diseminación peritoneal, y la afectación linfática. Se ha evaluado la extensión en la pared gástrica encontrándose una amplia variación en su medida. La diseminación del tumor a menudo es a través de los vasos linfáticos intramurales o en la capa subserosa. La extensión local también puede ocurrir en el esófago o el duodeno, siendo esta rara (0.5% -1.8% de todos los casos resecaados) con pobre pronóstico. La extensión hacia el duodeno es principalmente a través de la capa muscular por infiltración directa y a través de los vasos linfáticos subserosos, no siendo, generalmente, de gran extensión mientras que, la extensión en el esófago se produce principalmente a través de los vasos linfáticos de la submucosa (3).

La extensión local no solo se produce por la propagación intramural radial, sino también por la invasión profunda a través de la pared a estructuras adyacentes (epiplón, bazo, glándula adrenal, el diafragma, el hígado, páncreas o colon). Muchos estudios reportan que entre el 60% y 90% de los pacientes tenían tumores primarios que penetraban la serosa o invadían órganos vecinos y que por lo menos 50% tenían metástasis linfáticas. En la serie más grande de 10 783 casos de cáncer gástrico de Corea, 57% de los pacientes tenían ganglios linfáticos metastásicos, y el número promedio de ganglios linfáticos comprometidos fue cinco. De los 1577 casos de cáncer gástrico primarios admitidas al Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) entre el 1985 y 1998, 60% de los 1221 casos resecados tenían evidencia de penetración de la serosa y 68% tenían ganglios positivos (pN+). La mayor incidencia de metástasis linfática se observa en los tumores que afectan difusamente todo el estómago. Los tumores localizados en la unión gastroesofágica también tienen una alta incidencia en comparación a otros sitios (4).

El valor de la disección ganglionar en el tratamiento quirúrgico para el cáncer gástrico tuvo un intenso debate durante las últimas décadas ya que los japoneses realizan, hasta la actualidad, las linfadenectomías extendidas a D2 (resección de grupos ganglionares 8a, 9, 11p, 12a para gastrectomía subtotal y 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a para gastrectomía total) (Gráfico. 1) como procedimiento estándar por los múltiples estudios de superioridad en sobrevida frente a estudios de países occidentales que no mostraron beneficios, agregando morbi mortalidad (5). Sin embargo, el beneficio se basa en los siguientes aspectos: el adecuado estadiaje en términos del número de ganglios resecados y examinados ya que, al aumentar el número de ganglios estudiados, aumenta el número de tumores avanzados variando su pronóstico, y por el efecto terapéutico real de la linfadenectomía al reseca ganglios con micro metástasis (6). El beneficio terapéutico de la linfadenectomía D2 frente a la linfadenectomía D1 (resección de grupos ganglionares 1-7) ha sido el foco discusión durante muchos años, sin embargo, la evidencia actual sugiere que la disección ganglionar extendida a D2 está asociado con una mejor sobrevida a largo plazo (7,8).

Además, quedó demostrado que la eliminación adicional de ganglios linfáticos positivos resecados con las linfadenectomías D2, mejora la sobrevida. Sin embargo, la morbimortalidad es ligeramente mayor en comparación con las D1 sobretodo las que se acompañan con pancreatomecías parciales y esplenectomías que deberán ser resecados únicamente en casos donde hay extensión directa al páncreas o cuando se evidencia compromiso directo del bazo o cuando el tumor se localiza en la curvatura mayor del tercio superior del estómago. La mortalidad específica por cáncer gástrico y la recurrencia loco regional y a distancia es menor realizando una linfadenectomía D2 con preservación de páncreas y de bazo siendo a la actualidad la conducta terapéutica recomendada para los cánceres gástricos potencialmente curables (8).

Los ganglios linfáticos deben ser considerados como indicadores ya que ninguno de los ensayos prospectivos realizados en el occidente demostró ventaja de sobrevida con una linfadenectomía más extensa, sin embargo varios análisis de subgrupos han demostrado cierta ventaja de sobrevida con respecto a otros subgrupos. En los centros especializados de alto volumen de pacientes, la preservación de bazo y páncreas en las linfadenectomías D2 se realiza de forma segura, y puede resultar en la disminución de la mortalidad específica por cáncer gástrico a largo plazo (5).



**Figura 1.** Extensión de la linfadenectomía para cáncer gástrico según el tipo de gastrectomía (a. Total y b. Subtotal) de acuerdo a la guía japonesa de cáncer gástrico 2014 (5). La linfadenectomía D1 se denota por la disección completa de los ganglios azules, la D1+ por ganglios naranjas y la D2 por los ganglios rojos

El patrón de metástasis ganglionares también varía en función de la ubicación del sitio primario. En un estudio de 1137 pacientes con cáncer gástrico precoz, tumores localizados en la parte superior, media, y el tercio inferior del estómago tuvieron compromiso ganglionar de 12%, 10% y 8% respectivamente. La estación ganglionar más común de metástasis para tumores en la partes superior, medio e inferior fueron las estaciones 3 (curvatura menor), 3/4/7 (curvatura menor / mayor y la arteria gástrica izquierda), y 3/4/6 (curvatura menor /mayor e infra pilórico), respectivamente. En casos de cánceres gástricos más avanzados, la estación ganglionar de la arteria gástrica izquierda se encuentra en mayor riesgo de metástasis independientemente de la localización del tumor.

La recurrencia del cáncer gástrico aparece en varios sitios, loco regional y sistémicamente. Los modelos de fracaso son variables. Estas diferencias están probablemente relacionadas con las cohortes de pacientes evaluados, el tiempo en el que el fracaso se determinó, y el método de determinación de los patrones de falla. Series recientes del MSKCC y Corea dan luz sobre los patrones modernos de falla. En el informe de MSKCC, los patrones de recurrencia de 1038 pacientes que se sometieron a una gastrectomía con linfadenectomía D2 R0 (61%) se analizaron; y los datos completos sobre la recurrencia se mostraron en 367 (74%) de 496 pacientes que experimentaron recurrencia. El área loco regional estaba involucrado en 199 (54%) pacientes, metástasis sistémica en 188 (51%) pacientes, y la recurrencia peritoneal se detectó en 108 pacientes (29%). Más de un sitio de recurrencia se detectó: distal, peritoneal, y recurrencias loco regionales en 9 (2 al 5%); loco regional y peritoneal en 34 (93%.); loco regional y a distancia en 61 (16.6%); y distante y peritoneal en 15 (4.1%) pacientes. En análisis multivariado, la recurrencia peritoneal se asoció con el sexo femenino, el estadio T avanzado y los tipos de tumor difuso y distal; mientras que la recurrencia loco regional se asoció con localización proximal, estadio T temprana, y los tumores de tipo intestinal. En el estudio de Corea, se analizaron los patrones de recurrencia en 2038 pacientes que fueron tratados con gastrectomía potencialmente curativa y de los 81 pacientes de 508 casos desarrollaron recurrencia, el 33% fue loco regional, 44% fueron peritoneales, y 8% eran distantes (3, 4).

La valoración pronóstica en cáncer gástrico es determinante para estratificar con exactitud cada caso y obtener el mayor beneficio con tratamiento multimodal. Actualmente el más importante se determina de acuerdo al estadio clínico/patológico según la clasificación aceptada por la *International Union for Cancer Control* (UICC) (9) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (10) y por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JGCA) (5) sobre la extensión de la enfermedad basado en la invasión tumoral de la pared gástrica (pT), el número de ganglios linfáticos regionales comprometidos (pN) y la metástasis a distancia (M) y la clasificación de la integridad de la resección (Clasificación R); la cual provee una estimación de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia (SLR) de acuerdo al estadio clínico patológico. Además, a pesar de no formar parte de las variables para la estadificación, la AJCC recomienda la recolección de los factores pronósticos adicionales como la ubicación del tumor, el CEA y CA 19 -9, el grado y el tipo histopatológico y la invasión linfática y vascular (10).

En el sistema de estadificación AJCC / UICC, el tumor (T) se determina por la profundidad de la invasión tumoral en la pared gástrica y extensión a estructuras adyacentes; T1a: invade lámina propia muscularis mucosae, T1b: invade submucosa, T2: invade la muscular propia, T3: invade la subserosa, T4a: involucra la serosa y se expone a cavidad peritoneal, T4b: invade estructuras adyacentes. La relación entre el estadio T y la sobrevida global está inversamente relacionada. El estadio ganglionar (N) se basa en el número de ganglios linfáticos comprometidos, un criterio que puede predecir el resultado con mayor precisión que la localización de los ganglios linfáticos afectados. Tumores sin ganglios comprometidos se clasifican como pN0, pN1 con uno a dos ganglios afectados, pN2 con tres a seis ganglios comprometidos, y los que tienen siete o más ganglios afectados se clasifican como pN3, subdividido en N3a con 7 a 15 ganglios y N3b con más de 16 ganglios positivos (10). El uso de umbrales numéricos para la clasificación ganglionar se ha convertido en el más importante y globalmente aceptado, aunque la extensión de la linfadenectomía y el rigor de evaluación patológica pueden afectar los resultados (6, 7).

