



Original

Valor pronóstico del ratio nodal en el cáncer gástrico: análisis unicéntrico de 199 pacientes



ibabe Villalabeitia Ateca^{a,*}, Arkaitz Perfecto Valero^a, Clara Serrano Hermosilla^a,
Ainhoa Marcaida Salazar^{a,c}, Silvia Pérez Fernández^b y Aingeru Sarrigurete Lasarte^{a,b,c}

^a Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^c UPV/EHU Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Barakaldo, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2021

Aceptado el 30 de marzo de 2021

On-line el 23 de abril de 2021

Palabras clave:

Ratio nodal

Afectación ganglionar

Cáncer gástrico

Factor pronóstico

RESUMEN

Introducción: El sistema de clasificación ganglionar más utilizado en el cáncer gástrico es el TNM. No obstante presenta limitaciones, como la «migración de estadificación» en los casos con linfadenectomías subóptimas, por ello se han planteado distintos sistemas. Asimismo, el objetivo fue valorar la influencia del ratio nodal medido en terciles [Rnt] como factor pronóstico, y compararlo con los sistemas TNM (7.^a ed.) y *log odds of positive lymph nodes* [LODDS].

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico sobre 199 pacientes con neoplasia gástrica intervenidos con intención curativa entre 2010 y 2014. Se realizó un análisis univariante y multivariante de cada sistema, y se compararon las tasas de supervivencia global [SG] obtenidas mediante test ROC.

Resultados: Los factores pronóstico que mostraron significación estadística en el análisis multivariante fueron: Rnt2 (HR 2,87) y Rnt3 (HR 7,29); LODDS 2 (HR 1,55), LODDS3 (HR 2,6) y LODDS4 (HR 4,9); pN2 (HR 1,84) y pN3 (HR 2,91). La SG a 5 años fue del 75,8, 61,4, 25,8 y 3,84% para Rnt0, Rnt1, Rnt2 y Rnt3; 72,4, 60, 29,1 y 13,9% para LODDS1, LODDS2, LODDS3 y LODDS4; y 77,6, 59,4, 28,8 y 25,5% para pN0, pN1, pN2 y pN3, respectivamente. Los 3 sistemas se comportaron como buenos predictores, con áreas bajo la curva > 0,75.

Conclusión: El Rnt fue un factor pronóstico independiente para la estimación de la supervivencia en el cáncer gástrico. Además, la facilidad de su cálculo en la práctica clínica podría disminuir el efecto de migración de estadificación.

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ibabe.villalabeitiaateca@osakidetza.net (I. Villalabeitia Ateca).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.03.018>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic value of the nodal ratio in gastric cancer: Unicentric analysis of 199 patients

ABSTRACT

Keywords:

Lymph node ratio
Lymph node metastasis
Gastric cancer
Prognostic factor

Introduction: In the gastric cancer the most widely used classification is the AJCC TNM system. However, it presents limitations, such as staging migration in cases with suboptimal lymphadenectomies. The nodal ratio has been proposed as an alternative system, proving to be a good prognostic predictor of survival. The aim was to assess the influence of the nodal ratio measured in tertiles [tNR] as a prognostic factor and compare with the TNM systems (7th ed.) and log odds of positive lymph nodes [LODDS].

Material and methods: Retrospective and single-center study on 199 patients operated on with curative intent between 2010 and 2014. For each system an univariate and multivariate analysis was performed and the overall survival rates [OS] were compared by the ROC test.

Results: The prognostic factors that showed statistical significance in the multivariate analysis were: tNR2 (HR 2.87) and tNR 3 (HR 7.29); LODDS 2 (HR 1.55), LODDS3 (HR 2.6) and LODDS4 (HR 4.9); pN2 (HR 1.84) and pN3 (HR 2.91). The 5-year OS was 75.8, 61.4, 25.8 and 3.84% for tNR0, tNR1, tNR2 and tNR3; 72.4, 60, 29.1 and 13.9% for LODDS1, LODDS2, LODDS3 and LODDS4; and 77.6, 59.4, 28.8 and 25.5% for pN0, pN1, pN2 and pN3, respectively. The three systems behaved as good predictors, with areas under the curve >0.75.

Conclusion: tNR was an independent prognostic factor for estimating survival in gastric cancer. Furthermore, the ease of its calculation in clinical practice could reduce the effect of staging migration.

© 2021 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer gástrico. La categoría patológica N [pN] es la más empleada en su estadificación¹, sin embargo, su limitación principal es la influencia por el número de ganglios resecaados. Así, algunos casos con linfadenectomías subóptimas (menos de 15 ganglios analizados) pueden comportar un efecto de «migración de estadificación»^{2,3}.

