



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Índice nutricional como factor predictivo de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

T E S I S

Que para obtener el título de:

Subespecialista en oncología médica

PRESENTA:

Fernando Javier Villalobos Peña

DIRECTOR DE TESIS:

Dra Marytere Herrera Martínez

Ciudad de México, 15 de Agosto, 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de contenido

Antecedentes	4
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Hipótesis de trabajo	12
Objetivos	13
Diseño del estudio	14
Material y métodos	15
Ámbito de aplicación	16
Universo y muestra	17
Método de selección de pacientes	18
Variables de estudio	19
Instrumento	26
Análisis estadístico	26
Resultados:	31
Discusión	48
Conclusiones:	52
Bibliografía	53

Antecedentes

El cáncer gástrico sigue siendo un problema importante de salud, siendo la quinta causa de cáncer a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer, con una incidencia estimada de 951,600 y 723,600 muertes reportadas en 2012¹.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que se encuentran con etapas localizadas o localmente avanzadas son tratados generalmente, con cirugía más quimioterapia. A pesar de mejorar la supervivencia en años recientes, debido al desarrollo de mejores técnicas endoscópicas, de imagen, técnicas quirúrgicas, esquemas de quimioterapia y, en general del tratamiento multidisciplinario, los resultados clínicos no son promisorios, ya que el pronóstico de los pacientes con esta patología se considera heterogéneo, debido a que los resultados no son influenciados solamente por las características oncológicas del tumor. Por ésta razón, se han reportado diversos factores pronósticos en cáncer gástrico, como: estado funcional del paciente, carga tumoral, nivel de Ca-19-9, pérdida de peso durante la quimioterapia, todas las cuales se han correlacionado directamente con pobre pronóstico². Actualmente también se ha encontrado que otras condiciones del paciente, como lo son: estado nutricional e inmunológico^{3/4}, pueden influir en el pronóstico de ésta patología.

Por otro lado, las tasas de complicaciones peri-operatorias, van del 10 al 46%, siendo éstas más frecuentes en pacientes con un estado nutricional comprometido, afectando también, la supervivencia a largo plazo⁵.

A partir de lo previo, muchos estudios han investigado la asociación entre el estado nutricional prequirúrgico, la inflamación relacionada al cáncer y los

desenlaces, sin embargo, hay pocos datos en pacientes con enfermedad localmente avanzada que son llevados a cirugía laparoscópica con intento de llevar a gastrectomía curativo para cáncer gástrico.

La respuesta inflamatoria tumoral ha mostrado un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer, y las células inflamatorias son consideradas como componentes esenciales del microambiente tumoral⁶. El cáncer gástrico puede inducir un estado de inflamación en el huésped, revelando una relación muy estrecha entre inflamación y cambios hematopoyéticos⁷.

Debido a lo anterior se han desarrollado múltiples marcadores que traduzcan la respuesta inflamatoria; uno de los más conocido y comúnmente utilizado es la relación neutrófilos- linfocitos (NLR)⁸ como factor pronóstico, ya que se considera como marcador indirecto para determinar la respuesta inmune, como lo detallaremos más adelante. Ésta relación ha sido estudiada en diversos tumores como lo son: cáncer renal, cáncer de mama y neoplasias del tracto gastrointestinal⁹. Se ha considerado que los bajos niveles de NLR pueden predecir una pobre supervivencia, así como factores de mal pronóstico en las características clínico-patológicas en la población con cáncer gástrico¹⁰.

La NLR se utiliza como marcador pro-inflamatorio del microambiente tumoral, aunque el mecanismo exacto por el cual este proceso conlleva a pobre pronóstico persiste incierto. Se conoce que el micro-ambiente tumoral puede atraer, adiestrar y controlar leucocitos invasores para promover la neo-angiogénesis, e incrementar la viabilidad celular, motilidad e invasión. Los neutrófilos pueden actuar como promotor tumoral, a través de la producción de leucocitos por la producción de factor de crecimiento beta, interleucina 10 e inducción de la regulación de vías de células T que inhiben la respuesta normal citotóxica. Los neutrófilos circulantes también de forma directa secretan factores pro-oncogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de hepatocitos e interleucinas. En este escenario el valor de NLR refleja una respuesta inmune alterada contra el cáncer, permitiendo continuar el crecimiento tumoral relativamente sin restricción¹¹.

Ciertamente lo contrario se ha reportado ampliamente que la presencia de infiltrado tumoral de linfocitos esta correlacionado con una respuesta citotóxica mejorada con mejor pronóstico en muchos tipos de cancer¹².

Algunos trabajos realizado en población mexicana en el Instituto Nacional de Carcerología han descrito que un NLR > 2.5 es un factor pronóstico significativo para supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer gástrico metastásico, reportando también que un valor elevado previo a recibir tratamiento podría predecir la respuesta al mismo¹⁰.

Otro índice con utilidad clínica es el índice plaquetas – linfocitos, (PLR) se ha analizado en predecir complicaciones posoperatorias después de la gastrectomía, en un estudio japonés con 322 pacientes, con cáncer gástrico previamente no tratado T2-4 que se llevaron a D2, el índice plaquetas linfocitos, (PLR, linfocitos totales / plaquetas x 100, exhibieron un área bajo la curva de 0.639, para predecir complicaciones posquirúrgicas, con una sensibilidad de 70% y especificidad de 56%, por lo tanto el PLR es un sencillo y útil predictor de complicaciones después de la gastrectomía curativa en pacientes con cáncer gástrico T2-4. ¹³ Sin embargo, otros estudios comparando el papel predictivo de PLR, del NLR y del PNI, han observado que aunque cada uno de los índices predicen SG en cáncer gástrico en análisis univariados, solo el PNI tuvo significancia pronóstica independiente en el análisis multivariado. ¹⁴

Como el NLR, los niveles de albúmina, el conteo de linfocitos, trombocitosis, el PNI también está correlacionado con el pronóstico y la supervivencia en muchos cánceres sólidos. ⁸.

A diferencia de otros el PNI se puede calcular fácilmente usando la siguiente ecuación, $[(10 \times \text{albúmina sérica (g/dL)}) + (0.005 \times \text{linfocitos totales})]$. La fórmula es simple y es fácil de implementado a través del siguiente sistema de puntuación: buena nutrición, > 50; leve malnutrición, 45-50; moderada malnutrición, 40-45; y malnutrición severa < 40. El PNI originalmente propuesto para evaluar el estado

inmunonutricional y riesgo quirúrgico en pacientes llevados a cirugía gastro-intestinal, predice riesgo posoperatorio, y actualmente se conoce como un factor pronóstico independiente de supervivencia global de varias neoplasias incluyendo cáncer gástrico, pero no está asociado a recurrencia en cáncer gástrico⁵.

Se cuenta con estudios retrospectivos que han encontrado que el PNI, NLR, y el PLR se asociaron con la supervivencia global de cáncer gástrico en análisis univariable, pero solo el PNI fue factor pronóstico independiente en el análisis multivariable junto con la resecabilidad, complicación postoperatoria, metástasis a distancia, etapa patológica, niveles de CEA. En adición un análisis de subgrupo mostró que un bajo PNI predice significativamente una supervivencia global corta en pacientes en etapa clínica II o III, tumor T3 o T4, o metástasis ganglionares⁴.

Un estudio retrospectivo oriental demostró que el PNI puede predecir resultados a largo plazo en cáncer gástrico independientemente de la clasificación TNM y marcadores tumorales, siendo un predictor independiente para la supervivencia global (HR 2.19, 95% CI 1.48- 3.24; $P < 0.001$)¹⁵. También un metaanálisis de 14 estudios, que evaluó el significado del PNI en diferentes neoplasias, encontró que un PNI bajo se asoció con una SG pobre (OR 1.8, 95% CI 1.59- 2.04), complicaciones posquirúrgicas (OR 2.45, 95% CI 1.31-4.58), pero no con supervivencia cáncer específica (HR 1.81, 95% CI 0.94- 3.49).