Este patrón evidencia que la supervivencia disminuye conforme el número de ganglios linfáticos metastásicos aumenta, y que hay una disminución en la sobrevida cuando hay tres o más ganglios linfáticos comprometidos y siete o más ganglios comprometidos (10). De acuerdo a la última revisión de la octava edición de la AJCC la sobrevida a los cinco años de los pacientes con cáncer gástrico operados con cirugía radical resectiva y linfadenectomía D2 varía según estadios clínicos de 93.6% en los estadios IA, 81.8% en estadios IIA, 54.2% en estadios IIIA hasta 17.9% en los estadios IIIC (10) sin embargo existen otros factores propios del tumor, del paciente y variables de la misma técnica quirúrgica que podrían mejorar la exactitud pronóstica con variaciones de precisión en la sobrevida de 75.4% hasta 87% (11,12).

La estadificación ganglionar patológica (pN) es uno de los factores pronósticos más importante en pacientes con cáncer gástrico resecable (5, 9-11), al igual que la extensión de la linfadenectomía en el acto quirúrgico ya que las D2, en comparación con las D1 en enfermedad localmente avanzada, tiene mayor impacto en la supervivencia (13,14); sin embargo, la controversia surge cuando el conteo de ganglios resecados es limitado y conlleva a un subestadiaje y a un tratamiento oncológico incompleto. Este fenómeno de migración de estadio ocurre entre 15% a 30% de casos al resecar menos de 15 ganglios linfáticos según diversos autores (15-20) puesto que el sistema cuantitativo del pN se encuentra directamente relacionado al número de ganglios resecados. Por tal motivo, la recomendación para una adecuada estadificación ganglionar utilizando el pN como sistema de estadificación sugiere un mínimo de 15 ganglios para disminuir el riesgo significativo de subestadiaje, incrementar la precisión pronóstica y mejorar el estadiaje ganglionar en los pacientes con cáncer gástrico resecable (5,7,18).

Debido a la problemática por la pobre adherencia a la recomendación de la UICC/AJCC para la resección de al menos 15 ganglios linfáticos, surgieron nuevos sistemas de estadificación ganglionar para minimizar el subestadiaje producto de las linfadenectomías limitadas que se realizaban en algunos países. Los dos sistemas alternativos son; la proporción de ganglios metastásicos (LNR) que es el resultado del



número de ganglios metastásicos entre el total de ganglios resecados en la pieza operatoria y el sistema LODDS que se define como la probabilidad de encontrar metástasis ganglionar cuando un único ganglio es examinado a través de la fórmula matemática del logaritmo de la razón del número de ganglios positivos entre el número de ganglios negativos resecados. Ambos sistemas han demostrado su utilidad como predictores de supervivencia en otras patologías como cáncer de mama y colon (19), además de estómago.

En cáncer gástrico, la relación entre el número de ganglios resecados y la sobrevida se ve afectado por el fenómeno de migración de estadio (21) y el sistema de LNR ha demostrado mejores patrones de distribución y sobrevida con mayor poder de diferenciación de estadiaje, fortaleciéndose a medida que aumenta el número de ganglios resecados. En un estudio realizado en China, demostraron que ambos sistemas de pN y LNR fueron factores pronósticos independientes, con un cociente de riesgo mayor para el LNR para los pacientes que presentaban metástasis ganglionar con más de 15 ganglios examinados; sin embargo para los casos con menos de 15 ganglios examinados, solo el LNR demostró ser significativo concluyendo que el sistema de proporción de ganglios metastásicos es un factor pronóstico en pacientes con compromiso ganglionar y que no está influenciado por el número de ganglios resecados a diferencia del sistema pN, por lo que podría ser un mejor sistema de estadificación (22).

Otros autores han demostrado también que al utilizar el sistema de LNR, se desarrollan curvas de sobrevida consistentemente confiables por lo que lo consideran una herramienta útil para predecir sobrevida en pacientes con cáncer gástrico en países occidentales donde la mayoría de pacientes tienen linfadenectomías limitadas D0/D1 (23), incluso en países orientales, con menos de 15 ganglios resecados (24), sin embargo al comparar los grupos de 15 a 30 ganglios resecados con el grupo de más de 30 ganglios resecados, se evidencia que el fenómeno de migración de estadio no es representativo por lo que cualquiera de los dos sistemas de estadificación ganglionar es aceptable. Al realizar la comparación entre los sistemas propuestas de

estadificación ganglionar, el LNR ha demostrado su superioridad sobre el pN en las pruebas de habilidad discriminativa y en el análisis por subgrupos con pacientes con menos de 15 ganglios resecados por lo que el LNR se considera mejor para estos pacientes (25); sin embargo, la comparación de superioridad entre ambos sistemas en pacientes con más de 15 ganglios examinados es aún controversial.

El valor pronóstico del LNR en la población Latinoamericana, también fue estudiada en Perú en pacientes operados de gastrectomía radical con linfadenectomías D2. El estudio demostró un 99.2% de casos tuvieron más de 15 ganglios resecados y en el análisis de la utilidad del sistema de LNR, se determinó que en los pacientes con más de 15 ganglios resecados, también se consideraba como un factor independiente importante para medir sobrevida global (26). El sistema LNR es una herramienta predictiva importante en cáncer gástrico independientemente del número de ganglios resecados y ha demostrado mayor poder discriminativo en comparación con el pN en linfadenectomías limitadas, sin embargo, su precisión discriminativa para los casos sin compromiso ganglionar (LNR0) es el mismo que para el sistema de pN, por lo que un 40% a 60% de casos descritos en series asiáticas no se beneficiarían del sistema LNR.

Por otro lado, la aplicación del sistema LODDS para estadificación ganglionar en cáncer gástrico fue descrita por primera vez por Sun Z en el 2010. En su estudio, donde incluyó a 2547 pacientes con cáncer gástrico operados con resección R0 y linfadenectomía D2/D3, demostró que el sistema LODDS fue un factor pronóstico independiente, a diferencia del pN y el LNR, concluyendo así su superioridad (20).

En china, se realizó la comparación del valor pronóstico de los tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico luego gastrectomía radical con linfadenectomía D2, el sistema LODDS mostró mejor comportamiento pronóstico, seguido del LNR y finalmente el pN, según el análisis utilizando las pruebas de AIC y las curvas de ROC. Además, se demostró que el sistema LODDS también fue superior en pacientes con diferentes niveles de ganglios resecados en todos los subgrupos

(menos de 10, 11-14, 15-25 y más de 25) además de mostrar diferencias significativas en la sobrevida de los pacientes luego de reclasificar los subgrupos de pN y LNR en el sistema LODDS (27).

De igual manera en Corea, se demostró que los tres sistemas de estadificación ganglionar muestran una correlación significativa con la sobrevida a los cinco años con curvas comparables y que no existe correlación significativa entre el número de ganglios resecados y cada sistema de estadificación ganglionar puesto que, incluyeron a pacientes que tuvieron linfadenectomía extendida con más de 15 ganglios examinados en el 96% de los casos; sin embargo el sistema LODDS demostró mejor estratificación en el análisis de sobrevida de la clasificación pN y LNR (28). La desventaja del sistema LODDS es que su empleo en la labor clínica diaria es impráctico. En la actualidad, no existe ningún estudio comparativo de los tres sistemas de estadificación ganglionar en población latinoamericana en pacientes operados de cáncer gástrico.

El objetivo general del estudio fue describir y comparar los tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico operados de cirugía radical con linfadenectomía D2 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo del 2008 al 2013 en el Perú y comprobar la hipótesis sobre la superioridad del sistema LODDS sobre el pN y el LNR en la valoración pronóstica de pacientes con cáncer gástrico luego de una gastrectomía radical con linfadenectomía D2.

Dentro de los objetivos específicos se comparó el cociente de probabilidad positiva o máxima verosimilitud o log likelihood entre los tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico y se determinó si el número de ganglios resecados luego de la linfadenectomía D2, modificaba el valor pronóstico de los tres sistemas de estadificación ganglionar.

El estudio realizado fue viable debido a la autorización correspondiente del comité de investigación para la revisión de las historias clínicas y de los resultados de patología

del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y además contó con la capacidad técnica del investigador para la recolección de los datos relevantes al estudio. Dicho estudio fue factible de realizar ya que contaba con los recursos económicos, informáticos y personales, puesto que los datos fueron recolectados únicamente por el autor del estudio para evitar sesgos de recolección en un tiempo estimado aceptable. Dicho estudio no presentó inconvenientes éticos debido a que reservó la identidad de los pacientes incluidos.