El ratio nodal [RN], número de ganglios metastásicos entre el total de ganglios resecaados, se ha planteado como una alternativa a la clasificación ganglionar según el sistema Tumor-Nódulo-Metástasis [TNM], por su buen valor predictivo y su facilidad de aplicación^{4,5}.

Por otra parte, el sistema logarítmico *log odds of positive lymph nodes* [LODDS], que se basa en el logaritmo de los ganglios positivos entre los ganglios negativos analizados, se ha mostrado como el mejor predictor pronóstico para estimar la supervivencia de este cáncer⁴, aunque su aplicación clínica es poco reproducible debido a la complejidad de su cálculo e interpretación: $\log(pnod + 0,5)/(tnod - pnod + 0,5)$, donde *pnod* hace referencia al número de ganglios positivos y *tnod* al total de ganglios resecaados. Se añade +0,5 tanto al numerador como al denominador para evitar resultados que tiendan al infinito⁶.

El objetivo del trabajo fue valorar la influencia del RN como factor pronóstico en el cáncer gástrico, y compararlo con el sistema de estadificación clásico (categoría pN del TNM) y el LODDS.

Material y métodos

La metodología se fundamentó en la elaboración de un estudio retrospectivo sobre una serie prospectiva y unicéntrica de los pacientes que fueron intervenidos con intención curativa por neoplasia gástrica entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2014, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron los pacientes con enfermedad metastásica en el análisis anatomopatológico (pM+) y los fallecidos en los primeros 120 días postoperatorios.

Se llevó a cabo una recogida retrospectiva de datos basada en la revisión de las historias clínicas, analizando las variables sometidas a estudio: demográficas, quirúrgicas, anatomopatológicas y de seguimiento prospectivo.

Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia gástrica fueron evaluados por un comité multidisciplinar. Se indicó la gastrectomía total o parcial de manera individualizada en función de la extensión, histología y localización del tumor. Se realizó de manera estandarizada linfadenectomía sobre el territorio D2, adecuando su extensión al territorio D1 ante pacientes de edad avanzada o con comorbilidades.

Los tumores fueron clasificados según el sistema TNM vigente durante el periodo de estudio *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7.^a Ed., 2010. Todos los pacientes fueron revalorados por el servicio de oncología médica para estimar la necesidad de tratamientos adyuvantes. Se estableció un seguimiento conjunto entre los servicios de cirugía del aparato digestivo y oncología médica, planteado con una periodicidad de 6 meses durante 5 años, con control analítico y radiológico

y/o gastroscópico alterno. Los pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad fueron sometidos a un seguimiento individualizado que se prolongó en el tiempo hasta su sobrevida, fallecimiento o curación.

Los puntos de corte del RN se establecieron en terciles a fin de homogeneizar el número de pacientes incluidos en cada subgrupo. El sistema LODDS se basó en la clasificación propuesta por Jian-Hui, et al.: $LODDS1 < -1,5$, $-1,5 < LODDS2 < -1$, $-1 < LODDS3 < 0$ y $LODDS4 > 0$ ⁴.

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos intervenidos para el uso de la información derivada de su asistencia con fines docentes o investigadores. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces (CEIC E20/14).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron usando la mediana y el rango o la media y su desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se describieron como porcentajes. Se determinó la supervivencia global (SG) a 5 años, que fue definida como el intervalo temporal entre la fecha de la intervención y la fecha del éxito o del último seguimiento. Se presentaron los porcentajes de los supervivientes a 5 años y se compararon con los porcentajes de los fallecidos a 5 años, mediante el test de Chi-cuadrado. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para comparar la SG en función de cada clasificación ganglionar: 1) RN expresado en terciles (RNt): $RNt0 = 0$; $RNt1 > 0 \leq 0,33$; $RNt2 > 0,33 \leq 0,66$; y $RNt3 > 0,66$; vs. 2) Clasificación TNM (AJCC, 7.ª Ed., 2010): $pN0 = 0$ ganglios, $pN1 = 1-2$; $pN2 = 3-6$; $pN3 > 6$; vs. 3) Sistema LODDS: $LODDS1 < -1,5$, $-1,5 < LODDS2 < -1$, $-1 < LODDS3 < 0$ y $LODDS4 > 0$. Se practicó un análisis univa-

riante de las categorías de cada clasificación y un análisis multivariante con modelos de regresión de Cox, añadiendo estas mismas variables y la edad (≤ 65 o > 65 años), así como la localización (según la gastroscopia) y el T patológico (según el TNM) como variables de ajuste. Para medir la capacidad de discriminación de los modelos se realizó el cálculo del área bajo la curva (*area under curve* [AUC]), además de comparar cuál de los modelos discriminaba mejor mediante el cálculo de la diferencia de AUC (Δ AUC).