El PNI también se asoció a profundidad de invasión (OR 5.07, 95% CI 2.34- 10.96) y metástasis linfáticas (OR 3.7, 95% CI 2.32- 5.92) en cáncer gástrico; para los carcinomas digestivos, el cáncer gástrico y esofágico fueron los dos principales que mostraron asociación con PNI. Esto se puede explicar por el hecho de que el factor nutricional es muy importante para los carcinomas gastrointestinales superiores, ya que están directamente relacionados con el daño al proceso nutricional.¹⁶

En un metaanálisis de estudios retrospectivos asiáticos con cáncer gástrico, los resultados indicaron que un PNI bajo se asoció con características avanzadas, como edad mayor, mayor profundidad de invasión, metastasis ganglionares, TNM avanzado, sin embargo si un PNI bajo es una causa o una consecuencia de la progresión tumoral permanece incierto. Además este metaanálisis no pudo comprobar que un PNI bajo sea un predictor de baja supervivencia global en pacientes con etapa clínica IV.¹⁷ El mecanismo por el que un PNI bajo impacta en la supervivencia no está claro del todo. La albúmina sérica se requiere para un número de funciones fisiológicas claves, incluyendo mantener la osmolaridad sérica, reparación tisular, transporte de componentes extrínsecos e intrínsecos como drogas y nutrientes. De este modo la hipoalbuminemia puede resultar en complicaciones posoperatorias, incluyendo edema de anastomosis y fístula, retraso en la reparación tisular, disminución de la eficacia terapéutica de las drogas y nutrientes, y más importante la activación de la respuesta inflamatoria sistémica e influir en la inmunidad del huésped. Por consiguiente niveles bajos de albúmina podrían promover crecimiento tumoral e invasión, infecciones, que empeoran el pronóstico. Estudios prospectivos han fallado en encontrar algún beneficio de la suplementación con albúmina y su uso preoperatorio permanece en controversia.¹⁸ Por otra parte se han postulado varios mecanismos tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica, la pérdida de la expresión de MHC clase 1 requerido para transportar antígenos hacia la superficie tumoral para reconocimiento de células T, los tumores pueden incrementar la expresión de moléculas como PD-1 y el ligando PD1 (PD-L1) que promueve el agotamiento de células T, otro importante es promover un microambiente con tolerancia inmune por manipulación de citocinas, incremento en secreción de IL-6, IL-10 Y TGF – beta, consumo de IL-2, que favorecen la infiltración de células T reguladoras, las células supresoras mieloides (MDSCs) y otras células que inhiben la función de la célula citotóxica. Estas células pueden suprimir la proliferación de los linfocitos CD4 + y CD8 + encargados de reconocer antígenos tumorales.¹⁹

Además la interleucina 6 estimula los hepatocitos a expresión de proteínas de fase aguda, incluyendo PCR y disminuye los niveles de albúmina, la IL- 6 puede activar además el STAT (signal transducer and activator of transcription), vía de señalización la cual induce progresión tumoral. ^{20,2}

Actualmente la inflamación del tumor solo se puede evaluar microscópicamente por biopsia. No obstante como muchas citocinas y otras células inflamatorias se conoce migrarán de la sangre hacia los tejidos locales vía circulación sistémica, los marcadores sistémicos podrían ser utilizados para predecir un pronóstico asociado con la respuesta inmune en el microambiente tumoral. Los índices NLR y PNI, marcadores de inflamación sistémica, se asocian con cambios en la densidad de las células inmunes del microambiente tumoral, principalmente de las CD4, la densidad de estas células esta disminuida en pacientes con NLR alto y PNI bajo, que tienen un peor pronóstico, este hallazgo puede ser atribuido a la función de CD4, que reconocen antígenos tumorales y activan células T CD8+, generándo efectos citotóxicos en las células tumorales. Los marcadores tumorales de inflamación también se correlacionan con hallazgos clínico-patológicos como invasión linfática, invasión vascular, e invasión perineural. Estos resultados podrian explicar el pobre pronóstico asociado en pacientes con inflamación sistémica. Mal pronóstico se observo en pacientes con alto NLR, y bajo PNI. En particular el NLR y el PNI se encontró ser un marcador de pronóstico independiente incluso en análisis multivariado para supervivencia global. Además un alto NLR y un bajo PNI están asociados con una etapa avanzada de cancer²¹.

En nuestro estudio, se examina la utilidad del PNI como un predictor de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, que fueron tratados con de acuerdo a criterio médico y quirúrgico con la intencion de llevar a gastrectomía curativa.

Planteamiento del problema

Teniendo en cuenta lo anterior, el propósito del siguiente estudio retrospectivo es evaluar el PNI como predictor de supervivencia en cáncer gástrico, localmente avanzado y metastásico, estos últimos detectados al momento de cirugía diagnóstica.

Justificación

El cáncer gástrico es un problema de salud de relevancia, la etapa localmente avanzada, generalmente se maneja de forma multidisciplinaria, pese al desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas y tratamiento médico, los desenlaces clínicos no son tan alentadores, con un pronóstico diversificado, considerándose que los resultados influenciados no solamente por propiedades del tumor, sino también por la condición del paciente de forma integral, especialmente por el estado nutricional e inmunológico, las que, además pueden repercutir en la tasa de complicaciones peri-operatorias, afectando la supervivencia a corto y largo plazo.

Se conocen distintos factores pronósticos en Ca Gástrico, como estado funcional, carga tumoral, índices nutricionales, etc, todos lo que se han correlacionado con un pobre pronóstico, hay pocos datos en nuestra población, con enfermedad localmente avanzada, que son llevados a tratamiento multidisciplinario con intento de llevar a cirugía curativa.

En este estudio queremos determinar si existen diferencias entre los pacientes de acuerdo al estado nutricional, de acuerdo a los índices nutricionales en pacientes con cáncer gástrico en la población del Instituto Nacional de Cancerología.

Hipótesis de trabajo

Hipótesis nula

El índice nutricional pronóstico como factor predictivo no tiene ninguna implicación de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico.

Hipótesis alterna

El índice nutricional pronóstico como factor predictivo si tiene ninguna implicación de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico.

Objetivos

Objetivo Primario:

Examinar la utilidad del índice nutricional como factor para predecir la supervivencia cáncer específica, en pacientes con cáncer gástrico.

Objetivos Específicos

Evaluar el estado nutricional al inicio del tratamiento multidisciplinario.

Evaluar la supervivencia global entre los grupos de acuerdo a tamaño tumoral o profundidad de invasión.

Evaluar la supervivencia global entre los grupos de acuerdo a la etapa clínica patológica.

Evaluar la supervivencia global entre los grupos de acuerdo al tratamiento posoperatorio recibido.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal, y retrospectivo, en el servicio de Oncología Médica, departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología, resecables e irresecables, que se trataron con la intención de llevar a gastrectomía curativa con R0, así como pacientes con enfermedad metastásica, con reporte histopatológico confirmado de adenocarcinoma gástrico, que acudieron a la consulta externa del servicio durante el periodo de 2010 a 2018.

Material y métodos

Se realizó y analizó una base de datos de 251 pacientes, con cáncer gástrico, enfermedad localmente avanzada y metastásicos (detectados al realizar cirugía etapificadora), a los pacientes sin enfermedad metastásica se les otorgo tratamiento manejo multidisciplinario, con quimioterapia +/- RT para posteriormente llevar a cirugía R0, la cirugía R0 se definió como resección completa sin márgenes microscópicos involucrados.

Las características clínicas, datos de laboratorio, tratamiento recibido, y datos de patología fueron obtenidos del expediente clínico.

Este estudio está autorizado por el comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología.

Ámbito de aplicación

Se aplicaron fórmulas validadas de forma metodológica en el Instituto Nacional de Cancerología, en la consulta externa de Oncología Médica.

Universo y muestra

Universo: Consiste en pacientes con cáncer gástrico con enfermedad localmente avanzados y metastásicos

Muestra: Se trata de una muestra probabilística estratificada, ya que todos los elementos de la población tienen la misma posibilidad de ser escogidos, para el muestreo y el análisis, además que se considerarán segmentos o grupos de la población.

Método de selección de pacientes

Criterios de inclusión de expedientes

- Edad \geq 18 años
- Diagnóstico de Cáncer Gástrico EC IB – IV confirmado histológicamente (adenocarcinoma)
- Pacientes tratadas sin tratamiento oncológico previo.
- Pacientes que tengan datos completos en su expediente clínico físico o electrónico
- Pacientes que tengan enfermedad medible por TAC/RM o por laparoscopia.

Criterios de exclusión de expedientes

- Pacientes con presencia de un segundo tumor
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia

Criterios de eliminación

- Pacientes que perdieron seguimiento en la consulta externa
- Pacientes con expedientes incompletos

Variables de estudio

Variables dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Índice nutricional pronóstico	Medida utilizada para valorar el estado nutricional	(10 x albúmina sérica, g/dl) + (0.05 x cuenta total de linfocitos)	Continua	Malnutrición >50 No 45-50 Leve 40-45 Moderada <40 Severa
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Continua	Meses
Supervivencia Libre de Recurrencia	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento de la	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la	Continua	Meses

	paciente y el diagnóstico de recurrencia de la enfermedad	paciente y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad		
Respuesta	<p>Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco considerando:</p> <p>Respuesta Completa: Desaparición de todas las lesiones diana</p> <p>Respuesta Parcial: Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma</p> <p>Progresión de la Enfermedad: Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base</p> <p>Enfermedad Estable: Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>Se evaluara la respuesta con TAC y/o RM a través del reporte por escrito del radio-oncólogo – investigador asociado.</p>	Nominal	<p>1 RC</p> <p>2 RP</p> <p>3 PE</p> <p>4 EE</p>