**Tabla 1.** Operalización de variables

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
<b>Profundidad de invasión</b>	Es el nivel de infiltración tumoral en la pared gástrica de acuerdo a la clasificación de la 8va edición de la AJCC	Cualitativa politómica	pT	Ordinal	pT1a: invade lamina propia o muscularis mucosae pT1b: invade submucosa pT2: invade muscular propia pT3: invade tejido conectivo subseroso pT4a: invade la serosa (peritoneo visceral) pT4b: invade estructuras adyacentes	Reporte de anatomía patológica
<b>Número de Metástasis ganglionar (pN)</b>	Número de ganglios linfáticos con metástasis reportados en patología y clasificados según el sistema de estadificación ganglionar de la 8va edición de la AJCC	Cuantitativa discreta	pN	Intervalo	pN0: No compromiso ganglionar pN1: metástasis de 1-2 ganglios regionales pN2: metástasis de 3-6 ganglios regionales pN3a: metástasis de 7-15 ganglios regionales pN3b: metástasis de 16 o más ganglios regionales	Reporte de anatomía patológica
<b>Proporción de ganglios metastásicos (LNR)</b>	Es la razón de los ganglios linfáticos metastásicos entre el total de ganglios linfáticos resecaados en patología y clasificados según el software x-tile	Cualitativa politómica	LNR	Ordinal	-LNR0: No compromiso ganglionar -0<LNR1≤0.15 -0.15<LNR2≤ 0.35 -LNR3> 0.35 Según software x-tile plot	Reporte operatorio y cálculo matemático
<b>LODDS</b>	Es el logaritmo de razón entre la probabilidad de un ganglio positivo sobre la probabilidad de un ganglio negativo cuando un ganglio linfático es resecaado.	Cualitativa politómica	LODDS	Ordinal	- LODDS1 ≤ -3.66, -3.66<LODDS2≤-1.63, -1.63<LODDS3≤-0.67 -0.67<LODDS4≤0, - LODDS5 >0 Según software x-tile plot	Reporte operatorio y cálculo matemático
<b>Sobrevida global (SG)</b>	El tiempo de sobrevida en meses desde la cirugía realizada	Cuantitativa Continua	Meses	Razón	1 a 500	

## II. METODOLOGÍA

El estudio realizado es de tipo no experimental, observacional, de corte transversal y comparativo de tipo retrospectivo.

Se evaluaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico que tuvieron gastrectomía radical con linfadenectomía D2 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre el periodo de enero 2008 a diciembre 2013.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con confirmación histopatológica previa a la cirugía con  $\geq$ cT2 o cN (+) que tuvieron gastrectomía total/subtotal radical D2 de acuerdo a la JGCA (5) descrita en el reporte operatorio y realizada por cirujanos oncológicos de experiencia del Departamento de Cirugía Oncológica Abdominal.

Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas incompletas, pacientes con historia de cáncer de otro órgano, piezas operatorias con márgenes quirúrgicos comprometidos (R1 o R2), gastrectomías paliativas por enfermedad metastásica y gastrectomías modificadas por cáncer gástrico precoz, que recibieron tratamiento neoadyuvante y/o presentaron mortalidad peri operatoria y sobrevida menor de 6 meses. Se incluyeron un total de 673 pacientes como muestra no probabilística en quienes se les aplicó los tres sistemas de estadificación ganglionar para el análisis estadístico final del estudio.

El plan de seguimiento de los pacientes para detectar recurrencia fue cada tres meses en los primeros dos años seguido de cada seis meses por los siguientes tres años y luego cada año.

Se realizó control con rayos X de tórax y ecografía o tomografía abdominal completa cada seis meses y gastroscopia anual seguida este, cada dos años.

El tiempo de seguimiento comprendió desde la fecha de cirugía hasta la fecha de último control. La sobrevida libre de recurrencia (SLR) comprendió desde la fecha de cirugía hasta la fecha de recurrencia documentada por imágenes y/o patología (evento de interés). La sobrevida global (SG) comprendió desde la fecha de cirugía hasta la fecha de muerte registrada por el sistema de registro nacional de identificación y estado civil del Perú (RENIEC) hasta febrero 2018; pacientes que no cumplieron con el cronograma de control fueron considerados como censuras.

La clasificación de ganglios linfáticos se realizó bajo los tres sistemas mencionados de estadificación ganglionar: según el TNM de la 8va edición de la UICC/AJCC (12), según la proporción de ganglios metastásicos sobre el total de ganglios resecados (LNR) con los subgrupos LNR0 = 0,  $0 < \text{LNR1} \leq 0.15$ ,  $0.15 < \text{LNR2} \leq 0.35$ ,  $\text{LNR3} > 0.35$ , y finalmente, según el sistema LODDS a través de la fórmula de logaritmo ( $[\text{pLN} + 0.5]/[\text{nLN} + 0.5]$ ) en donde pLN es el número de ganglios positivos y el nLN es el número de ganglios negativos; se sumó 0.5 al numerador y denominador para evitar singularidad y se utilizaron los siguientes valores LODDS1  $\leq -3.66$ ,  $-3.66 < \text{LODDS2} \leq -1.63$ ,  $-1.63 < \text{LODDS3} \leq -0.67$ ,  $-0.67 < \text{LODDS4} \leq 0$ ,  $\text{LODDS5} > 0$ . Se utilizó el software X-tile para obtener puntos de corte óptimos de nuestra población estudiada para ambos sistemas de estadificación ganglionar alternativos. Se dividió a la población de acuerdo al log-rank test y se identificaron los valores más altos de  $\chi^2$  para la sobrevida específica de cáncer para conformar los puntos de corte de cada sistema alternativo (29).

<b>pN</b>	Número de ganglios	<b>LNR</b>	Número de ganglios positivos / Número de total de ganglios	<b>LODDS</b>	Log ( $[\text{pLN} + 0.5]/[\text{nLN} + 0.5]$ )
<b>pN0</b>	0	<b>LNR0</b>	0	<b>LODDS1</b>	$\leq -3.66$
<b>pN1</b>	1-2	<b>LNR1</b>	$0 < \text{LNR1} \leq 0.15$	<b>LODDS2</b>	$-3.66 < \text{LODDS2} \leq -1.63$
<b>pN2</b>	3-6	<b>LNR2</b>	$0.15 < \text{LNR2} \leq 0.35$	<b>LODDS3</b>	$-1.63 < \text{LODDS3} \leq -0.67$
<b>pN3a</b>	7-15	<b>LNR3</b>	$\text{LNR3} > 0.35$	<b>LODDS4</b>	$-0.67 < \text{LODDS4} \leq 0$
<b>pN3b</b>	>15			<b>LODDS5</b>	$> 0$

La SG y la SLR se calcularon según el método de Kaplan-Meier y se graficaron con las curvas estimadas de supervivencia y el test de log-rank se utilizó para comparar los grupos. Todas las variables consideradas estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron incluidos en el análisis multivariado de regresión de Cox para cada modelo de sistema de estadificación ganglionar utilizado (pN, LNR y LODDS).

Se utilizó, además, el cociente de probabilidad positiva o máxima verosimilitud o log likelihood test para medir la bondad de ajuste del modelo estadístico y se utilizó el criterio de información de *Akaike* o *Akaike information criterion* (AIC) para minimizar cualquier parcialidad en la comparación de los diferentes sistemas de estadificación ganglionar y finalmente la precisión de la evaluación pronóstica de los diferentes modelos fueron comparados utilizando la curva de receiver operating characteristics (ROC) y el área bajo de la curva (AUC). La significancia fue definida como  $p < 0.05$  durante el análisis de los datos en el programa R (R -3.4.1). R: *A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*. URL <https://www.R-project.org/>. La base de datos creada no incluyó la identidad de los pacientes y la información obtenida se mantuvo en completa confidencialidad sin infringir la declaración de Helsinki.

### III. RESULTADOS

Fueron 673 pacientes incluidos en el estudio, 345 (51.3%) hombres y una edad promedio de la muestra de 61 años (rango 20 – 95 años). La ubicación más frecuente fue a nivel del antro (51.9%) seguido del cuerpo o tercio medio (26.7%). El tipo de resección más frecuente fue la gastrectomía subtotal distal (68.2%). La mediana de ganglios linfáticos resecados fue de 42 (rango 8 - 153) con una mediana de 3 (rango 0 - 89) ganglios positivos y 667 (99.1%) casos presentaron más de 15 ganglios resecados. El tamaño promedio del tumor fue de 6 cm (rango 0.5 – 18 cm), tipo macroscópico más frecuente fue Bormann 3 (66.3%) y el tipo intestinal (50.5%) según la clasificación de Lauren. La invasión linfática estuvo presente en 62.7% y la invasión vascular presente en solo 22.4%. La mayoría de casos fueron pT4a (40.9%), pT3 (29.9%), pT2 (10.5%), pT1b (9.1%), pT1a (5.8%) y pT4b (3.9%). De acuerdo a la clasificación pN de la UICC, el pN (+) tuvo mayor frecuencia distribuido de la siguiente manera: pN1 (15.2%), pN2 (17.1%), pN3a (19.8%), pN3b (15%) y pN0 con 33%. El estadio clínico III fue el más frecuente: IIIB (19.8%), IIIA (19.6%) y IIIC (15.3%). El 32.9% de casos recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT) (12.5%) o quimio radioterapia (QTRT) (20.4%) según el año en el que fue diagnosticado. La SG estimada a los 60 meses fue de 57% con un tiempo de seguimiento de 58.5 meses (rango 6 – 123.2 meses).