Para el estudio de los requisitos a tener en cuenta en los sistemas de clasificación, se analizaron: 1) La monotonicidad, evaluando el incremento proporcional que han obtenido el *hazard ratio* (HR) o el riesgo relativo en el análisis multivariante; 2) La homogeneidad, analizando la amplitud del intervalo de confianza, y 3) La diferenciación, cuantificada mediante la superposición de los intervalos de supervivencia de cada estadio según las gráficas de Kaplan-Meier².

Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico R (versión 4.0.1): *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. Se consideró la significación estadística para valores $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 222 pacientes fueron intervenidos con intención curativa. Se excluyeron 14 sujetos por presencia de pM+, y 9 por fallecimiento en los primeros 120 días desde la intervención o por pérdida de seguimiento (fig. 1).

Finalmente, 199 pacientes se incluyeron en el estudio. Los principales datos demográficos y aspectos anatomopatológi-

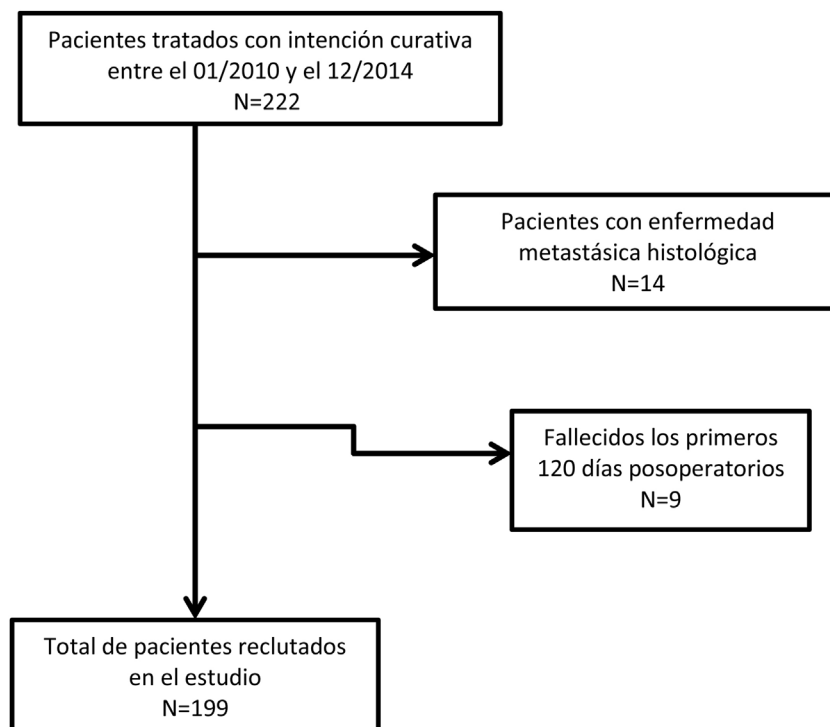


Figura 1 – Diagrama de flujo donde se expresa el proceso de selección de pacientes.

Tabla 1 – Datos demográficos y aspectos anatomopatológicos

VARIABLES	PACIENTES (%)
Edad categórica	
≤ 65 años	76 (38,2)
> 65 años	123 (61,8)
Sexo	
Varón	134 (67,3)
Mujer	65 (32,7)
Localización (gastroscopia)	
1/3 superior	39 (19,6)
Cuerpo	54 (27,1)
Antro	106 (53,3)
Histología Lauren	
Adenocarcinoma intestinal	82 (42,7)
Difuso	63 (32,8)
Indeterminado	47 (24,5)
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado	47 (25,7)
Moderadamente diferenciado	45 (24,6)
Pobremente diferenciado o indiferenciado	91 (49,7)
T patológico (TNM)	
< pTis/pT1	25 (12,6)
pT2	40 (20,1)
pT3	94 (47,2)
pT4	40 (20,1)
N patológico (TNM)	
pN0	58 (28,6)
pN1	37 (18,9)
pN2	52 (26,5)
pN3a/pN3b	51 (26,0)
RNt	
RNt0	58 (29,1)
RNt1	57 (28,6)
RNt2	58 (29,1)
RNt3	26 (13,1)
LODDS	
LODDS1	87 (45,1)
LODDS2	15 (7,77)
LODDS3	55 (28,5)
LODDS4	36 (18,7)
Ganglios resecaados	
< 15 ganglios	86 (44,1)
> 15 ganglios	109 (55,9)
Linfadenectomía	
D1	124 (63,6)
D2	71 (36,4)

LODDS: log odds of positive lymph nodes; RNt: ratio nodal expresado en terciles; pN: categoría patológica N; RN: ratio nodal; TNM: sistema tumor-nódulo-metástasis.

