



## ORIGINAL

# Valor predictivo pretratamiento del cociente neutrófilos/linfocitos circulantes sobre la posibilidad de resección R0 en el cáncer gástrico



Ana Borda\*, Juan Vila, Ignacio Fernández-Urién, José Manuel Zozaya, Ana Guerra y Fernando Borda

Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, España

Recibido el 17 de noviembre de 2015; aceptado el 11 de marzo de 2016  
Disponible en Internet el 30 de abril de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;  
Resecabilidad;  
Cociente  
neutrófilos/linfocitos

### Resumen

**Introducción:** Se necesitan nuevos parámetros, complementarios al TNM clínico, para orientar preoperatoriamente acerca de la reseccabilidad R0 del cáncer gástrico. Analizaremos el posible valor predictivo del cociente neutrófilos/linfocitos (N/L) circulantes sobre dicha reseccabilidad. **Métodos:** Estudiamos retrospectivamente 257 carcinomas gástricos, diagnosticados consecutivamente y sin tratamiento neoadyuvante. Realizamos un análisis univariante y multivariante de la frecuencia de casos con resección R0 entre los grupos con cociente N/L «normal» (< 5) y «patológico» (≥ 5). Adicionalmente, estudiamos el subgrupo de pacientes operados (n = 156), analizando la frecuencia de resección R0, según su cociente N/L < 5 o ≥ 5. **Resultados:** Fueron operados 156 casos, con 139 resecciones R0. Registramos un cociente N/L elevado en 46 casos (17,9%). Globalmente, la reseccabilidad R0 fue superior en los pacientes con cociente N/L < 5: 59,7% frente al cociente ≥ 5: 28,6% (p < 0,001; OR = 3,76; IC 95% = 1,78-8,04). En el análisis multivariante se confirma la relación entre cociente N/L < 5 y resección R0 (p = 0,006; OR = 3,86; IC 95% = 1,46-10,22). En el subgrupo de pacientes operados se mantiene la mayor frecuencia de resección R0 en los casos con cociente < 5: 91,3% frente a 72,2% (p = 0,015; OR = 4,04; IC 95% = 1,23-13,26).

**Conclusiones:** De modo global, un cociente N/L < 5 en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico se relaciona de modo significativo e independiente con una mayor frecuencia de resección tumoral R0. En el subgrupo de pacientes operados se confirma esta mayor proporción de resección R0 en los casos con cociente N/L < 5.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abordamartin@yahoo.es](mailto:abordamartin@yahoo.es) (A. Borda).

**KEYWORDS**

Gastric cancer;  
Resectability;  
Neutrophil/lymphocyte  
ratio

## Pretreatment predictive value of blood neutrophil/lymphocyte ratio in R0 gastric cancer resectability

**Abstract**

**Introduction:** New parameters complementary to clinical TNM classification are needed, to orient preoperative on the possibility of a R0 gastric cancer resection. We analysed the possible predictive value of blood neutrophil/lymphocytic ratio (N/L) in relation to resectability.

**Methods:** Two hundred and fifty-seven gastric cancers consecutively diagnosed and without neoadjuvant treatment were retrospectively studied. Univariate and multivariate analysis of the frequency of R0 cases was performed between groups with a normal N/L ratio (< 5) and pathological N/L ratio ( $\geq 5$ ). Furthermore, we studied the subgroup of operated patients ( $n = 156$ ) analysing the frequency of R0 resection according to N/L ratio < 5 or  $\geq 5$ .

**Results:** One hundred and fifty-six patients underwent surgical intervention, of which 139 had R0 resections. A high N/L ratio was registered in 46 cases (17.9%). Globally, resectability was higher in patients with a N/L ratio < 5: 59.7% vs. N/L ratio  $\geq 5$ : 28.6% ( $P < .001$ ; OR = 3.76; 95% CI = 1.78-8.04). The relation between N/L ratio < 5 and R0 resection was confirmed in the multivariate ( $P = .006$ ; OR = 3.86; 95% CI = 1.46-10.22). In the operated subgroup, the higher frequency of R0 resection achievement is maintained in cases with N/L ratio < 5: 91.3% vs. 72.2% ( $P = .015$ ; OR = 4.04; 95% CI = 1.23-13.26).

**Conclusions:** The presence of a N/L ratio < 5 at the diagnosis of a gastric carcinoma is related in a significant and independent way with a higher frequency of R0 tumoral resection, globally. This higher proportion of R0 resection cases in patients with a N/L < 5 ratio is confirmed in the subgroup of operated patients.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

**Introducción**

El cáncer gástrico es un proceso patológico heterogéneo que incluye diferentes perfiles clínicos, epidemiológicos y moleculares<sup>1</sup>. Esta neoplasia viene presentando a lo largo de las últimas décadas un descenso en su incidencia, especialmente en los países occidentales<sup>2</sup>. No obstante, sigue manteniendo una elevada mortalidad, estimada a nivel mundial en 740.000 fallecimientos/año<sup>3</sup>, lo que supone el 10% de todos los *exitus* por cáncer<sup>4</sup>, solo superada por el cáncer de pulmón<sup>5</sup>. En el carcinoma gástrico se han publicado unas cifras de supervivencia a los 5 años de tan solo un 25%<sup>2</sup>, debidas a que muy frecuentemente el diagnóstico del tumor se efectúa en estadios avanzados<sup>6</sup>. La posibilidad de supervivencia pasa por la resección radical (R0) de la neoplasia<sup>3,7</sup>, aunque con frecuencia la extirpación no pueda asegurarse previamente y, de hecho, un elevado porcentaje de los pacientes acaba siendo no susceptible de resección<sup>3</sup>.