Evento Adverso	Cualquier suceso adverso de tipo médico en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y de origen no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente al uso de un producto medicinal (en investigación), este o no relacionada con este.	Se registra en la nota clínica de cada una de las pacientes los Eventos Adversos que se presentan los cuales se clasificarán de acuerdo a CTCAE V4.03	Nominal	1 Grado 1 2 Grado 2 3 Grado 3 4 Grado 4 5 Grado 5
Laparoscopia diagnóstica inicial	Exploración de la cavidad abdominal a través ópticas introducidas por orificios en el abdomen para observación de los órganos abdominales, puede ser diagnóstica o terapéutica.	Se evalúa la cavidad abdominal con el fin de descartar enfermedad metastásica.	Nominal Dicotómica	1- Si 2- No
Neoadyuvancia	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que	Se administra neoadyuvancia en enfermedad localmente	Nominal	1- Si 2- No

	generalmente consiste en cirugía.	avanzada irresecable		
Tipo de cirugía	Cirugía para extirpar total o parcialmente el estómago	Se realizó cirugía con intención curativa, y solamente laparotomía en caso de enfermedad irresecable	Nominal	Gastrectomía total Gastrectomía subtotal LAPE
Adyuvancia	Tratamiento que se administra después de control local	Se administra adyuvancia en enfermedad localmente avanzada	Nominal	1- Si 2- No

Variables independientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Estadio Clínico	Clasificación Clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se obtendrá del expediente clínico, al diagnóstico de acuerdo a la clasificación AJCC7	Ordinal	1 Enfermedad localmente avanzada 2 Metastásica
		Se obtendrá del expediente		

Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células.	clínico de la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico.	Nominal	1 Carcinoma epidermoide 2 Adenocarcinoma
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio del tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Continua	Números enteros en años
ECOG	La escala de ECOG valora el estado funcional referente al estado de salud general y las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo	Se tomará de la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento.	Ordinal	1 0 2 1 3 2 4 3 5 4 6 5
Sitio de metástasis	Lugar donde se encuentran metástasis al realizar la laparoscopia	Se realizará laparoscopia y en caso de metástasis se	Nominal polidicotómica	Epiplón Ganglionar Hepática Ovario

		describirá el sitio		Múltiples
Hipertensión Arterial Sistémica	Es la elevación de resistencia arterial cuando la presión arterial sistólica es > 140 mmHg (HA sistólica) y/o cuando la presión diastólica es > 90 mmHg (HA diastólica)	Se tomará de la ficha de registró de QT la HTA antes de iniciar la QT	Nominal	1 Si 2 No
Diabetes Mellitus	La Diabetes Mellitus es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico	Se tomará del expediente clínico de la Química Sanguínea el Nivel de Glucosa	Nominal	1 Sí 2 No

Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Se tomará del expediente clínico	Continua	Metros
Superficie Corporal	Es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano.	Se tomará del expediente clínico, mediante la fórmula de Haycock	Continua	
Índice de masa corporal	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²).	Se tomará del expediente clínico, calculado por la fórmula peso(kg) / estatura (m ²)	Continua	
Karnosky	Forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. También se llama KPS.	Se tomará del expediente clínico.	Ordinal	0- 100.

Instrumento

Se aplicó una fórmula autorizada para establecer el índice nutricional que se tomara en consideración en todo el curso del tratamiento.

En cuanto a la fórmula utilizada, al contrario de otras evaluaciones, la PNI (prognostic nutritional index) puede calcularse fácilmente usando la siguiente ecuación.

$(10 \times \text{albúmina sérica, g/dl}) + (0.05 \times \text{cuenta total de linfocitos})$

Este índice se evalúo antes del tratamiento, repitiéndose a lo largo del manejo. El valor predictivo del PNI es ampliamente aceptado en varios tumores sólidos, incluyendo esófago, colorrectal, hígado y páncreas.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas de la población utilizando las siguientes pruebas, para evaluar las diferencias entre los grupos se utilizó T – student, para las comparaciones entre las variables continuas con distribución no normal (o de libre distribución) se utilizó U Mann Whitney, para las diferencias entre las variables categóricas se utilizó χ^2 (prueba exacta de Fisher). Para analizar las características de tratamiento, se utilizó con χ^2 .

Para el análisis de supervivencia cáncer específica se calculó utilizando el método de Kaplan – Meier. La supervivencia cáncer específica se definió como el periodo de tiempo entre la fecha de cirugía inicial y la fecha de muerte por cualquier causa, muerte específica por cáncer.

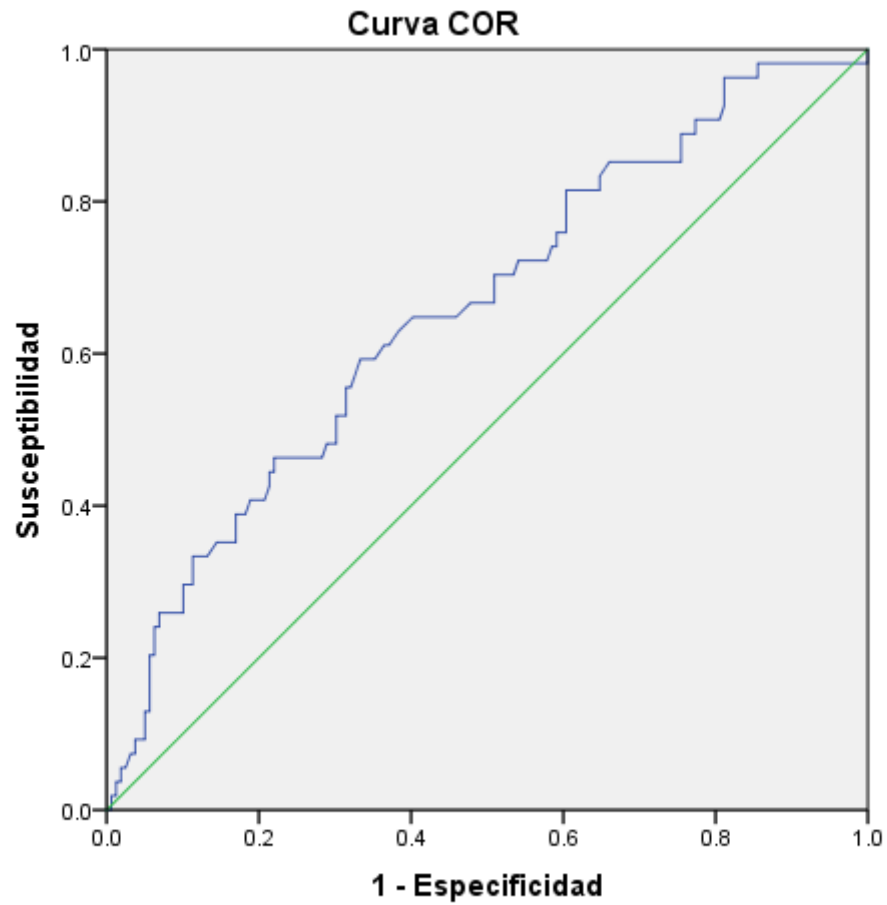
El análisis univariable se realizó para identificar factores asociados con la supervivencia cáncer específica. Las variables con $p < 0.05$ en el análisis univariable fueron revisadas en el análisis multivariable para determinar los factores pronósticos independientes, mediante la regresión de Cox.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS para Windows. Se consideró $P < 0.05$, como estadísticamente significativa.

Se utilizaron las curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba, la curva ROC poblacional representa 1 - especificidad frente a la sensibilidad para cada posible valor umbral o punto de corte en la escala de resultados de la prueba en estudio. Es decir, $y = f(x)$, donde: $ROC(c) = y = S(c)$, $x = 1 - E(c)$. La curva ROC es una herramienta estadística utilizada en el análisis para clasificar la capacidad de una prueba diagnóstica dicotómica. Esta capacidad discriminante está sujeta al valor umbral elegido de entre todos los posibles resultados de la variable de decisión, es decir, la variable por cuyo resultado se clasifica a cada individuo en un grupo u otro. La curva es el gráfico resultante de representar, para cada valor umbral, las medidas de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica. Por un lado, la sensibilidad cuantifica la proporción de individuos que presenta el evento de interés y que son clasificados

por la prueba como portadores de dicho evento. Por otro lado, la especificidad cuantifica la proporción de individuos que no lo presentan y son clasificados por la prueba como tal.²²

En la siguiente imagen se muestran las curvas de ROC del PNI, El área bajo la curva fue utilizada para analizar la habilidad del PNI para predecir supervivencia cáncer específica (SCE). El valor de corte para PNI se fijó en 42. Con una sensibilidad de 24%, y especificidad de 93%, con un área bajo la curva de 0.657, con una razón de verosimilitud de 3.83. Los pacientes se estratificaron basado al corte de PNI en $<$ de 42 y en \geq 42.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: PNI

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.657	.041	.000	.583	.744

La variable (o variables) de resultado de contraste: PNI tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Categ_42PNI

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido <42	190	69.7	69.7	69.7
≥ 42	23	30.3	30.3	100.0
Total	213	100.0	100.0	

Resultados:

La relación entre los valores de PNI y las características clínico-patológicas.