Tabla 2 – Estudio univariante de la supervivencia de los sistemas de clasificación de diseminación linfática

VARIABLES	SUPERVIVENCIA GLOBAL HR (IC 95%) VALOR DE P
Edad categórica	
≤ 65 años	Ref.
> 65 años	1,54 (1,05-2,24) 0,027
Sexo	
Varón	Ref.
Mujer	0,93 (0,63-1,35) 0,689
Localización (gastroscopia)	
Tercio superior	Ref.
Cuerpo	0,59 (0,35-1,00) 0,049
Antro	0,67 (0,43-1,05) 0,080
Histología Lauren	
Adeno. intestinal	Ref.
Difuso	1,61 (1,05-2,47) 0,028
Indeterminado	1,32 (1,05-2,47) 0,243
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado	Ref.
Moderadamente dif.	1,86 (1,02-3,38) 0,041
Pobremente dif. o indif.	2,56 (1,52-4,32) < 0,001
T patológico (TNM)	
< pTis/pT1	Ref.
p T2	1,48 (0,60-3,64) 0,389
pT3	3,74 (1,71-8,17) 0,001
pT4	7,93 (3,49-18,0) < 0,001
N patológico (TNM)	
pN0	Ref.
pN1	1,55 (0,82-2,93) 0,181
pN2	3,21 (1,88-5,49) < 0,001
pN3a/pN3b	4,41 (2,59-7,50) < 0,001
RNt	
RNt0	Ref.
RNt1	1,25 (0,71-2,21) 0,433
RNt2	3,66 (2,21-6,06) < 0,001
RNt3	10,3 (5,66-18,8) < 0,001
LODDS	
LODDS1	Ref.
LODDS2	1,48 (0,65-3,34) 0,349
LODDS3	3,38 (2,14-5,34) < 0,001
LODDS4	5,98 (3,64-9,85) < 0,001
Ganglios resecaados	
< 15 ganglios	Ref.
> 15 ganglios	0,81 (0,56-1,16) 0,241
Linfadenectomía	
D1	Ref.
D2	0,97 (0,65-1,44) 0,877

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LODDS: log odds of positive lymph nodes; RNt: ratio nodal expresado en terciles; pN: categoría patológica N; RN: ratio nodal; TNM: sistema tumor-nódulo-metástasis.

cos se muestran en la [tabla 1](#). Contaron con linfadenectomías de ≥ 15 ganglios 109 pacientes (55,9%), mientras que en 86 casos la resección ganglionar se consideró subóptima (44,1%). En el análisis univariante, mostraron significación estadística como factor pronóstico para la supervivencia: la edad > 65 años, la histología difusa, los tumores moderadamente y pobremente diferenciados o indiferenciados, las categorías T3-4, las categorías pN2-3, el RNt 2-3 y el LODDS 3-4 ([tabla 2](#)).

En el análisis multivariante, el sistema RNt se mostró como factor pronóstico independiente con respecto a la supervivencia: HR para RNt2: 2,87 (1,57-5,25) y HR para RNt3: 7,29 (3,6-14,73) ([tabla 3](#)). La estimación de la SG a 5 años fue del 75,8% para RNt0; 61,4% para RNt1; 25,8% para RNt2 y 3,84% para RNt3 ([fig. 2A](#)).

Tabla 3 – Estudio multivariante de la supervivencia global de los sistemas de estadificación ganglionar

Variabes	Un análisis multivariante HR (IC 95%) valor de p	2 análisis multivariante HR (IC 95%) valor de p	3 análisis multivariante HR (IC 95%) valor de p
Edad	1,82 (1,22-2,71) 0,004	1,80 (1,21-2,68) 0,004	1,86 (1,24-2,79) 0,003
Localización			
Cuerpo	0,52 (0,31-0,90) 0,019	0,71 (0,41-1,22) 0,214	0,51 (0,29-0,89) 0,018
Antro	0,75 (0,47-1,19) 0,22	0,90 (0,56-1,44) 0,66	0,79 (0,5-1,26) 0,326
pT2	1,1 (0,44-2,76) 0,844	0,93 (0,36-2,42) 0,888	0,93 (0,36-2,37) 0,874
pT3	2,15 (0,91-5,05) 0,08	2 (0,84-4,75) 0,116	2,03 (0,9-4,59) 0,09
pT4a/T4b	4,22 (1,67-10,65) 0,002	3,61 (1,43-9,09) 0,006	4,12 (1,71-9,91) 0,002
N pato. (TNM)			
pN0	Ref.		
pN1	1,41 (0,72-2,74) 0,313		
pN2	1,84 (1-3,38) 0,05		
pN3a/pN3b	2,91 (1,59-8,33) < 0,001		
RNt			
RNt0		Ref.	
RNt1		1,11 (0,59-2,11) 0,739	
RNt2		2,87 (1,56-5,25) < 0,001	
RNt3		7,29 (3,6-14,73) < 0,001	
LODDS			
LODDS1			Ref.
LODDS2			1,55 (0,66-3,64) 0,315
LODDS3			2,6 (1,6-4,2) < 0,001
LODDS4			4,9 (2,86-8,38) < 0,001