**Tabla 2.** Características clínico patológicas asociadas a la supervivencia en 673 pacientes con cáncer gástrico operados

Variables	Número de pacientes	%	Tasa de SG a 60 meses (%)	p-valor	Tasa de SLR a 60 meses (%)	p-valor
<b>Edad</b>				<b>0.826</b>		<b>0.036</b>
Mediana (rango)	61 (20-95)					
<=61	345	51.3	57.1		66.1	
>61	328	48.7	57.0		77.1	
<b>Tamaño tumoral (cm)</b>				<b>0.001</b>		<b>0.002</b>
Mediana (rango)	6 (0.5-18)					
<=6	373	55.4	61.7		75.5	
>6	300	44.6	50.8		66.2	
<b>Número de ganglios linfáticos resecados</b>				0.050		<b>0.045</b>
Mediana (rango)	42 (8-153)					
<=42	349	51.9	60.7		75.4	

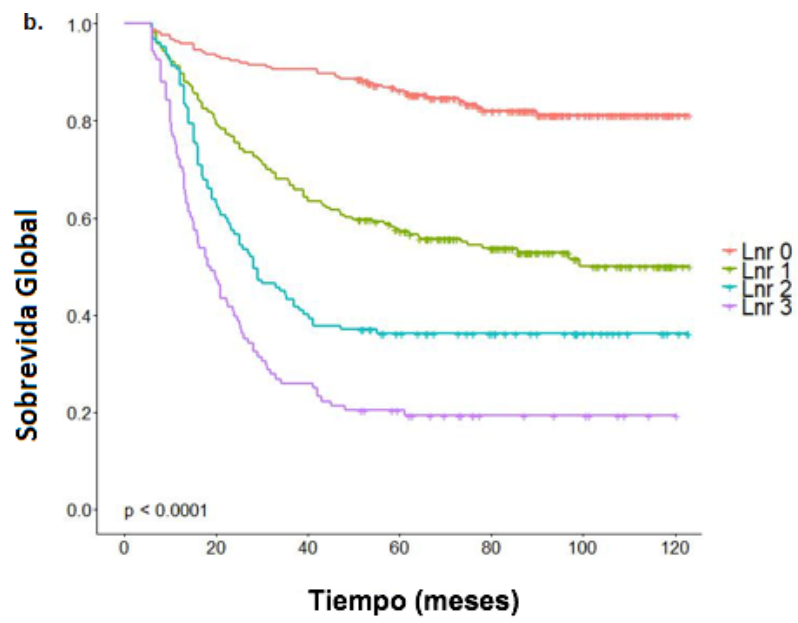
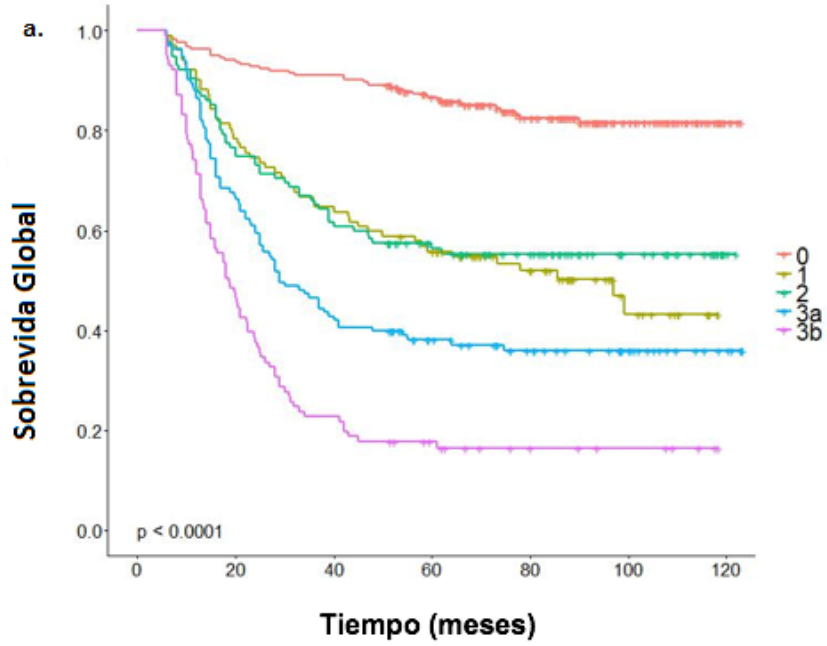


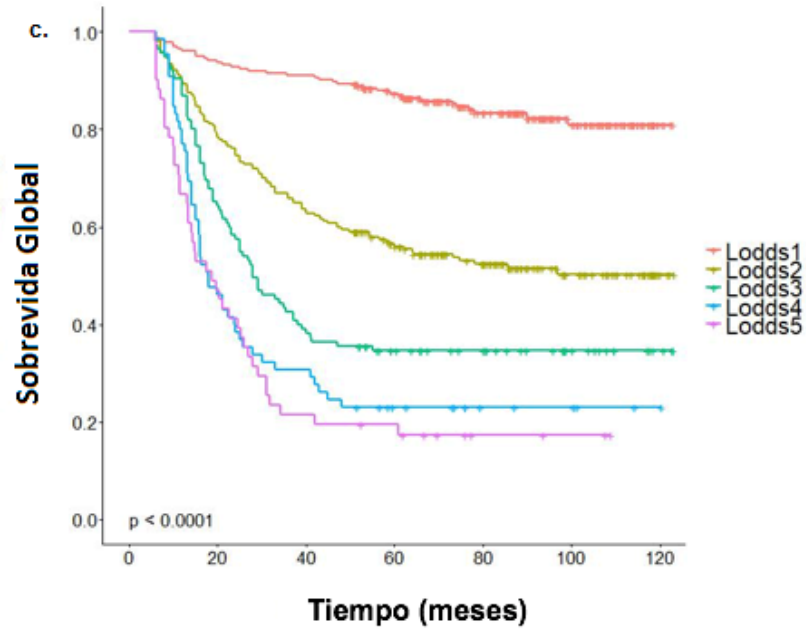
>42	324	48.1	53.1		67.3	
<b>Número de ganglios metastásicos</b>				<b>0.000</b>		<b>0.000</b>
Mediana (rango)	3 (0-89)					
<=3	364	54.1	76.4		84.9	
>3	309	45.9	34.3		55.7	
<b>Localización tumoral</b>				<b>0.002</b>		<b>0.001</b>
Tercio inferior	349	51.9	59.8		73.3	
Tercio medio	180	26.7	59.3		73.6	
Total	62	9.2	53.1		68.8	
Tercio superior	55	8.2	42.1		61.4	
UEG	27	4.0	32.1		42.9	
<b>Cirugía realizada</b>				<b>0.000</b>		<b>0.000</b>
Gastrectomía subtotal	459	68.2	63.2		75.6	
Gastrectomía total	214	31.8	43.9		62.6	
<b>Bormann</b>				<b>0.031</b>		<b>0.005</b>
1	17	3.0	70.6		94.1	
2	51	9.1	62.7		74.5	
3	370	66.3	51.4		68.6	
4	109	19.5	46.8		58.7	
5	11	2.0	27.3		45.5	
<b>Clasificación de Lauren</b>				<b>0.001</b>		<b>0.000</b>
Difuso	216	32.1	52.2		60.5	
Intestinal	340	50.5	63.7		79.5	
Mixto	117	17.4	45.0		68.5	
<b>Grado de diferenciación</b>				<b>0.004</b>		<b>&lt;0.001</b>
G1	55	8.2	76.9		89.7	
G2	264	39.2	63.1		77.5	
G3	354	52.6	50.6		62.7	
<b>Invasión vascular</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
No	522	77.6	61.9		74.4	
Sí	151	22.4	40.7		61.3	
<b>Invasión linfática</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
No	251	37.3	79.2		87.6	
Sí	422	62.7	44.0		61.9	
<b>pT</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
pT1a	39	5.8	100.0		97.4	
pT1b	61	9.1	85.2		95.1	
pT2	71	10.5	77.5		91.5	
pT3	201	29.9	64.2		78.1	
pT4a	275	40.9	36.0		54.5	
pT4b	26	3.9	38.5		50.0	
<b>Estadio clínico 8va edición</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
IA	79	11.7	97.5		97.5	
IB	46	6.8	89.1		95.7	
IIA	90	13.4	75.6		88.9	
IIB	90	13.4	65.6		81.1	
IIIA	132	19.6	53.0		67.4	
IIIB	133	19.8	38.3		59.4	
IIIC	103	15.3	17.5		37.9	
<b>Tratamiento adyuvante</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
No	445	67.1	65.5		79.1	
QT	83	12.5	49.9		62.7	
QTRT	135	20.4	34.1		48.9	
<b>pN</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
0	222	33.0	86.9		91.4	
1	102	15.2	55.9		73.5	
2	115	17.1	56.5		72.2	
3a	133	19.8	38.3		61.7	

3b	101	15.0	17.8		37.6	
<b>LNR</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Lnr 0	222	33.0	86.5		91.0	
Lnr 1	216	32.1	57.4		72.2	
Lnr 2	127	18.9	36.2		58.3	
Lnr 3	108	16.0	20.4		45.4	
<b>LODDS</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Lodds1	225	33.4	87.6		92.4	
Lodds2	217	32.2	56.2		70.5	
Lodds3	115	17.1	34.8		57.4	
Lodds4	65	9.7	23.1		46.2	
Lodds5	51	7.6	19.6		47.1	

SG: sobrevida global, SLR: sobrevida libre de recurrencia, QT: Quimioterapia, QTRT: Quimio radioterapia

La tabla 2 muestra las características clínico patológicas y los tres sistemas de estadificación ganglionar asociadas a la supervivencia a los 60 meses de 673 pacientes con cáncer gástrico operados que tuvieron correlación estadísticamente significativa utilizando el método de Kaplan-Meier y el log-rank test , concluyendo que: el tamaño tumoral > 6 cm, el número de ganglios metastásicos, la localización del tumor, la cirugía realizada, el tipo macroscópico de Bormann, la clasificación de Lauren, el grado de diferenciación, la invasión vascular, la invasión linfática, el pT, el estadio clínico, el tratamiento adyuvante, el pN, el LNR y el sistema LODDS son factores asociados a la supervivencia global ( $p < 0.001$ ).