Se incluyeron 213 pacientes con cáncer gástrico, los que fueron estratificados por el PNI en < 42 y ≥ 42 , 190 con PNI < 42 y 23 con PNI ≥ 42 , el valor PNI se asoció de forma estadísticamente significativa con la mediana de edad fue de 56 años, 57 para PNI < 42 y 55 para PNI ≥ 42 , ($P= 0.012$) 144 hombres, 107 mujeres, la mediana del índice de masa corporal, fue de 24.3, 32 pacientes (12.8%) eran hipertensos, respecto a la histología, el 20.1% eran difusos, el 27.7% intestinal, 8% células en anillo de sello, 0.4% papilar, 1.2% mucinoso y la mayor proporción en un 41.8% eran mixtos. En lo que se refiere al grado de diferenciación, el 4% fue bien diferenciado, 13.3% moderadamente diferenciado, 82.3% pobremente diferenciado y 0.4% no clasificable. Para la profundidad de invasión, donde se tomó en cuenta en base a la AJCC Ed 7^a, el PNI se asoció de forma estadísticamente significativa, mayormente en pT4, 74 pacientes de la población general, (29.5%) 57 (32.6%) con PNI < 42 y 17 (22.4%) con PNI ≥ 42 , y en los no etapificables, 108 pacientes en total (43%), 82 (46.9%) con PNI < 42 y 26 (34.2%) con PNI ≥ 42 . ($P= 0.0001$ para profundidad de tumor o T)

Con respecto a la afección ganglionar, el PNI se asoció también a diferencias estadísticamente significativas, a partir de pN2, con 33 pacientes en total (13.1%), 26 (14.9%) con PNI < 42 y 7(9.2%) para ≥ 42 , para pN3, 37 pacientes (14.7%), 27 (15.4%) para PNI < 42 y 10 (13.2%) para PNI ≥ 42 , así también en los no etapificables, con 107 pacientes en total (42.6%), 81 (46.3%) con PNI < 42 y 26 (34.2%) con PNI ≥ 42 . ($P= 0.022$ para afección ganglionar). De la población se detectó metástasis el 31.9% y en el 68.1% ausencia. Permeación vascular presente en el 11.6%, ausente en el 45.4%, y desconocida en el 43%, sin diferencias entre los grupos respecto a PNI, de igual forma la permeación peri-

neural, sin diferencias entre los grupos, encontrándola presente en el 24.7%, ausente en el 32.7% y desconocida en el 42.6%. En lo concerniente a la etapa patológica, se demostró la relación del PNI de forma significativa, en una relación directamente proporcional, en el grupo de PNI \geq 42, en mayor grado a partir de EC II, con 36 pacientes (14.3%), 23 (13.1%) con PNI $<$ 42 y 13 (17.1%) con PNI \geq 42, para EC III, 76 pacientes del total (30.3%), 55 (31.4%) con PNI $<$ 42 y 21 (27.6%) con PNI \geq 42, EC IV, 79 pacientes (31.5%), 54 (30.9%) con PNI $<$ 42 y 25 (32.9%) con PNI \geq 42, e irresecables, 36 pacientes (14.3%) , 32 (18.3%) con PNI $<$ 42 y 4 (5.3%) con PNI \geq 42, (P: 0.014, para etapa patológica).

Tabla 1. Características demográficas de la población (n=213)				
	Total	PNI <42 (n=175)	PNI \geq 42 (n=76)	<i>p</i>
Edad, años. Mediana (Rangos)	56 (20-89)	57 (20-89)	55 (20-78)	0.012
Sexo, hombre. n (%)	144 (57.4)	100 (57.1)	44 (57.9)	0.5
Índice de masa corporal, kg/m ² . Mediana (Rangos)	24.30 (14-80)	23.90 (14-80)	25 (15-36)	0.11¥
Hipertensión, presencia. n (%)	32 (12.8)	23 (13.7)	9 (12.0)	0.492
Diabetes, presencia. n (%)	31 (12.4)	22 (12.6)	9 (12.0)	0.542
Patrón. n(%)				
Difuso	50 (20.1)	33 (19.0)	17 (22.7)	0.221
Intestinal	69 (27.7)	54 (31)	15 (20)	
Células en anillo de sello	22 (8.08)	17 (9.08)	5 (6.7)	
Papilar	1 (0.4)	1 (0.6)	0	
Mucinoso	3 (1.2)	3 (1.7)	0	
Mixto	104 (41.8)	66 (37.9)	38 (50.7)	
Grado. n(%)				
Bien diferenciado	10 (4.0)	9 (5.2)	1 (1.3)	0.436

Moderadamente diferenciado	33 (13.3)	24 (13.8)	9 (12)	
Pobremente diferenciado	205 (82.3)	140 (80.5)	65 (86.7)	
No clasificable	1 (0.4)	1 (0.6)	0	
Profundidad del tumor AJCC. n (%)				
pT0	10 (4.0)	5 (2.9)	5 (6.6)	0.001
pT1	13 (5.2)	5 (2.9)	8 (10.5)	
pT2	16 (6.4)	6 (3.4)	10 (13.2)	
pT3	30 (12.0)	20 (11.4)	10 (13.2)	
pT4	74 (29.5)	57 (32.6)	17 (22.4)	
No etapificable	108 (43.0)	82 (46.9)	26 (34.2)	
Afección ganglionar AJCC. n(%)				
pN0	49 (19.5)	29 (16.6)	20 (26.3)	0.022
pN1	25 (10)	12 (6.9)	13 (17.1)	
pN2	33 (13.1)	26 (14.9)	7 (9.2)	
pN3	37 (14.7)	27 (15.4)	10 (13.2)	
No etapificable	107 (42.6)	81 (46.3)	26 (34.2)	
Metástasis AJCC. n(%)				
Presente	80 (31.9)	55 (31.4)	25 (32.9)	0.465
Ausente	171 (68.1)	120 (68.6)	51 (67.1)	
Permeación linfática AJCC. n(%)				
Presente	73 (29.1)	51 (29.1)	22 (28.9)	0.78
Ausente	70 (27.9)	42 (24.0)	28 (36.8)	
Se desconoce	108 (43.0)	82 (46.9)	26 (34.2)	
Permeación vascular AJCC. n(%)				
Presente	29 (11.6)	20 (11.4)	9 (11.8)	0.155
Ausente	114 (45.4)	73 (41.7)	41 (53.9)	
Se desconoce	108 (43.0)	82 (46.9)	26 (34.2)	
Permeación perineural AJCC. n(%)				
Presente	62 (24.7)	41 (23.4)	21 (27.6)	0.202
Ausente	82 (32.7)	53 (30.3)	29 (38.2)	
Se desconoce	107 (42.6)	81 (46.3)	26 (34.2)	

Etapa patológica AJCC. n (%)				
Respuesta patológica completa	5 (2.0)	3 (1.7)	2 (2.6)	0.014
I	19 (7.6)	8 (4.6)	11 (14.5)	
II	36 (14.3)	23 (13.1)	13 (17.1)	
III	76 (30.3)	55 (31.4)	21 (27.6)	
IV	79 (31.5)	54 (30.9)	25 (32.9)	
Irreseccable	36 (14.3)	32 (18.3)	4 (5.3)	
<i>Abreviation.AJCC. American Joint Committee on Cancer 2010.</i>				
<i>*T-student, ≠U Mann-Whitney. The rest were analized with X²</i>				

Relación del PNI y las características del tratamiento.

Con respecto a las características del tratamiento, tomando en cuenta los 213 pacientes.

La quimioterapia neoadyuvante la recibieron un total de 85 pacientes, el 33.9% del total de nuestra población, de estos un 66 paciente (37.7%) con PNI < de 42 y 19 pacientes (25%) con PNI ≥ 42, P= 0.051.

En relación al esquema de quimioterapia neoadyuvante, cisplatino + 5FU, fue el más representativo, recibido en 72 pacientes, (28.7%), 53 (30.3%) con PNI < de 42 (25%) (25%) con PNI ≥ 42, 2 pacientes, (0.8%) recibieron FOLFOX, y 11 pacientes (4.4%), recibieron EOX, (P= 0.027 para los esquemas de quimioterapia adyuvante).

La radioterapia neoadyuvante, fue recibida en 53 pacientes, 21.1%, 38 (21.7%) con PNI < 42 y 15 (19.7%) con PNI ≥ 42, P= 0.726.

En lo que se refiere al tipo de cirugía realizada de forma inicial, la laparoscopia etapificadora en 65 pacientes (25.9%), 45 (25.7%), con PNI < 42 y 20 (26.3%) con PNI ≥ 42, se llevaron a gastrectomía subtotal + D1, 22 (8.8%), 13 (7.4%) con PNI < 42 y 9 (11.8%) con PNI ≥ 42, gastrectomía subtotal + D2 en 32 (12.7%), 28 (16%) con PNI < 42 y 4 (5.3%) con PNI ≥ 42. A gastrectomía total + D1 se llevaron 9 (3.6%), 8 (4.6%) con PNI < 42 y 1 (1.3%) con PNI ≥ 42, gastrectomía total + D2, en 74 (29.5%), 40 (22.9%) con PNI < 42 y 34 (44.7%) con PNI ≥ 42, se llevaron a resección multi orgánica, solamente 1 paciente, (0.4%), que presentaba PNI < 42, y por último los que se llevaron a cirugía derivativa / paliativa fueron 7 pacientes, (2.8%), 3 (2.9%), con PNI < 42 y 4 (5.3%) con PNI ≥ 42. P= 0.001 (para tipo de cirugía realizada).