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LODDS: log odds of positive lymph nodes; RNt: ratio nodal expresado en terciles; pN: categoría patológica N; RN: ratio nodal; TNM: sistema tumor-nódulo-metástasis.

El sistema LODDS también se mostró como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de supervivencia (tabla 3): HR para LODDS2: 1,55 (0,66-3,64), LODDS3: 2,6 (1,6-4,2) y LODDS4: 4,9 (2,86-8,38). Así, la supervivencia a 5 años fue del 72,4% para LODDS1, 60% para LODDS2, 29,1% para LODDS3 y 13,9% para LODDS4 (fig. 2B).

De igual manera, la categoría pN del sistema clásico TNM, se mostró como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de supervivencia (tabla 2): HR para pN2: 1,84 (1-3,38) y HR para pN3: 2,91 (1,59-8,33). La supervivencia a 5 años según este sistema fue del 77,6% para pN0, 59,4% para pN1, 28,8% para pN2 y 25,5% para pN3 (fig. 2C).

En la presente cohorte, los 3 sistemas de valoración de la afectación ganglionar pueden considerarse buenos predictores pronósticos según las curvas ROC, con AUC próximos a 0,75 (tabla 4). En la valoración concreta de los casos con linfadenectomías subóptimas, el sistema LODDS fue el que mejor puntuación obtuvo, con un AUC = 0,752. Asimismo, los sistemas RNt y la categoría pN del TNM mostraron valores similares: AUC = 0,744 y 0,74, respectivamente (tabla 4). Del mismo modo, los 3 modelos se compararon mediante el cálculo de la Δ AUC, como se muestra en la tabla 4.

Por último, en lo que respecta a la monotonicidad, a la homogeneidad y a la capacidad de diferenciación, los resultados fueron los siguientes: 1) Monotonicidad de la categoría pN del TNM: pN1 = HR1,84, pN2 = HR2,75, pN3 = HR6,23; del RNt (RNt0 = HR0,9, RNt1 = HR2,36, RNt3 = HR6,17); y del LODDS: LODDS2 = HR1,55, LODDS3 = HR2,6, LODDS4 = HR4,9; 2) Homogeneidad del sistema TNM: pN0 = 28,6%, pN1 = 18,9%, pN2 = 26,5% y

pN3 = 26,0%; del RNt RNt0 = 29,1%, RNt1 = 28,6%, RNt3 = 13,1%; y del LODDS: LODDS1 = 45,1%, LODDS2 = 7,77%, LODDS3 = 28,5%, LODDS4 = 18,7%, y 3) Capacidad de discriminación, que se muestra en la figura 2.

Discusión

La diseminación ganglionar es uno de los factores pronósticos con mayor importancia en el cáncer gástrico, condicionando un gran impacto en la supervivencia. Según la última edición de las guías de práctica clínica de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) se recomienda realizar de forma estandarizada la linfadenectomía D2⁶. Sin embargo, diversos estudios muestran que en grandes cohortes tanto occidentales como asiáticas, este tipo de resección ganglionar solamente se realizó en el 29 y 60,2% de los casos, respectivamente^{7,8}. Esto conlleva, en muchas ocasiones, una tasa de resección linfática subóptima (< 15 ganglios), acorde con la presentada en nuestro centro (55,9%).