**Figura 2.** Curvas estimadas de sobrevida global de Kaplan-Meier según los sistemas de estadificación ganglionar de pacientes con cáncer gástrico operados. **a.** pN, **b.** LNR y **c.** LODDS

Los tres sistemas de estadificación ganglionar (pN, LNR y LODDS) demostraron ser factores asociados a la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer gástrico operados de gastrectomía radical con linfadenectomía D2 como se grafican en las curvas estimadas de sobrevida global bajo el análisis de Kaplan-Meier, demostrando sus diferencias significativas para cada sistema de aplicado (Figura 2a-c;  $p < 0.001$ ).

**Tabla 3.** Análisis univariado de supervivencia de los tres sistemas de estadificación ganglionar en pacientes con cáncer gástrico operados

<b>Categoría</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p_valor</b>
<b>pN</b>			
pN1	3.694	(2.418 - 5.641)	<b>&lt;0.001</b>
pN2	3.331	(2.18 - 5.087)	<b>&lt;0.001</b>
pN3a	5.741	(3.893 - 8.463)	<b>&lt;0.001</b>
pN3b	10.741	(7.261 - 15.888)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LNR</b>			
Lnr 1	3.321	(2.286 - 4.824)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 2	5.742	(3.898 - 8.455)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 3	9.762	(6.642 - 14.348)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LODDS</b>			
Lodds2	3.573	(2.453 - 5.204)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds3	6.168	(4.153 - 9.161)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds4	9.225	(6.01 - 14.158)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds5	11.050	(7.076 - 17.255)	<b>&lt;0.001</b>

**Tabla 4.** Análisis multivariado de supervivencia de los tres sistemas de estadificación ganglionar en pacientes con cáncer gástrico operados

<b>Variables</b>	<b>Categorías</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p_valor</b>
<b>Modelo pN</b>				
<b>Cirugía realizada</b>	GT	1.2603	(0.998 - 1.59)	<b>0.049</b>
	QT	0.6885	(0.479 - 0.988)	<b>0.043</b>
<b>Tratamiento Adyuvante</b>	QTRT	1.0954	(0.833 - 1.439)	0.513
<b>pN</b>	pN1	3.5842	(2.334 - 5.501)	<b>&lt;0.001</b>
	pN2	3.3623	(2.174 - 5.199)	<b>&lt;0.001</b>
	pN3a	5.6227	(3.731 - 8.471)	<b>&lt;0.001</b>
	pN3b	10.7930	(7.032 - 16.563)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Modelo LNR</b>				
<b>Cirugía realizada</b>	GT	1.3747	(1.091 - 1.73)	<b>0.007</b>
	QT	0.7145	(0.5 - 1.02)	<b>0.048</b>
<b>Tratamiento adyuvante</b>	QTRT	1.1372	(0.869 - 1.487)	0.348
<b>LNR</b>	Lnr 1	3.1754	(2.163 - 4.66)	<b>&lt;0.001</b>
	Lnr 2	5.5267	(3.675 - 8.311)	<b>&lt;0.001</b>
	Lnr 3	9.5415	(6.303 - 14.443)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Modelo LODDS</b>				

<b>Cirugía realizada</b>	GT	1.4001	(1.112 - 1.762)	<b>0.004</b>
<b>Tratamiento adyuvante</b>	QT	0.6685	(0.466 – 0.958)	<b>0.028</b>
	QTRT	1.1138	0.851 – 1.457)	0.432
<b>LODDS</b>	Lodds2	3.4811	(2.368 - 5.117)	<b>&lt;0.001</b>
	Lodds3	5.9907	(3.958 - 9.066)	<b>&lt;0.001</b>
	Lodds4	8.9292	(5.653 - 14.103)	<b>&lt;0.001</b>
	Lodds5	11.8380	(7.379 - 18.989)	<b>&lt;0.001</b>

GT: gastrectomía total, QT: Quimioterapia, QTRT: Quimio radioterapia

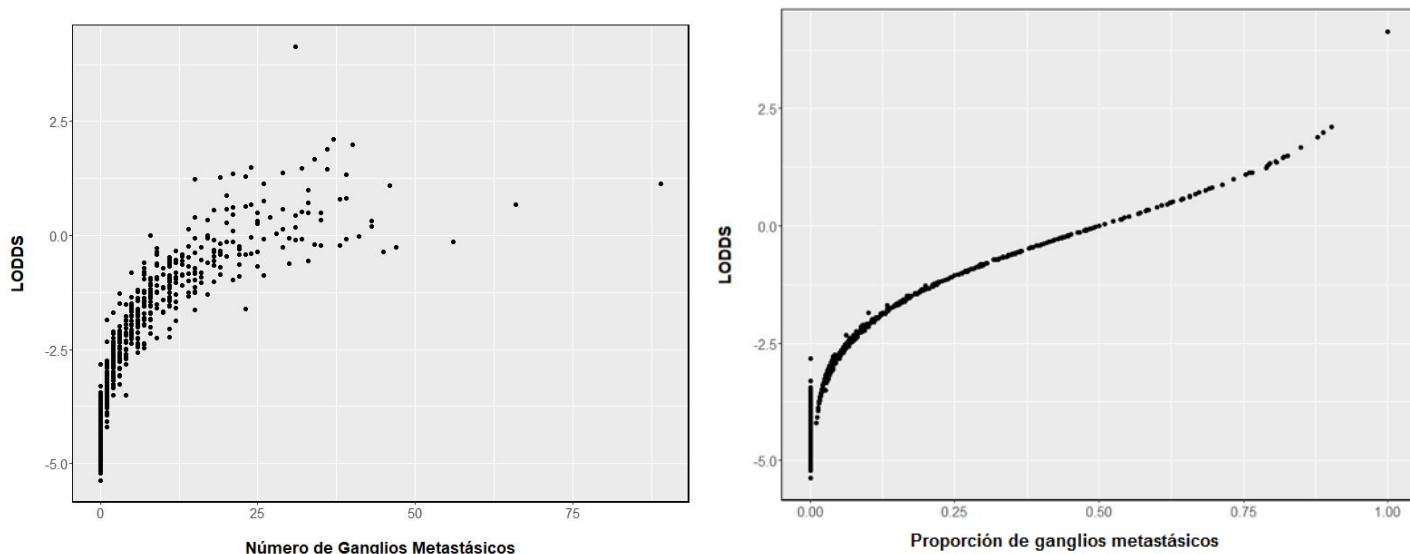
El análisis univariado demostró que los tres sistemas de estadificación ganglionar fueron factores pronósticos ( $p < 0.05$ ), y en el análisis multivariado de Cox ajustado para factores significativos del análisis univariado utilizado para evaluar la asociación de supervivencia en cada modelo de estadificación ganglionar, se concluyó que los tres modelos (pN, LNR y LODDS) fueron factores independientes estadísticamente significativos (pN3b: HR: 10.79, IC 95% (7.032-16.563), LNR3: HR: 9.54, IC 95% (6.303-14.443) y LODDS5: HR: 11.84, IC 95% (7.379-18.989;  $p < 0.001$ ). Otros factores de riesgo también demostrados fueron la gastrectomía total, siendo mayor en el modelo del sistema LODDS (HR 1.4, IC:95% (1.112-1.762),  $p < 0.05$ ). Por lo contrario, el tratamiento adyuvante con quimioterapia fue considerado como factor protector en los tres modelos con mayor efecto en el sistema LODDS (HR 0.67, IC:95% (0.466 – 0.958),  $p < 0.05$ ) (Tabla 3 y 4).

**Tabla 5.** Análisis comparativo del valor pronóstico de los tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico operados

<b>Sistema de estadiaje</b>	<b>Log-Likelihood</b>	<b>AIC</b>	<b>AUC</b>	<b>p-valor</b>	<b>Prueba Riesgos Proporcionales</b>
<b>pN</b>	-1811.368	3636.736	0.721	<b>&lt;0.001</b>	0.677
<b>LNR</b>	-1812.992	3637.983	0.723	<b>&lt;0.001</b>	0.647
<b>LODDS</b>	-1808.175	3630.350	<b>0.729</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.696

Para identificar el método de estadificación ganglionar con mayor habilidad discriminatoria en relación a la sobrevida en pacientes que tuvieron gastrectomía radical con linfadenectomía D2 por cáncer gástrico se realizó el análisis de log-likelihood, el AIC y curva de ROC. Los resultados mostraron la superioridad del sistema

LODDS, ya que, obtuvo el mayor valor de log-likelihood (-1808.175), el menor valor de AIC (3630.350) con mayor AUC (0.729) seguido del sistema pN y finalmente del LNR (Tabla 5).