En cuanto a la quimioterapia adyuvante recibida, en total se administró a 91 pacientes, (36.4%), hubo una tendencia a ser mayormente administrada a los pacientes con PNI < 42 vs ≥ 42, 58 (33.1%) y 33 (44%), respectivamente, ahora sobre al esquema de quimioterapia adyuvante, el esquema más utilizado fue cisplatino + 5FU, con 72 pacientes, (63.1%), 48 (66.3%) con PNI < 42 24 (55.4%) con PNI ≥ 42, solamente un pacientes utilizó EOX, con PNI < 42, con paclitaxel 11 (4.4%), 6 (3.4%) con PNI < 42 y 5 (6.8%) con PNI ≥ 42, FOLFIRI solo fue utilizado en un paciente, con PNI < 42, y el esquema 5FU o capecitabina, se utilizó en 6 (2.4%), 2 (1.1%) con PNI < 42 y 4 (5.4%) con PNI ≥ 42.

Referente a la radioterapia adyuvante recibida, esta fue en 69 pacientes, (27.7%), 46 (26.3%) con PNI < 42 y 23 (31.1%) con PNI ≥ 42, P= 0.299.

También se realizó un análisis del tratamiento paliativo, la quimioterapia fue la modalidad de tratamiento más utilizada, 71 pacientes (28.5%), 49 (28%) con PNI < 42 y 22 (29.7%) con PNI ≥ 42, radioterapia en 3 (1.2%), 2(1.1%) con PNI < 42 y 1 (1.4%) con PNI ≥ 42, mejor soporte médico en 41 (16.5%), P= 0.869. (para tratamiento paliativo recibido).

Tabla 2. Características del tratamiento (n=213)				
	Total	PNI <42 (n=175)	PNI ≥ 42 (n=46)	p
Quimioterapia neoadyuvante, recibida. n(%)	85 (33.9)	66 (37.7)	19 (25)	0.05 1
Esquema de quimioterapia neoadyuvante. n(%)				
Cisplatino/5FU	72 (28.7)	53 (30.3)	19 (25)	0.02 7
FOLFOX	2 (0.8)	2 (1.1)	0	
EOX	11 (4.4)	11 (6.3)	0	
Radioterapia neoadyuvante, recibida n (%)	53 (21.1)	38 (21.7)	15 (19.7)	0.72 6
Tipo de cirugía realizada n (%)				
Laparoscopia etapificadora	65 (25.9)	45 (25.7)	20 (26.3)	0.00 01
Gastrectomía subtotal + D1	22 (8.8)	13 (7.4)	9 (11.8)	
Gastrectomía subtotal + D2	32 (12.7)	28 (16)	4 (5.3)	
Gastrectomía total + D1	9 (3.6)	8 (4.6)	1 (1.3)	

Gastrectomía total + D2	74 (29.5)	40 (22.9)	34 (44.7)	
Resección multiorgánica	1 (0.4)	1 (0.69)	0	
Derivativa / Paliativa	7 (2.8)	3 (2.9)	4 (5.3)	
Quimioterapia adyuvante, recibida. n(%)	91 (36.4)	58 (33.1)	33 (44)	0.05 8
Esquema de quimioterapia adyuvante. n(%)				
Cisplatino/5FU	72 (63.1)	48 (66.3)	24 (55.4)	0.06 5
EOX	1 (0.4)	1 (0.6)	0	
Paclitaxel	11 (4.4)	6 (3.4)	5 (6.8)	
FOLFIRI	1 (0.4)	1 (0.6)	0	
5FU / Capecitabina	6 (2.4)	2 (1.1)	4 (5.4)	
Radioterapia adyuvante, recibida n (%)	69 (27.7)	46 (26.3)	23 (31.1)	0.29 9
Tratamiento paliativo, recibido n (%)				
Quimioterapia	71 (28.5)	49 (28)	22 (29.7)	0.86 9
Radioterapia	3 (1.2)	2 (1.1)	1 (1.4)	
Mejor soporte médico	41 (16.5)	29 (16.6)	12 (16.2)	
<i>Analizado con χ^2</i>				

Análisis de supervivencia de acuerdo a profundidad de invasión o tamaño tumoral

La supervivencia cáncer específica media, de forma global fue de 30 meses, con un intervalo de confianza de 25.8 – 35.3, pT1-2 de 55.59 meses, con un intervalo

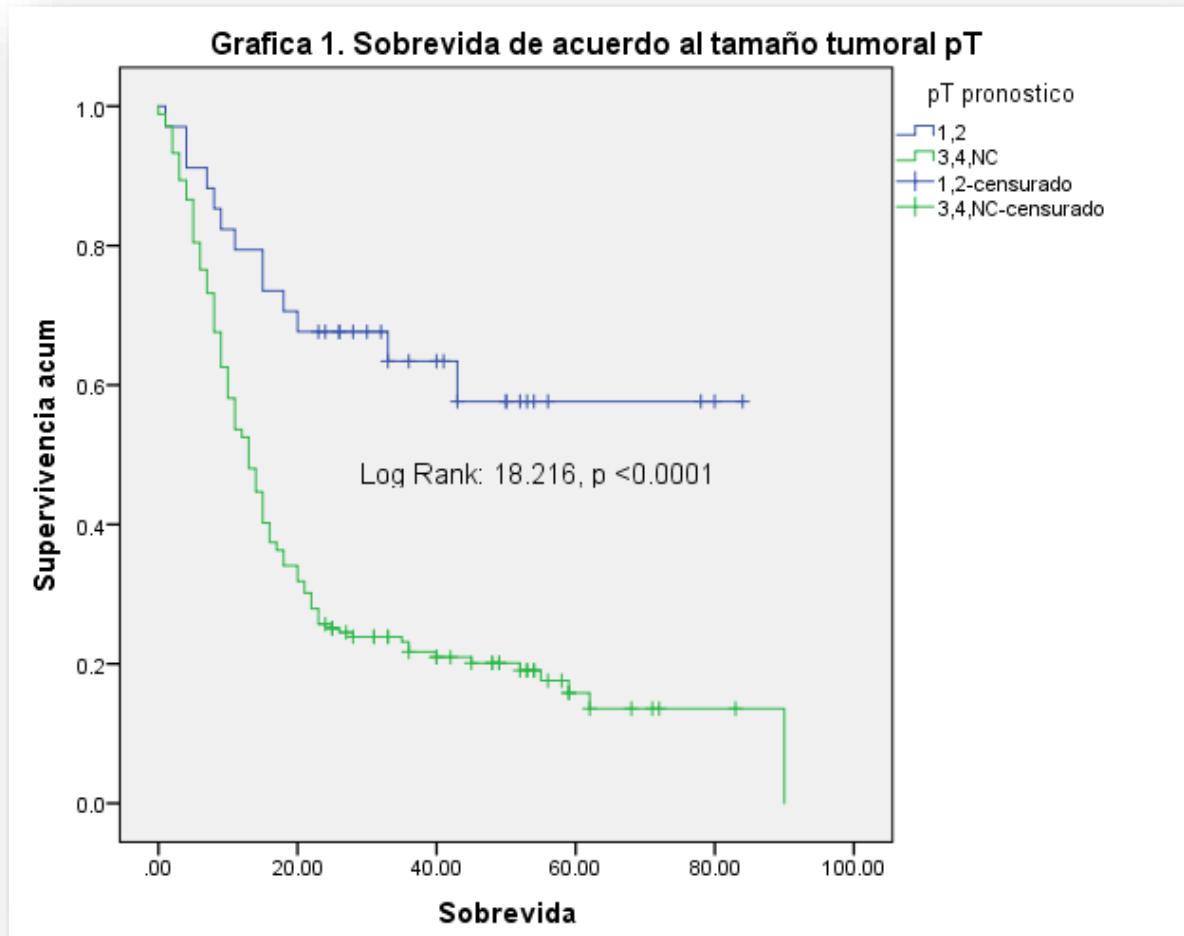
de confianza de 43.4 – 67.7 meses, para pT3- pT4 y no etapificables, de 25.5 meses, con un intervalo de 21.0 – 30.1 meses. $P = < 0.001$.

Se muestra la siguiente gráfica, mediante Kaplan Meier y Log Rank (Mantel – Cox).

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

pT pronostico	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1,2	55.598	6.178	43.489	67.707
3,4,NC	25.585	2.323	21.033	30.138	13.000	1.114	10.816	15.184
Global	30.597	2.400	25.894	35.301	15.000	1.003	13.035	16.965

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Análisis de supervivencia por Etapa clínica patológica.

Se valoraron 213 pacientes en total, se tomaron en cuenta dos grupos, aquellos con RPC, EC I y EC II, 53 pacientes, y 160 pacientes con EC III-IV y no clasificados. La media de supervivencia cáncer específica de forma global fue de 30.5 meses, de 59.1 meses para RPC, EC I y EC II, y 20.4 meses para EC III, IV y no clasificados. $P = < 0.001$.