El sistema de estadificación más utilizado a nivel internacional es el TNM de la AJCC. En el presente estudio se muestran los datos utilizando la 7.ª edición, vigente en el periodo que se intervinieron los pacientes sometidos a estudio, siendo la estadificación ganglionar la siguiente: pN0 en casos sin afectación ganglionar, pN1 1-2 ganglios positivos, pN2 3-6 ganglios positivos y pN3 > 6 ganglios positivos. Cabe destacar que en dicha edición la categoría pN3 no realizaba una adecuada discriminación de la enfermedad ganglionar. Con el objetivo de disminuir dicha limitación, en 2018 se comenzó a

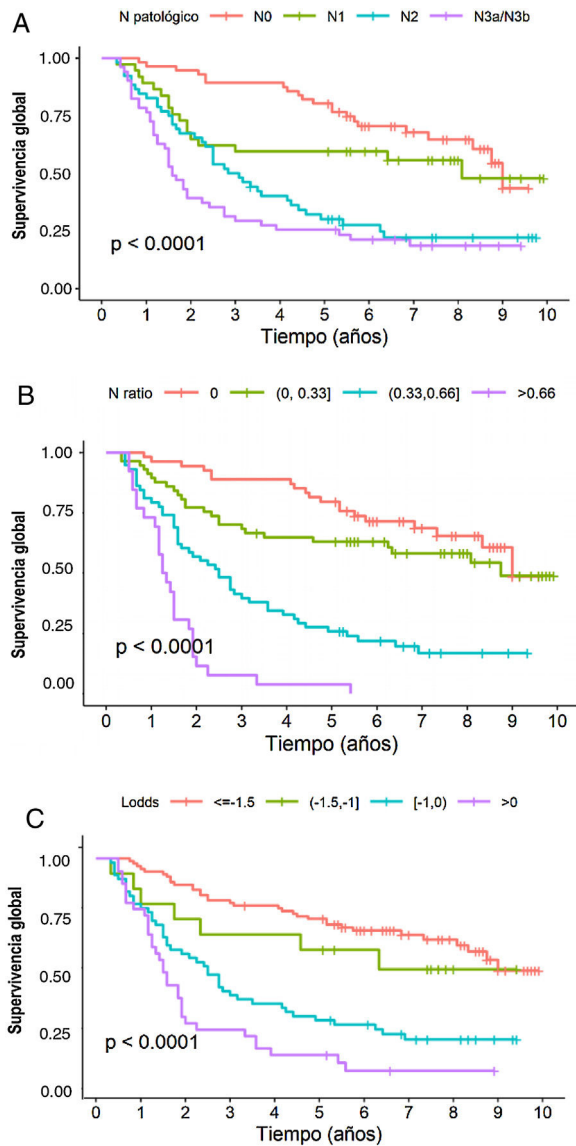


Figura 2 – Kaplan-Meier. Supervivencia global de los sistemas de estadificación: A) Según la clasificación pN del TMN. B) Según el ratio nodal expresado en terciles. C) Según el LODDS.

utilizar la 8.^a edición, la cual subdivide el grupo pN3 en pN3a para los casos con 7-15 ganglios afectados y en pN3b para casos con 15 o más ganglios afectados¹. No obstante, el actual sistema TNM aún presenta varias limitaciones, especialmente en los casos con linfadenectomías subóptimas, lo que puede implicar un efecto de «migración de estadificación» y, por consiguiente, disminuir su valor pronóstico⁹.

En cambio, el RN, al analizar los ganglios positivos entre el total de resecaos, se ve menos afectado por la extensión de las linfadenectomías, lo que determinaría con mayor exactitud la afectación ganglionar, contribuyendo a minimizar la «migración de estadificación». Por otra parte, también aportaría mayor precisión como factor pronóstico independiente^{2,3,10,11}. De hecho, en el estudio de cohortes publicado por

Tabla 4 – Comparación del valor pronóstico de los diferentes sistemas de estadificación y comparativa entre los 3 sistemas mediante el cálculo de la Δ AUC

	Test ROC	IC 95%
N patológico (TNM 7. ^a edición)	0,735	0,694-0,776
RNt	0,766	0,728-0,804
LODDS	0,76	0,722-0,799
< 15 ganglios		
N patológico (TNM)	0,74	0,681-0,798
RNt	0,744	0,686-0,803
LODDS	0,752	0,692-0,812
> 15 ganglios		
N patológico (TNM)	0,761	0,704-0,817
RNt	0,788	0,736-0,84
LODDS	0,777	0,726-0,829
Sistema pN (TNM)	RN	LODDS
pN (TNM)	p = 0,675	p = 0,351
RN	Δ = 0,005	p = 0,543
LODDS	Δ = 0,013	Δ = 0,008

AUC: area under curve; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LODDS: log odds of positive lymph nodes; RNt: ratio nodal expresado en terciles; pN: categoría patológica N; ROC: receiver operating characteristic curve; RN: ratio nodal; TNM: sistema tumor-nódulo-metástasis.