**Figura 3.** Gráficos de dispersión entre LODDS y el pN y entre LODDS y el LNR

Además, se realizaron gráficos de dispersión entre los valores de LODDS con pN y con LNR demostrando correlación directa positiva más no lineal ya que a medida que aumentan los valores de pN y LNR, aumentan también los de LODDS. El aumento vertical representado en la gráfica por debajo del valor de 10 en pN y de 0.1 de LNR, sobretodo dentro del valor de 0 de ambos sistemas, representa heterogeneidad de valores frente a los otros dos sistemas (Figura 3).

**Tabla 6.** Análisis univariado de supervivencia de los sistemas de estadificación ganglionar según el número de ganglios resecados en cáncer gástrico operados.

Categorías	Hazard Ratio	IC (95%)	p_valor
<b>≤ 20 GL resecados</b>			
<b>pN</b>			
1	0.000	-	0.999
2	4.042	(0.726 - 22.476)	0.111
3a	5.056	(0.907 - 28.154)	0.064
<b>LNR</b>			

Lnr 1	0.000	-	0.997
Lnr 2	2.478	(0.451 - 13.611)	0.297
Lnr 3	37.203	(3.014 - 459.135)	<b>0.005</b>
<b>LODDS</b>			
Lodds2	250728924.497	-	0.999
Lodds3	842844325.601	-	0.999
Lodds4	546191849.741	-	0.999
<b>≤ 30 GL resecados</b>			
<b>pN</b>			
1	4.451	(1.808 - 10.955)	<b>0.001</b>
2	7.058	(2.773 - 17.959)	<b>&lt;0.001</b>
3a	8.354	(3.648 - 19.13)	<b>&lt;0.001</b>
3b	7.419	(2.68 - 20.531)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LNR</b>			
Lnr 1	4.261	(1.773 - 10.238)	<b>0.001</b>
Lnr 2	6.384	(2.788 - 14.615)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 3	9.475	(4.128 - 21.745)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LODDS</b>			
Lodds2	6.066	(2.329 - 15.798)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds3	10.473	(3.914 - 28.023)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds4	9.873	(3.177 - 30.68)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds5	15.109	(5.196 - 43.932)	<b>&lt;0.001</b>
<b>≤ 40 GL resecados</b>			
<b>pN</b>			
1	4.025	(2.268 - 7.144)	<b>&lt;0.001</b>
2	3.738	(2.094 - 6.67)	<b>&lt;0.001</b>
3a	5.614	(3.312 - 9.514)	<b>&lt;0.001</b>
3b	10.376	(5.666 - 18.998)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LNR</b>			
Lnr 1	3.369	(1.98 - 5.728)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 2	5.323	(3.125 - 9.067)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 3	8.265	(4.84 - 14.112)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LODDS</b>			
Lodds2	3.763	(2.155 - 6.567)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds3	6.583	(3.708 - 11.686)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds4	6.490	(3.336 - 12.621)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds5	12.442	(6.583 - 23.513)	<b>&lt;0.001</b>
<b>≤ 50 GL resecados</b>			
<b>pN</b>			
1	4.726	(2.799 - 7.977)	<b>&lt;0.001</b>
2	4.507	(2.69 - 7.548)	<b>&lt;0.001</b>
3a	7.143	(4.403 - 11.587)	<b>&lt;0.001</b>
3b	13.858	(8.303 - 23.127)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LNR</b>			
Lnr 1	4.257	(2.639 - 6.864)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 2	6.841	(4.202 - 11.135)	<b>&lt;0.001</b>
Lnr 3	11.531	(7.084 - 18.768)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LODDS</b>			
Lodds2	4.796	(2.88 - 7.986)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds3	8.277	(4.897 - 13.987)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds4	10.905	(6.12 - 19.426)	<b>&lt;0.001</b>
Lodds5	14.598	(8.182 - 26.044)	<b>&lt;0.001</b>
<b>≤ 60 GL resecados</b>			
<b>pN</b>			
1	4.559	(2.794 - 7.436)	<b>&lt;0.001</b>
2	4.504	(2.777 - 7.302)	<b>&lt;0.001</b>
3a	6.998	(4.45 - 11.004)	<b>&lt;0.001</b>
3b	13.657	(8.574 - 21.751)	<b>&lt;0.001</b>



<b>LNR</b>			
Lnr 1	4.246	(2.724 - 6.615)	<0.001
Lnr 2	7.087	(4.494 - 11.175)	<0.001
Lnr 3	11.966	(7.605 - 18.827)	<0.001
<b>LODDS</b>			
Lodds2	4.793	(2.994 - 7.672)	<0.001
Lodds3	8.321	(5.112 - 13.542)	<0.001
Lodds4	12.397	(7.291 - 21.077)	<0.001
Lodds5	13.737	(8.075 - 23.368)	<0.001

GL: ganglios linfáticos

La tabla 6 muestra el cociente de riesgo de los tres sistemas de estadificación ganglionar según los diferentes niveles de ganglios resecados divididos en 5 grupos; grupo 1 ( $\leq 20$  ganglios) con 23 casos, grupo 2 ( $\leq 30$  ganglios) con 130 casos, grupo 3 ( $\leq 40$  ganglios) con 313 casos, grupo 4 ( $\leq 50$  ganglios) con 452 casos y grupo 5 ( $\leq 60$  ganglios) con 549 casos. Se evidenció que los tres sistemas de estadificación ganglionar con menos de 20 ganglios resecados en los pacientes estudiados no repercuten estadísticamente en la sobrevida de pacientes a excepción del LNR3; sin embargo, a medida que aumenta el número de ganglios resecados por encima de 20, los tres sistemas de estadificación ganglionar fueron considerados como factores de riesgo ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 7.** Análisis comparativo del valor pronóstico de cada sistema de estadificación ganglionar según el número de ganglios resecados

Sistema de estadificación	Log-Likelihood	AIC	AUC	p-valor
<b><math>\leq 20</math> GL resecados</b>				
pN	-20.704	47.408	0.731	0.118
LNR	-18.230	42.461	0.759	<b>0.013</b>
LODDS	-17.396	40.792	<b>0.786</b>	<b>0.006</b>
<b><math>\leq 30</math> GL resecados</b>				
pN	-194.324	396.648	0.747	<0.001
LNR	-194.516	395.032	0.744	<0.001
LODDS	-191.819	391.638	<b>0.761</b>	<0.001
<b><math>\leq 40</math> GL resecados</b>				
pN	-673.643	1355.287	0.707	<0.001
LNR	-673.664	1353.327	0.714	<0.001
LODDS	-670.147	1348.294	<b>0.719</b>	<0.001
<b><math>\leq 50</math> GL resecados</b>				
pN	-1098.252	2204.504	0.723	<0.001
LNR	-1099.491	2204.981	0.726	<0.001
LODDS	-1097.269	2202.538	<b>0.729</b>	<0.001
<b><math>\leq 60</math> GL resecados</b>				
pN	-1377.191	2762.382	0.720	<0.001

LNR	-1378.208	2762.416	0.724	<0.001
LODDS	-1375.732	2759.463	<b>0.727</b>	<0.001

GL: ganglios linfáticos

Al realizar la comparación entre los tres sistemas de estadificación ganglionar se confirmó que el sistema LODDS obtuvo la mayor habilidad discriminadora en los cinco subgrupos analizados debido a que presentaron el mayor valor de log-likelihood, el menor AIC y el mayor AUC.

Por otro lado, el LNR obtuvo el segundo lugar en grupo 1 ( $\leq 20$  ganglios) y grupo 3 ( $\leq 40$  ganglios), y el pN en grupos 2 ( $\leq 30$  ganglios), 4 ( $\leq 50$  ganglios) y 5 ( $\leq 60$  ganglios); lo que podría inferir en que existe una tendencia a mejorar la capacidad discriminadora del pN a medida que aumenta el número de ganglios resecados por encima de 40, a diferencia del LNR la cual disminuye (Tabla 7).

**Tabla 8.** Análisis de supervivencia de pN y LNR según la reclasificación del sistema LODDS

Categorías	Número de pacientes	%	Número de muertes a 60 meses	p-valor
<b>pN</b>				
<b>N0</b>				<b>0.026</b>
Lodds1	212	95.50	25	
Lodds2	10	4.50	4	
<b>N1</b>				0.137
Lodds1	13	12.75	3	
Lodds2	89	87.25	42	
<b>N2</b>				<b>0.013</b>
Lodds2	96	83.48	37	
Lodds3	18	15.65	13	
Lodds5	1	0.87	0	
<b>N3a</b>				<b>0.020</b>
Lodds2	22	16.54	12	
Lodds3	83	62.41	52	
Lodds4	25	18.80	15	
Lodds5	3	2.26	3	
<b>N3b</b>				0.285
Lodds3	14	13.86	10	
Lodds4	40	39.60	35	
Lodds5	47	46.53	38	
<b>LNR</b>				
<b>Lnr0</b>				<b>0.013</b>
Lodds1	213	95.95	26	
Lodds2	9	4.05	4	
<b>Lnr1</b>				0.109
Lodds1	12	5.56	2	

Lodds2	204	94.44	90	
<b>Lnr2</b>				0.459
Lodds2	4	3.15	1	
Lodds3	115	90.55	75	
Lodds4	8	6.30	5	
<b>Lnr3</b>				0.535
Lodds4	57	52.78	45	
Lodds5	51	47.22	41	

La tabla 8 muestra el impacto de la sobrevida con el número de muertes en 60 meses de acuerdo a la nueva re categorización de los subgrupos de pN y LNR en el sistema LODDS. Se evidenció que dentro de pN0, pN2, pN3a y LNR0 existen sobrevidas diferentes estadísticamente significativas de acuerdo al LODDS ( $p < 0.05$ ), demostrando su habilidad discriminadora en esas categorías.