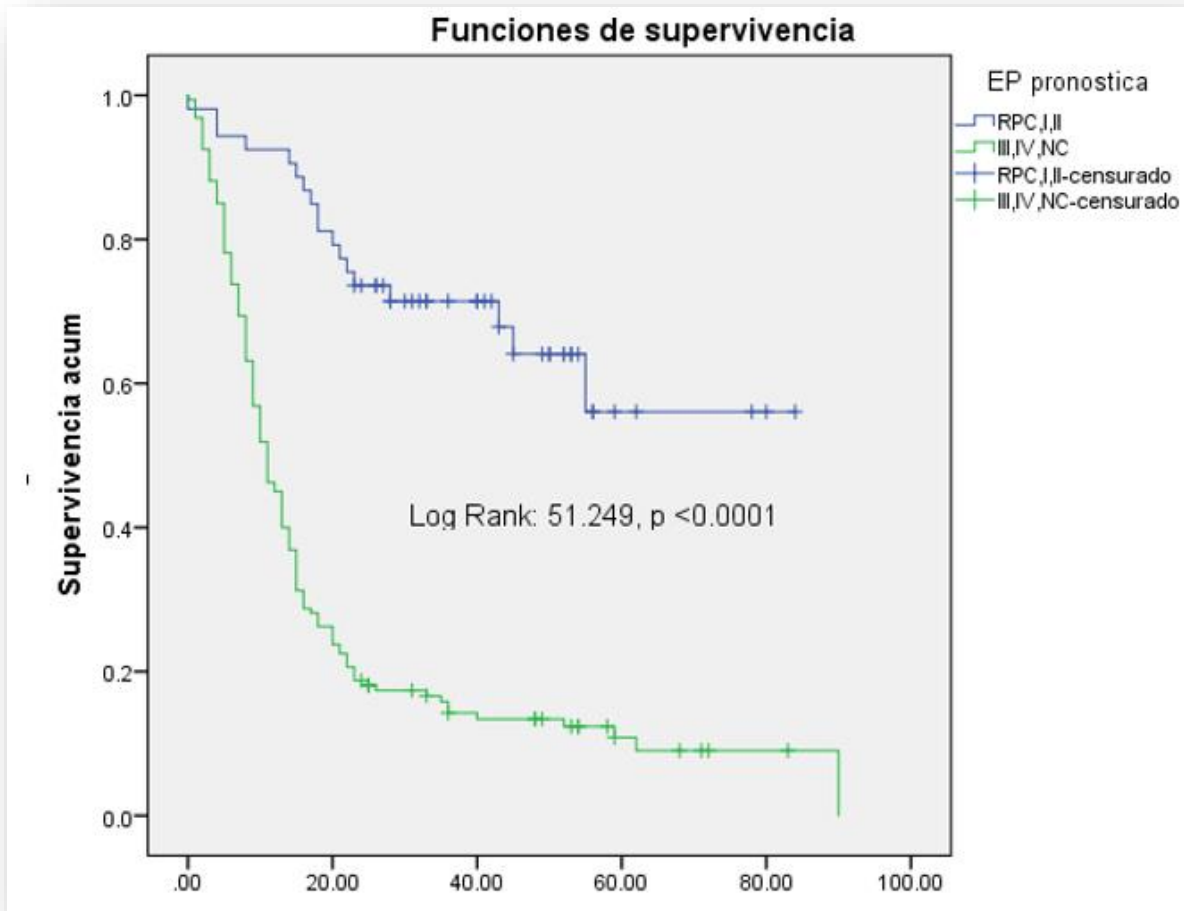
Resumen del procesamiento de los casos

EP pronostica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
RPC,I,II	53	18	35	66.0%
III,IV,NC	160	141	19	11.9%
Global	213	159	54	25.4%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

EP pronostica	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
RPC,I,II	59.116	4.781	49.745	68.487
III,IV,NC	20.468	2.083	16.384	24.551	11.000	.996	9.048	12.952
Global	30.597	2.400	25.894	35.301	15.000	1.003	13.035	16.965

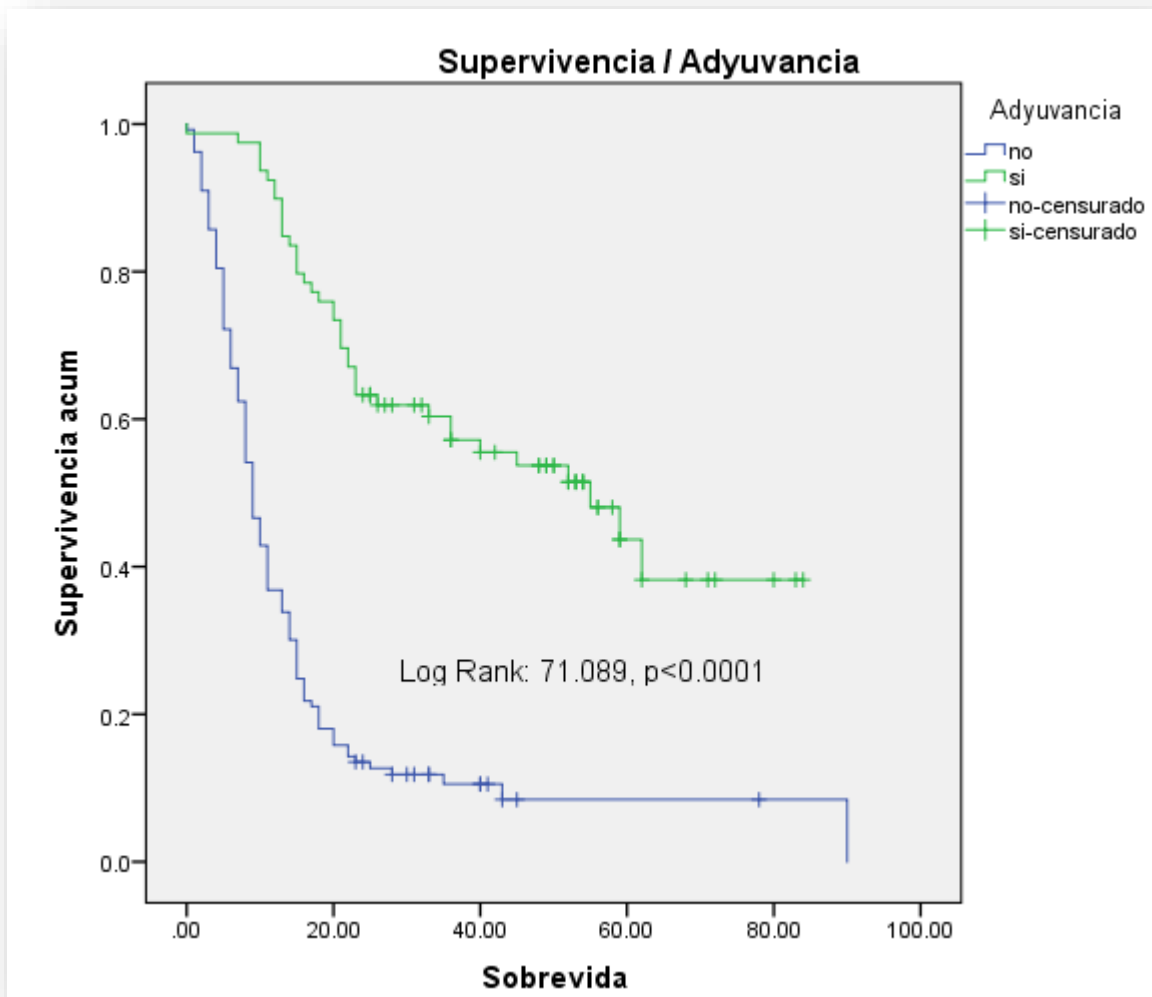
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Análisis de supervivencia de acuerdo a tratamiento adyuvante

Se analizaron 212 pacientes, 133 pacientes que no recibieron adyuvancia y 79 pacientes que si recibieron adyuvancia.

Los pacientes que no recibieron adyuvancia tuvieron una supervivencia media de 17 meses, y los que si recibieron tratamiento adyuvante tuvieron una supervivencia de 50.3 meses. Se utilizó Kaplan Meier y Log Rank, obteniéndose las siguientes curvas de supervivencia.



Resumen del procesamiento de los casos

Aduvancia	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
no	133	120	13	9.8%
si	79	39	40	50.6%
Global	212	159	53	25.0%

Análisis de supervivencia estratificado por PNI

El análisis Kaplan – Meier demostró que los pacientes con PNI bajo tenían un menor supervivencia cáncer específica, de forma significativa, (P= 0.014). De forma global, los pacientes tuvieron una supervivencia de 30.5 meses, (25.8 – 35.3), los pacientes con PNI < 42 de 28.4 meses (23.7 – 33.1) y los pacientes con PNI ≥ 42, 34.9 meses, (25.7 – 44.0), P= 0.014.