Kong SH et al., comunicaron que el RN les pareció el mejor sistema predictor del pronóstico³. Sin embargo, la gran heterogeneidad en sus diferentes categorías, así como la ausencia del teórico beneficio en los pacientes con gradación N0, impedirían su consideración general como alternativa a la categoría pN del TNM, siendo RN0 igual que pN0. Es decir, su capacidad de discriminación disminuye cuando el RN es de 0 o 1, obteniendo el mismo RN los pacientes con 0/0 o 0/30 y 3/3 o 30/30 ganglios positivos^{12,13}. Por dichas limitaciones se planteó el LODDS, sistema asimismo empleado previamente en los cánceres de colon y de mama^{14,15}, y que también se ha planteado como una alternativa en la estadificación del cáncer gástrico¹⁶. Hui J et al., determinaron la superioridad del LODDS frente al RN y la categoría pN, al igual que Sun Z et al., que demostraron el beneficio del mismo como factor pronóstico en el cáncer gástrico¹⁷. Todo ello presenta mayor relevancia clínica en tumores con más carga ganglionar, como los de histología difusa. En la reciente publicación de Pengfei G et al., afirman que cuando el valor del RN se delimita entre 0,2 y 0,8 ambos sistemas (RN y LODDS) son similares, sin embargo, a medida que se acerca el valor del RN al valor absoluto de 0 o 1, el valor del LODDS es heterogéneo, lo que implica la capacidad de discriminación del LODDS en pacientes con el mismo RN¹².

En el presente estudio se han comparado los 3 sistemas clasificatorios con el objetivo de determinar cuál sería el más adecuado en función de su teórico valor pronóstico. Los 3 sistemas obtuvieron resultados similares en el análisis univariante, y se comportaron como factores pronósticos independientes en el análisis multivariante. Cabe señalar que los sistemas RNt y LODDS demostraron ser mejores que la categoría pN en los casos con linfadenectomías subóptimas (el 44,1% de los sujetos estudiados), con un AUC más favorable para el LODDS. En cambio, la aplicabilidad de este último es tediosa y de difícil

interpretación¹⁷ y, por tanto, poco factible y utilizado en la práctica clínica habitual, lo cual no ocurre con el cálculo del RN.

Así mismo, para que un sistema de estadificación sea adecuado se considera que debería cumplir con varios requisitos: 1) Monotonicidad, es decir, que a medida que aumenta el estadio de la enfermedad disminuye la supervivencia; 2) Homogeneidad, con supervivencias similares dentro de cada categoría y 3) Diferenciación, o distinción de supervivencia entre los diferentes grupos de pacientes¹⁸.

Tras analizar nuestros datos, hemos advertido que el TNM se trata de un sistema con monotonicidad y homogeneidad, pero con poca capacidad de discriminación, superponiéndose la curva de supervivencia de pN2 y pN3 a los 5 años. El RNt en cambio, se ha mostrado como el sistema con la distribución más homogénea, con monotonicidad, con adecuada discriminación y sin superposición de las gráficas de Kaplan-Meier. En tercer lugar, el LODDS, resultó ser un sistema con monotonicidad y con capacidad de discriminación, pero no obtuvo una distribución homogénea en la muestra. Por otra parte, fue el sistema que presentó el valor ROC más elevado (AUC: 0,734), lo que sugiere que podría ser el más específico para estimar el pronóstico del cáncer gástrico. No obstante, su cálculo e interpretación es complejo, tanto en la práctica clínica como en investigación. Sin embargo, el RN es un sistema más simple y más difundido entre los profesionales, siendo ambos válidos como factores pronósticos independientes¹². De hecho, aunque en nuestra cohorte hemos obtenido AUC similares para el TNM y RN, en diferentes estudios, entre ellos un metaanálisis publicado en 2018 por Zhu J et al., se recomienda el uso del RN como factor pronóstico en la estadificación ganglionar del cáncer gástrico¹⁹. El beneficio de su aplicación, más sencillo que el sistema LODDS^{12,13}, reside en que su correcta interpretación puede disminuir el efecto de la «migración de estadificación», que en ocasiones acontece en los pacientes con linfadenectomías insuficientes que son estadificados mediante el sistema clásico TNM⁵⁻⁹.

Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar que se trata de una serie unicéntrica con carácter retrospectivo, lo cual puede repercutir negativamente en lo que a evidencia científica de mayor nivel se refiere. Además, otro problema que se presenta es la elección correcta de los puntos de corte para definir los distintos subgrupos pronósticos.

Para finalizar, podemos concluir que la afectación ganglionar determinada mediante el RN expresado en terciles se ha mostrado como un factor pronóstico independiente para la estimación de la supervivencia en nuestra cohorte de pacientes intervenidos por cáncer gástrico, especialmente en casos con linfadenectomías subóptimas. No obstante, es necesario realizar más investigaciones prospectivas y randomizadas para tratar de evaluar la eficacia de los diferentes sistemas de estadificación ganglionar, y valorar la factibilidad de su aplicabilidad, e incluso la posibilidad de su inclusión dentro del sistema TNM. Para ello, podría ser de interés la creación de registros prospectivos auditados, como el del grupo *European Registry of Cancer Care* (EURECCA)²⁰.