#### IV. DISCUSIÓN

El sistema de estadificación ganglionar pN de la séptima edición en cáncer gástrico fue validada y ratificada en la última y octava edición de la clasificación de la UICC (10) como la herramienta con mayor precisión y exactitud para predecir la sobrevida; sin embargo, se encuentra directamente influenciado por el número total de ganglios resecados en la pieza operatoria por ser un sistema de estadificación numérico. Una de las mayores debilidades del sistema pN es la variabilidad y dependencia del número de ganglios resecados y examinados en patología, ya que, por ejemplo, el escaso número de ganglios reportados en el resultado final repercute en el estadiaje clínico patológico del paciente y pierde precisión, produciendo un subestadiaje de la enfermedad (23).

Este fenómeno se conoce como el fenómeno de Will Rogers, el cual se ha reducido con la estandarización de la linfadenectomía D2 recomendada a nivel mundial, no solo por haber demostrado un mejor resultado en la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia, sino también, por el aumento en el número de ganglios resecados, llegando al menos a 15 para mejorar la precisión del sistema de estadificación ganglionar, siempre en favor a examinar un mayor número de ganglios (30,31).

Incluso, de acuerdo a los resultados de algunos estudios, los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos (pN+) en la pieza operatoria requieren de al menos 15 ganglios negativos para los que presentan pN2, y al menos 20 ganglios negativos para aquellos con pN3 para mejorar la precisión pronóstica y sobrevida (32). Además el pronóstico de los pacientes sin ganglios metastásicos (pN0) requieren de más de 25 ganglios linfáticos para mejorar la sobrevida global (33).

El número de ganglios resecados es un factor pronóstico como lo describió Hsu JT et al. demostrando una mejora en la sobrevida global (33); además a mayor número de ganglios resecados, mayor exactitud en el estadiaje ganglionar; sin embargo, muchos estudios recientes acerca de las linfadenectomías D2, aún reportan un alto porcentaje

de pacientes con menos de 15 ganglios linfáticos resecados que va desde 18% hasta el 60%. Es importante recalcar que incluso presentan promedios de hasta solo 12.4 ganglios resecados (22,24-25) en la pieza operatoria por lo que el sistema de LNR obtiene mayor habilidad discriminatoria en comparación con el pN (21,34).

Sun Z et al. demostró el valor pronóstico del sistema LODDS con la recategorización de los subgrupos de los sistemas de pN y LNR, con una diferencia significativa en la sobrevida de los mismos pacientes, independientemente del número de ganglios resecados (20). Sin embargo, solo el 62% de los pacientes presentaron más de 15 ganglios examinados con un promedio bajo de 21 ganglios linfáticos en la pieza operatoria, por lo que la superioridad del sistema LODDS en este estudio podría estar parcializado y/o sesgado debido al bajo promedio de ganglios resecados.

En nuestro estudio, la superioridad del sistema LODDS fue confirmada con el análisis multivariado de modelo múltiple y con el análisis comparativo con el valor más alto de log-likelihood y AUC, y el valor más bajo de AIC (Tabla. 4), como se muestra también por otros autores (27, 35). A diferencia de otros estudios que demostraron la superioridad de los sistemas alternativos de estadificación ganglionar justificando su utilidad en pacientes con promedio bajo de ganglios resecados, nuestro estudio demostró que el sistema LODDS también presenta mejor habilidad discriminatoria en pacientes con una mediana alta de ganglios resecados (42; rango 8-153), con un 99.1% de casos (667 de 673) con más de 15 ganglios linfáticos en pacientes con cáncer gástrico operados de gastrectomía radical con linfadenectomía D2.

Por otro lado, Jin Won L et al. (28) demostraron que el sistema LODDS, para estadificación ganglionar, es un sistema útil para cáncer gástrico al igual que los otros sistema de estadificación ganglionar mencionados previamente en pacientes que tuvieron más de 15 ganglios resecados luego de la linfadenectomía D2 (96.3% Vs. 99% de casos en nuestra serie); sin embargo, la diferencia radicó en la mayor incidencia de pacientes con cáncer gástrico temprano (pT1) con 48.1% en comparación con nuestra serie en Perú, donde solo reportamos 15% de los casos.

Además, el sistema LODDS demostró superioridad sobre el pN y LNR ya que mejoró la precisión en la estadificación ganglionar en pacientes operados de cáncer gástrico. Las curvas de AUC de los tres sistemas de estadificación ganglionar mostraron diferencias significativas en el análisis comparativo en nuestra serie.

Por otro lado, Liu H et al. describieron lo contrario en su estudio ya que concluyó una superioridad del sistema LNR con mayor valor predictivo que el sistema LODDS a pesar de incluir a los pacientes operados de gastrectomía radical con linfadenectomía con más de 15 ganglios resecaados (36); sin embargo, el promedio de ganglios resecaados fue de solo 23 lo que podría explicar la superioridad del sistema de LNR por el alto riesgo de migración de estadio, como también debido al menor número de pacientes incluidos en el estudio (372 Vs. 673) en comparación con nuestra serie; además utilizaron el análisis de regresión logístico con casos y controles para el análisis que también podría influir en el resultado.

Nuestra serie demostró que los tres sistemas de estadificación ganglionar (pN, el LNR y el LODDS) son buenos predictores pronósticos en los pacientes estudiados independientemente del número de ganglios linfáticos resecaados (Tabla. 5); y el sistema LODDS mostró mejor habilidad discriminatoria, incluso cuando se analizaron los grupos por separado según en número de ganglios analizados (Tabla. 6). Sun Z et al., mencionaron que el valor predictivo de LODDS disminuía a medida que aumentaba el número de ganglios negativos resecaados y aumentaba el total de ganglios examinados (20) pero ninguna de estas condiciones cambió la superioridad predictiva del sistema LODDS. El pN mostró superioridad sobre LNR cuando se analizaron más de 40 ganglios linfáticos resecaados y el pN mostró mejor habilidad discriminatoria que el LNR a mayor número de ganglios resecaados, pero sin sobrepasar el sistema LODDS. Lo mismo se demostró en el estudio de Shi Chen et al., quien concluyó que el sistema de estadificación ganglionar numérico mejoró y sobrepasó al LNR a mayor número de ganglios resecaados (<15 Vs. > 30), especialmente en los pacientes sin compromiso ganglionar (pN0) quienes mostraron mejor sobrevida global (24). No se demostró significancia estadística de ninguno de los sistemas empleados cuando se

analizó el grupo 1 (con al menos 20 ganglios) debido al escaso número de casos incluidos en el análisis (29 de 673) a pesar de que el HR aumentaba en cada estadificación ganglionar (pN1:0, pN2:4.0, pN3a:5; LNR1:0, LNR2:2.5, LNR3:37.2; LODDS2:250728924.5, LODDS3:842844325.601, LODDS4:546191849.7; IC 95%).

Otra ventaja del sistema LODDS sobre los otros dos sistemas de estadificación ganglionar es su habilidad discriminatoria en los casos sin enfermedad metastásica ganglionar (pN0 y LNR0) reportada. Como se trata de un método logarítmico se reducen los sesgos y se estratifican mejor como describió Sun Z et al., en su trabajo (20). En nuestro estudio se corroboró dicho hallazgo, ya que, se evidenciaron diferencias significativas en el análisis de supervivencia utilizando en método de Kaplan-Meier y el análisis de log rank en el grupo de pacientes sin enfermedad ganglionar cuando se reclasificaron con el sistema LODDS (Tabla 8). Es importante dicho hallazgo descrito ya que optimiza el valor pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico sin enfermedad ganglionar detectable (pN0) con una alta tasa de curabilidad, además del aumento progresivo en la incidencia de pacientes sin enfermedad metastásica ganglionar a nivel mundial. En nuestra serie en Perú son más del 30% de casos con pN0 (Tabla. 2); sin embargo, en países asiáticos como Japón y Corea del Sur, el porcentaje llega hasta un 60% de casos (24-25, 36); casi el doble de nuestros casos debido al aumento significativo del diagnóstico de cáncer gástrico temprano.

El sistema LODDS muestra superioridad sobre el pN y el LNR en este estudio comparativo de pacientes con cáncer gástrico con cirugía radical y linfadenectomía D2 no solo debido a la reducción del fenómeno de migración de estadio clínico patológico por linfadenectomías limitadas; sino también, porque muestra habilidad discriminatoria importante en el subgrupo de pacientes sin enfermedad ganglionar metastásica. La ventaja de dicho sistema de estadificación ganglionar demostrada en nuestro estudio podría ser atribuida a la fórmula utilizada para los puntos de corte del sistema LODDS ya que utiliza datos de nuestra propia muestra estudiada.