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PNI <42/≥42 * Estado actual	213	100.0%	0	0.0%	213	100.0%

Tabla de contingencia PNI <42/≥42 * Estado actual

Recuento

		Estado actual		Total
		vivo	muerto	
PNI <42/≥42	≥ 42	13	10	23
	<42	41	149	190
Total		54	159	213

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.237 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	11.455	1	.001		
Razón de verosimilitudes	11.516	1	.001		

Estadístico exacto de Fisher				.001	.001
Asociación lineal por lineal	13.175	1	.000		
N de casos válidos	213				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.83.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Kaplan Meier

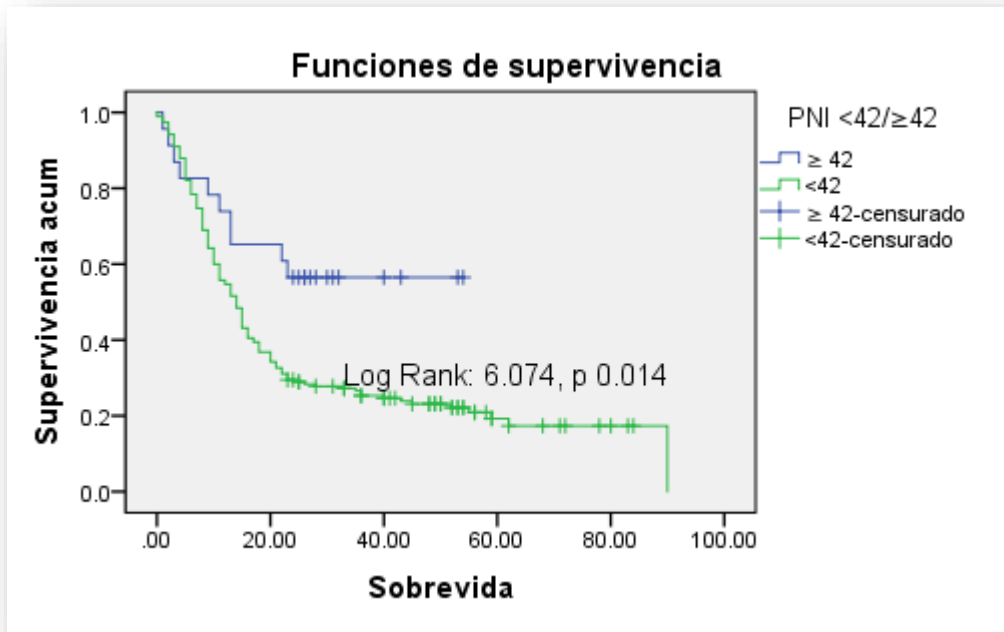
Resumen del procesamiento de los casos

PNI <42/≥42	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
≥ 42	23	10	13	56.5%
<42	190	149	41	21.6%
Global	213	159	54	25.4%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

PNI <42/≥42	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≥ 42	34.913	4.654	25.792	44.034
<42	28.461	2.389	23.779	33.143	14.000	1.148	11.750	16.250
Global	30.597	2.400	25.894	35.301	15.000	1.003	13.035	16.965

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Regresión de cox, análisis de la supervivencia cáncer específica.

Posteriormente en el análisis estadístico se realizó en análisis univariado y multivariado.

En el análisis univariado, donde describimos las características de una variable por vez, mientras que en el análisis multivariado donde investigamos la influencia de dos o más variables independientes, mediante la prueba de regresión logística, que mostramos en una tabla de contingencia.

En el análisis univariado, la etapa patológica ($P < 0.001$), la profundidad de invasión o tamaño tumoral ($P < 0.001$), PNI ($P = 0.003$) y la quimioterapia adyuvante ($P = < 0.001$), fueron asociados a supervivencia cáncer específica de forma significativa.

En el análisis multivariado, la etapa patológica, ($P < 0.001$) y la quimioterapia adyuvante ($P < 0.001$), fueron identificados como factores independientes de supervivencia cáncer específica en esta población mediante esta prueba pareada.

Cuadro 3. Analisis univariado y multivariado para sobrevida de acuerdo a factores pronósticos								
Variables		Analisis Univariado			Analisis Multivariado			
		HR	IC 95%	p value	HR	IC 95%	p value	
Genero	Mujer/hombre	1.2	1.02-1.4	0.911				
Edad	<65/>65	1.4	0.66-2.97	0.37				
IMC	<18.5/≥18.5	0.36	0.82-1.67	0.145				
Patron histológico	malo/bueno	0.97	0.82-1.15	0.74				
Grado	Bien y mod/pobre	0.97	0.78-1.2	0.77				
QT neoadyuvante	no/si	0.85	0.74-0.99	0.57				
Tipo de linfadenectomía	D1 / D2	0.73	0.31-1.75	0.321				
pT	3,4,NC/1,2	7.15	3.25-15.71	<0.0001	1.161	0.555-2.428	0.691	
EP	III,IV,NC/RP,I,I	14.43	6.82-30.35	<0.0001	4.65	2.81-7.72	<0.0001	
PNI	<42 / ≥42	4.72	1.93-11.550	0.003	1.299	0.681-2.480	0.427	
Quimioterapia adyuvante	Si / no	0.106	0.51-0.218	<0.0001	0.235	0.159-0.347	<0.0001	

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	159	74.6%
	Censurado	53	24.9%
	Total	212	99.5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	1	0.5%
	Casos con tiempo negativo	0	0.0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	0.0%
	Total	1	0.5%
Total		213	100.0%

a. Variable dependiente: Sobrevida

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 pT_pronostico	.154	.376	.169	1	.681	1.167	.558	2.440
EP_pronóstic	1.432	.332	18.637	1	.000	4.187	2.186	8.022
Adyuv	-	.199	52.121	1	.000	.237	.160	.351
	1.439							
PNI_42	.258	.330	.613	1	.434	1.295	.678	2.471
Paso 2 EP_pronóstic	1.520	.259	34.570	1	.000	4.573	2.755	7.590
Adyuv	-	.199	52.061	1	.000	.238	.161	.351
	1.436							
PNI_42	.262	.330	.631	1	.427	1.299	.681	2.480
Paso 3 EP_pronóstic	1.538	.258	35.621	1	.000	4.657	2.810	7.718
Adyuv	-	.198	53.221	1	.000	.235	.159	.347
	1.448							

Variables que no están en la ecuación^{a,b}

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 2 pT_pronostico	.169	1	.681
Paso 3 pT_pronostico	.188	1	.665
PNI_42	.634	1	.426

a. Chi-cuadrado residual = .169 con 1 gl Sig. = .681

b. Chi-cuadrado residual = .805 con 2 gl Sig. = .669

Medias de las covariables

	Media
pT_pronostico	1.844
EP_pronóstic	1.755
Adyuv	.373
PNI_42	1.896

Discusión

En este estudio nos enfocamos a la analizar la relación del PNI, como predictor de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico.

Recientemente, ha habido un incremento en conocer la asociación entre la inflamación y supervivencia, estudiada en varios tipos de cáncer. Además la respuesta inflamatoria sistémica se ha considerado como factor pronóstico independiente. La respuesta inflamatoria, implica una serie de reacciones bioquímicas en respuesta a las citocinas secretadas por las células tumorales.²³

Los cambios inflamatorios relacionados con el cáncer, pueden evaluarse de forma indirecta con múltiples herramientas, como las escalas pronósticas de Glasgow, el cocinete neutrofilos/ linfocitos, el índice pronóstico nutricional (PNI)²⁴, entre otros.

El PNI fue inicialmente desarrollado para pronosticar las complicaciones perioperatorias, tales como la fuga de anastomosis, alteraciones en el proceso de cicatrización y la duración de la estancia intrahospitalaria en el posquirúrgico.²⁵

Recientemente, sin embargo, hay evidencia que sugiere que el PNI podría ser un factor pronóstico favorable, así como una herramienta más confiable del estatus fisiológico de los pacientes con cáncer.²⁶

La albúmina es ampliamente utilizada como parámetro nutricional, que es producido a nivel hepático, está regulada por citocinas pro inflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6, TNF- alfa, estas citocinas pro inflamatorias son producidas por el mismo tumor o por el huésped y juegan un rol crucial en la carcinogénesis, progresión tumoral y neo angiogénesis, asimismo los linfocitos son fundamentales para la respuesta inmune citotóxica que suprime la proliferación tumoral. Por lo tanto, el PNI puede representar un indicador integral del pronóstico a largo plazo de pacientes con cáncer.²⁷

Numerosos estudios han investigado la relación entre el estatus nutricional, en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado. No obstante, hay pocos datos en

el impacto en pacientes con cáncer gástrico, que son tratados con propósito de llevar a gastrectomía por cáncer gástrico localmente avanzado.

De forma inicial, analizamos la asociación de las características clínico patológicas y el PNI, incluimos de forma inicial 253 pacientes, de los que se eliminaron 38 pacientes, por pérdida de seguimiento, se tomaron en cuenta 213 pacientes, con enfermedad localmente avanzada por estadificación clínica, sin embargo, al momento de la cirugía etapificadora, se demostró enfermedad metastásica en el 31% de los pacientes; los pacientes sin enfermedad metastásica se llevaron a gastrectomía curativa.