Financiación

No se han recibido apoyos para la realización del estudio en forma de becas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Washington K. 7-8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3077-9. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1362-z>.
2. Jian-Hui C, Shi-Rong C, Hui W, Si-Le C, Jian-Bo X, Er-Tao Z, et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy. *Tumor Biol*. 2016;37:11105-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-015-4191-7>.
3. Persiani R, Rausei S, Biondi A, Boccia S, Cananzi F, D'Ugo D. Ratio of metastatic lymph nodes: Impact on staging and survival of gastric cancer. *EJSO*. 2008;34:519-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.009>.
4. Bouliaris K, Rachiotis G, Diamantis A, Christodoulidis G, Polychronopoulou E, Tepetes K. Lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer patients following D1 resection Comparison with the current TNM staging system. *EJSO*. 2017;43:1350-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.013>.
5. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol*. 2015;24:84-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2015.03.001>.
6. Surgical management of invasive gastric cancer [consultado 28 Dic 2020] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/2481>
7. Lui H, Deng J, Zhang R, Hao X, Jiao X, Liang H. The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS for evaluating the prognosis of gastric cancer. *Int J Surg*. 2013;11:419-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.03.009>.
8. Qui MZ, Qui HJ, Wang ZQ, Ren C, Wang DS, Zang DS, et al. The tumor-log odds of positive lymph nodes-metastasis staging system, a promising new staging system for gastric cancer after D2 resection in China. *PLoS One*. 2012;7:e31736. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031736>.
9. Kim Y, Malcolm H, Poultides GA, Fields RC, Weber SM, Votanopoulos KI, et al. Impact of lymph node ratio in selecting patients with resected gastric cancer for adjuvant therapy. *Surgery*. 2017;162:285-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.023>.
10. Hung YS, Chang SC, Lui KH, Hung CY, Kuo YC, Tsai CY, et al. A prognostic model based on lymph node metastatic ratio for predicting survival outcome in gastric cancer patients with N3b subclassification. *Asian J Surg*. 2019;42:85-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.10.001>.
11. Pan S, Wang P, Xing Y, Li K, Wang Z, Xu H, et al. Retrieved lymph nodes from different anatomic groups in gastric cancer: A proposed optimal number, comparison with other nodal classification strategies and its impact on prognosis. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:1-12. <http://dx.doi.org/10.1186/s40880-019-0394-4>.
12. Gu P, Deng J, Sun Z, Wang Z, Wang W, Liang H, et al. Superiority of log odds of positive lymph nodes (LODDS) for prognostic prediction after gastric cancer surgery: A multi-institutional analysis of 7620 patients in Chin. *Surg Today*. 2021;51:101-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-020-02091-7>.
13. Aurello P, Petrucciani N, Nigri GR, La Torre M, Magistri P, Tierno S, et al. Log odds of positive lymph nodes (LODDS): What are their role in the prognostic assessment of gastric

- adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1254-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2539-8>.
14. Chen LJ, Chung K, Chang Y, Chang Y. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Surg Oncol.* 2015;24:239-47. <http://dx.doi.org/10.1014/j.suronc.2015.05.001>.
 15. Persiani R, Cananci F, Biondi A, Paliani G, Tufo A, Ferrara F, et al. Log odds positive lymph nodes in colon cancer: A meaningful ratio-based lymph node classification system. *World J Surg.* 2012;36:667-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-011-1415-x>. PMID: 22270984.
 16. Calero A, Escrig-Sos J, Mingol F, Arroyo A, Martinez-Ramos D, de Juan M, et al. Usefulness of the log odds of positive lymph nodes to predict and discriminate prognosis in gastric carcinomas. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:813-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2728-5>.
 17. Sun Z, Xu Y, de Li M, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, et al. Log odds of positive lymph nodes: A novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer.* 2010;116:2571-80. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24989>. PMID: 20336791.
 18. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH, Poultsides G, Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Data driven staging for the seventh edition of American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging Manuals. *Cancer.* 2010;116:3763-73. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25146>. PMID: 20564099.
 19. Zhu J, Xue Z, Zhang S, Guo X, Zhai L, Shang S, et al. Integrated analysis of the prognostic role of the lymph node ratio in node-positive gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;57:76-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.08.002>.
 20. Allum W, Osorio J. EURECCA Oesophago-Gastric Cancer Project. *Cir Esp.* 2016;94:255-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cireng.2015.12.002>.