Este estudio presenta otras limitaciones que deben de ser consideradas ya que fue un estudio no randomizado, retrospectivo y de un centro único; además existe una deficiencia en falta de registro de recurrencia de enfermedad de los pacientes con cáncer gástrico operados que fueron perdidos de vista durante el seguimiento (muchas censuras) por lo que no fue posible deducir ni calcular su valor pronóstico para pronosticar sobrevida libre de recurrencia.



## CONCLUSIÓN

Los sistemas de estadificación ganglionar pN, el LNR y el LODDS son buenos predictores de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzados operados de gastrectomía radical con linfadenectomías D2.

El sistema LODDS presenta la mejor habilidad discriminativa para la estadificación ganglionar en pacientes operados de gastrectomía radical con linfadenectomía D2 con más de 15 ganglios resecados y en pacientes con una mediana alta de ganglios examinados en comparación con pN y LNR.

El sistema LODDS re categorizó a los pacientes de los mismos grupos de pN y LNR con diferente supervivencia lo cual demuestra el beneficio del modelo aplicado, sobre todo en los casos sin compromiso ganglionar.

A medida que aumenta el numero de ganglios resecados, mejora la habilidad pronóstica del sistema pN.

## **RECOMENDACIÓN**

El sistema LODDS podría ser utilizado como un mejor sistema de estadificación ganglionar con mejor poder discriminatorio en los pacientes sin metástasis ganglionar (pN0); sin embargo, su aplicación clínica es aún discutible por la complejidad del cálculo en el ámbito clínico, además se requiere de análisis de sobrevida libre de recurrencia para determinar su valor predictivo de recurrencia. Además, es conveniente realizar más estudios prospectivos y comparativos entre los sistemas de estadificación ganglionar a nivel mundial.

## FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cancer Today. [Online]; 2018 [cited 2018]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012. [Online]. Lima; 2016 [cited 2018]. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/2016/Registr%20de%20Cáncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registr%20de%20Cáncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20%202012_02092016.pdf).
3. Barry W, Feig C, Ching D, Abad J, Abdalla EK, Amos DA, et al. The MD Anderson Oncology Surgical Handbook. 5th ed. Barry W. Feig MDCM, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Vincent T. DeVita, Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, Robert A. Weinberg, Ronald A. DePinho.. Cancer Principles & Practice of Oncology. ninth ed. Vincent T. DeVita J, TSL SAR, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 version 4. Gastric Cancer. 2017; 20(1):19.
6. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. British Journal of Surgery. 1995; 82:346-351.
7. Kodera Y. The current state of stomach cancer surgery in the world. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2016: 1-10.
8. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde C. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010 May; 11(5):439-49.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline gastric cancer. [Online].; 2018 [cited 2018 12. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).

10. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. Eight ed. Mahul B. Amin MF, editor. Chicago: Springer; 2016.
11. Jun Lu, Chang-ming Huang, Chao-hui Zheng, Ping Li, Jian-wei Xie, Jia-bin Wang. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions. *Surgical Oncology*. 2013 May; 22:167-171.
12. Jiang N, Deng JY, Ding XW, Liu Y, Liang H. Tumor volume as a prognostic factor was superior to the seventh edition of the pT classification in resectable gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014 December; 41:315-322.
13. Siewert J, Bittcher K, Stein H. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric cancer Study. *Ann Surg*. 1998;(228):449-461.
14. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet*. 2003;(362):305-315.
15. Dicken B, Bigam D, Cass C, Mackey J, Jo A. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;(241):27-39.
16. Ichikawa D, Kurioka H, Ueshima Y, Shirono K, Kan K, Shioaki Y, et al. Prognostic value of lymph node staging in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003 Jan-Feb; 50(49):301-4.
17. Kodera Y. The current state of stomach cancer surgery in the world. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016 Nov 1;46(11):1062-1071.
18. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fuchida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;(9):775-784.
19. Wang J, Hassett J, Dayton M. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:1790-1796.
20. Sun Z, Xu Y, Li D, Wang Z, Zhu G, Huang B, 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 Jun;(1):2751-80.
21. Kong S, Lee H, Ahn H, Kim J, Kim W, Lee K. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Ann Surg*. 2012 Jan; 255(1):50-8.

22. Zhang BY, Yuan J, Cui ZS, Li ZW, Li Xh, Lu Yy. Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer. *The American Journal of Surgery*. 2014 April; 207(4):555-565.
23. Kutlu O, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surgical Oncology*. 2015 Jun;24(2):84-8.
24. Chen S, Zhao B, Li Y, Feng X, Sun X, Li W. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: Results of study of 1101 patients. *Plos One*. 2012; 7(11):e49424.
25. Zhao LY, Li CC, Jia LY, Chen XL, Zhang WH, Chen XL, et al. Superiority of lymph node ratio-based staging system for prognostic prediction in 2575 patients with gastric cancer: validation analysis in a large single center. *Oncotarget*. 2016; 7(32):69-81.
26. Guevara Jabiles A, Ruiz Figueroa E, Berrospi Espinoza F, Chavez Passiuri I, Chavez Pasiuri I, Young Tabusso F, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients who underwent radical gastrectomy. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018 Dic; 38(3):253-60.
27. Chen Jh, Cai Sr, Wu H, Chen Sl, Xu Jb, Zhai Et, et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy. *Tumor Biology*. 2016; 37:11105-11113.
28. Lee J, Ali B, Park C, Song K. Different lymph node staging systems in patients with gastric cancer from Korean. *Medicine*. 2016; 95(25):e3860.
29. Robert L. Camp, Marisa Dolled-Filhart, David L. Rimm. X-Tile: New Bio-informatics Tool for Biomarker Assessment and Outcome-Based Cut-Point Optimization. *Clin Cancer Res* 2004;10:7252-7259.
30. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, de Manzoni G, di Leo A, Marrelli D, Roviello F. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: Validation in a large, multicenter series. *EJSO* 2008; 34:159-165
31. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, Popiela T, G. Polish Gastric Cancer study. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 910-8

32. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
33. Hsu J-T, Lin C-J, Sung C-M, et al. Prognostic significance of the number of examined lymph nodes in node-negative gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(11):1287–1293.
34. Deng J, Zhang R, Wu L, Zhang L, Wang X, Liu Y, et al. Superiority of the ratio between negative and positive lymph nodes for predicting the prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1258–66
35. Wang X, Appleby D-H, Zhang X, et al. Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2013;100:505–14.
36. 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. *IntJSurg* 2013;11(5):419-24.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Valor pronóstico de tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2008 - 2013	¿Cuál de los tres sistemas de estadificación ganglionar presenta mayor valor pronóstico en los pacientes operados de cirugía radical con linfadenectomía D2 por cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo del 2008 al 2013?	<p><b>Objetivo general</b> Comparar cuál de los tres sistemas de estadificación ganglionar presenta mayor valor pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico operados de cirugía radical con linfadenectomía D2 en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo del 2008 al 2013.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Comparar el cociente de probabilidad positiva o log likelihood entre los tres sistemas de estadificación ganglionar.</p> <p>Determinar si el número de ganglios resecados modifica el valor pronóstico de los tres sistemas de estadificación ganglionar.</p>	El sistema LODDS es el sistema de estadificación ganglionar con mejor valor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico operados de gastrectomía radical con linfadenectomía D2.	El tipo de estudio no experimental, de tipo observacional, transversal retrospectivo descriptivo y comparativo	<p><b>Procesamiento de estudio</b> Pacientes con cáncer gástrico que tuvieron cirugía resectiva radical con linfadenectomía D2 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica entre el 2008 – 2013, Lima – Perú.</p> <p><b>Procesamiento de datos</b> El análisis de los datos en el programa R (R - 3.4.1). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <a href="https://www.R-project.org/">https://www.R-project.org/</a>.</p>	Un registro de datos en una ficha de recolección a través de la revisión sistémica de historias clínicas e información de fecha de muerte en el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC)

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Valor pronóstico de tres sistemas de estadificación ganglionar en cáncer gástrico Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2008 - 2013

##### FILIACION

HC  Sexo Masculino  Femenino  Edad  años

Fecha del Diagnóstico de Cáncer Gástrico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

##### TRATAMIENTO Y PATOLOGÍA

Fecha de la cirugía : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tipo de cirugía realizada:

Gastrectomía subtotal  Gastrectomía total

Tipo de Linfadenectomía: D1  D2  D3

Ubicación: UEG  Fondo  Cuerpo  Antro   
Curvatura mayor  Curvatura menor  Cara Ant.  Cara Post.

Tipo de Cáncer Gástrico: Intestin  Difu

Cáncer Gástrico: Temprano  Avanzado   
Temprano --- Clasificación Japonesa: I  IIa  IIb  IIc  III

Avanzado ---- Bormann: 1  2  3  4  5

Grado Histológico: G1  G2  G3  G4

Tamaño Tumoral: \_\_\_ cm x \_\_\_ cm x \_\_\_ cm

Invasión: pT1a  pT1b  pT2  pT3  pT4a  pT4b

Invasión Linfática: Sí  No

Invasión Vascular: Sí  No

Ganglios comprometidos / extraídos: \_\_\_\_\_

pN0  pN1  pN2  pN3a  pN3b