Se demostró la relación de un bajo PNI preoperatorio se asoció a edad, mayor tamaño tumoral o profundidad de invasión (pT), mayor compromiso ganglionar, menor respuesta patológica completa, tipo de cirugía realizada.

Estos hallazgos apoyan la hipótesis que los niveles bajos de PNI son indicadores de inflamación crónica y mal nutrición en pacientes con cáncer gástrico. Por lo anterior descrito, se realizó el análisis por Kaplan – Meier de los 213 pacientes, demostrándose que los bajos niveles de PNI se relacionan con un peor desenlace de supervivencia.

En el análisis multivariado, la etapa clínica patológica avanzada (EC III, IV y no clasificados) y el no recibir quimioterapia adyuvante, fueron asociados con peor supervivencia. Aunque en el análisis univariado un PNI < 42 se relacionó con un peor pronóstico, con separación bien definida de las curvas en el análisis por Kaplan Meier, en el análisis multivariado esto no vio reflejado, los pacientes con PNI bajo tuvieron una tendencia no estadísticamente significativa a tener una peor supervivencia, esto puede estar relacionado a nuestra población, donde solamente 23 pacientes contaban con un PNI ≥ 42 , lo que probablemente pudo estar relacionado para no impactar de forma estadísticamente significativa. Por lo tanto, los pacientes con PNI bajo preoperatorio están en riesgo de complicaciones

posoperatorias, y este índice en este estudio, tiene tendencia a predecir las complicaciones a largo plazo.

La interpretación del PNI en cáncer gástrico no se ha clarificado completamente, no hay un corte establecido aún de PNI predictor de complicaciones posoperatorias. Basado en las características del análisis de los 213 pacientes; pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásicos, determinamos un valor de corte de PNI de 42.

Adicionalmente, otros parámetros en desarrollo se han investigado en muchos estudios y han demostrado que el número de células tumorales circulantes (CTC, del inglés circulating tumor cell), antes y durante el tratamiento, es un predictor independiente para cáncer, incluyendo cáncer gástrico.²⁸ En un estudio con cáncer gástrico localmente avanzado y metastásico el CTC fue más alto, el tamaño tumoral, la profundidad de invasión y ganglios positivos metastásicos se demostraron como altamente relacionados con el CTC, además se confirmó en ese mismo estudio que los índices preoperatorios NLR, PLR y PNI de forma individual como en combinación pueden predecir la detección de CTC en pacientes con cáncer gástrico que se llevaron a resección gástrica. Por lo tanto, estos marcadores de inflamación, en combinación con otras características clínicas pueden proveer información para la detección individual de CTC. Los pacientes con alto CTC tienen una función inmunológica reducida en comparación con detección negativa o baja, especialmente para la población con metástasis a distancia. En efecto, la respuesta inmunitaria reduce la reactividad de las células tumorales diseminadas.²⁹

El estudio tiene muchas limitantes, al tratarse de su naturaleza retrospectiva, una población pequeña, diseño solo en una institución. Además, no contamos con información de los cambios dinámicos del PNI durante el curso de la enfermedad.

Se requieren estudios prospectivos, con mayor población para determinar los mecanismos biológicos moleculares de inflamación asociados a un bajo PNI.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, se logró reunir información importante sobre las características de la población atendida en el Instituto Nacional de Cancerología de México, demostrando trascendental una adecuada etapificación quirúrgica y el recibir quimioterapia adyuvante para obtener mejores resultados de supervivencia, además la obtención del PNI es una herramienta útil y de fácil realización y acceso, que nos orienta a tomar decisiones ya que su resultado por debajo de 42, tiene una tendencia a relacionarse con una menor supervivencia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y metastásico.

Conclusiones:

En este estudio, retrospectivo, describimos que un PNI < 42, se asocia a una pobre supervivencia en cáncer gástrico localmente avanzado después de gastrectomía curativa y en pacientes con cáncer gástrico metastásico. No se logró demostrar que el PNI < 42 sea un factor pronóstico independiente en este estudio, no obstante, el PNI es una herramienta accesible, costo efectivo y puede actuar como un marcador de supervivencia no independiente. Aun así, se requiere un estudio prospectivo, para mostrar la evidencia de PNI como factor independiente de supervivencia, ya que este estudio tuvo muchas limitantes, que pudieron limitar el impacto del PNI en la supervivencia.

Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
2. Ock C-Y, Nam A-R, Lee J, et al. Prognostic implication of antitumor immunity measured by the neutrophil–lymphocyte ratio and serum cytokines and angiogenic factors in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):254-262. doi:10.1007/s10120-016-0613-5
3. Dirican A, Ekinçi N, Avci A, et al. The effects of hematological parameters and tumor-infiltrating lymphocytes on prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer Biomarkers*. 2013;13(1):11-20. doi:10.3233/CBM-130331
4. Sun K-Y, Xu J-B, Chen S-L, et al. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(2):5961-5971. doi:10.3748/wjg.v21.i19.5961
5. Lee JY, Kim H-I, Kim Y-N, et al. Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e3539. doi:10.1097/MD.0000000000003539
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
7. Huang Z-B, Zhou X, Xu J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):170-176. doi:10.5306/wjco.v5.i2.170
8. Tohme S, Chidi AP, Sud V, Tsung A. Prognostic Nutritional Index Is Associated with Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(3):470-472. doi:10.1016/j.jvir.2016.10.016
9. Hu Z-D, Huang Y-L, Qin B-D, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Ann Transl Med*. 2015;3(3):50. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.26
10. Díaz Romero-C 1, Calderillo Ruiz-G1 HM-M. *Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting Treatment Response and Prognostic Survival in Patients with Gastric Cancer*. National Cancer Institute Mexico. México; 2015.
11. Grenader T, Waddell T, Peckitt C, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced oesophago-gastric cancer: exploratory analysis of the REAL-2 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(4):687-692. doi:10.1093/annonc/mdw012
12. Kim JW, Nam KH, Ahn S-H, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor

- microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;19(6):42-52. doi:10.1007/s10120-014-0440-5
13. Inaoka K, Kanda M, Uda H, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer Case Control Study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(14):2519-2526. doi:10.3748/wjg.v23.i14.2519
 14. Sun K-Y, Xu J-B, Chen S-L, et al. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5961-5971. doi:10.3748/wjg.v21.i19.5961
 15. Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The Prognostic Nutritional Index Predicts Long-term Outcomes of Gastric Cancer Patients Independent of Tumor Stage. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2647-2654. doi:10.1245/s10434-013-2926-5
 16. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(9):1537-1549. doi:10.1007/s00432-014-1714-3
 17. Yang Y, Gao P, Song Y, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(8):1176-1182. doi:10.1016/j.ejso.2016.05.029
 18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
 19. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160(8):48-61. doi:10.1016/j.cell.2014.12.033
 20. Ohsugi Y. Recent Advances in Immunopathophysiology of Interleukin-6: An Innovative Therapeutic Drug, Tocilizumab (Recombinant Humanized Anti-human Interleukin-6 Receptor Antibody), Unveils The Mysterious Etiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(8):2001-2006. doi:10.1248/bpb.30.2001
 21. Choi Y, Kim JW, Nam KH, et al. Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;(10). doi:10.1007/s10120-016-0642-0
 22. Rocío A. *Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y Sus Aplicaciones.*; 2017. [https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63201/Valle Benavides Ana Rocío del TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63201/Valle_Benavides_Ana_Rocío_del_TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Accessed August 1, 2018.
 23. Mimatsu K, Fukino N, Ogasawara Y, Saino Y, Oida T. Utility of Inflammatory Marker- and Nutritional Status-based Prognostic Factors for Predicting the Prognosis of Stage IV Gastric Cancer Patients Undergoing Non-curative Surgery. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4215-4222. doi:10.21873/anticancer.11812

24. Song A, Eo W, Lee S. Comparison of selected inflammation-based prognostic markers in relapsed or refractory metastatic colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12410. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12410
25. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-1005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>. Accessed June 27, 2018.
26. Ikeguchi M, Urushibara S ichi, Shimoda R, Yamamoto M, Maeta Y, Ashida K. Inflammation-based prognostic scores and nutritional prognostic index in patients with locally-advanced unresectable colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):210. doi:10.1186/1477-7819-12-210
27. Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of survival in resectable gastric cancer patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen levels: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):285. doi:10.1186/s12885-018-4201-4
28. Inoue M, Otsuka K, Shibata H. Circulating tumor cell count as a biomarker of a specific gastric cancer subgroup characterized by bone metastasis and/or disseminated intravascular coagulation - an early indicator of chemotherapeutic response. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1294-1298. doi:10.3892/ol.2015.4056
29. Zheng L, Zou K, Yang C, Chen F, Guo T, Xiong B. *Inflammation-Based Indexes and Clinicopathologic Features Are Strong Predictive Values of Preoperative Circulating Tumor Cell Detection in Gastric Cancer Patients*. Vol 19.; 2017. doi:10.1007/s12094-017-1649-7