La orientación sobre la posible resecabilidad de la lesión se establece básicamente mediante la estadificación tumoral TNM clínica o pretratamiento<sup>8</sup>. A pesar de la mejoría de las exploraciones diagnósticas, sigue dándose el hecho de que la cirugía programada con intención curativa descubre entre un 5 y un 20% de casos con mayor progresión locorreccional de la esperada y, sobre todo, de metástasis peritoneales o viscerales, no detectadas en la estadificación previa y que hacen irresecable al tumor<sup>9,10</sup>, lo que limita la validez predictiva del TNM clínico<sup>11,12</sup>. Una correcta clasificación previa de los pacientes es muy importante tanto para orientar más eficazmente una posible terapia con neoadyuvancia en caso de enfermedad avanzada<sup>13</sup> como para intentar

evitar laparotomías innecesarias, con su coste y morbilidad añadidos. Por tanto, antes de iniciar un tratamiento, sería útil contar con otros parámetros, aplicables a la totalidad de los casos diagnosticados de cáncer gástrico e independientes del TNM, que fueran potencialmente predictivos de resecabilidad R0<sup>14</sup>. Para ello se ha analizado el posible valor predictivo de una serie de variables séricas que pudieran complementar la estadificación tumoral. Dentro de estos parámetros se han incluido marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario y el antígeno carbohidratado 19-9, obteniéndose unos valores de sensibilidad para el diagnóstico de metástasis inferiores al 40%<sup>15</sup>. Muy recientemente, se ha postulado una relación entre el cociente de neutrófilos/linfocitos circulantes (cociente N/L) y la frecuencia de diseminación metastásica en el cáncer gástrico<sup>3,16</sup>, que haría irresecable la lesión. Dicho cociente N/L forma parte de la respuesta inflamatoria sistémica del paciente frente al tumor<sup>17</sup>. Contamos con 3 metaanálisis del año 2015<sup>18-20</sup> que confirman un peor pronóstico en los casos de cáncer gástrico resecado que previamente presentaban un cociente N/L elevado, relacionándolo con una posible mayor progresión de las lesiones en estos pacientes. Sin embargo, no disponemos de trabajos que analicen –antes de iniciarse el tratamiento y que, por tanto, incluyan casos con y sin indicación de cirugía– el valor pronóstico de un cociente N/L elevado sobre la posibilidad de resección R0 tumoral, independientemente del estadio TNM clínico del paciente. Por ello, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar, en todos los casos en los que se diagnosticó el tumor, el valor predictivo de la elevación del cociente N/L en sangre periférica sobre la posterior posibilidad de

resección radical del cáncer gástrico, y comprobar si este valor es independiente con respecto a la estadificación TNM preoperatoria. Adicionalmente, hemos querido estudiar, en el subgrupo de pacientes que fueron operados, el valor predictivo del cociente N/L sobre la frecuencia de resección R0 de su neoplasia.

## Pacientes y métodos

Analizamos retrospectivamente una serie de pacientes con carcinoma gástrico registrados durante el periodo enero 2005-diciembre 2009 en nuestro hospital, con una población asistida de 230.000 habitantes en el momento del estudio, obteniéndose la autorización del Comité Ético del centro para la revisión de las historias clínicas informatizadas. Los 257 casos incluidos fueron diagnosticados de modo consecutivo y confirmados mediante gastroscopia con toma de biopsias. Los pacientes no presentaban una enfermedad hematológica ni un proceso infeccioso o inflamatorio que pudiera alterar su fórmula leucocitaria. Fueron excluidos del estudio los casos que recibieron tratamiento neoadyuvante para descartar un posible efecto del tratamiento sobre la posterior reseccabilidad.

Se efectuó el estudio de extensión tumoral mediante tomografía axial computarizada y ecoendoscopia para establecer la estadificación TNM pretratamiento. En 4 pacientes se practicó una laparoscopia diagnóstica. La decisión terapéutica se tomó de forma individualizada por el Comité Interdisciplinar de Tumores Digestivos, compuesto por especialistas en gastroenterología, cirugía digestiva, radiología, anatomía patológica y oncología médica y radioterápica, según los protocolos de nuestro hospital. Las indicaciones de tratamiento se agruparon en: A) casos no operables por el estado del paciente, tanto psíquico como físico (este último se valoró mediante la puntuación pretratamiento de la *American Society of Anesthesiologists* [ASA]; 1: sujeto sano; 2: enfermedad sistémica leve y controlada; 3: enfermedad sistémica grave, no incapacitante, y 4: enfermedad sistémica grave e incapacitante) y en segundo término por su edad; B) casos no operables por la aparente irreseccabilidad del tumor tras el estudio de extensión, debida a la presencia de metástasis, según la estadificación clínica TNM de la *American Joint Committee on Cancer*, 7.ª edición<sup>21</sup>, y C) casos operables con intención curativa, que fueron intervenidos. Los pacientes fueron operados por un mismo equipo quirúrgico especializado, confirmándose la cirugía radical o R0 tras la ausencia de afectación microscópica tumoral en el estudio anatomopatológico de la pieza.

Comparamos las posibles diferencias en cuanto a edad (test de Student) y puntuación ASA (test de  $\chi^2$ ) entre los casos considerados como no operables por las características del paciente y el resto de la serie.

El cociente N/L en sangre periférica se determinó en la analítica más próxima al inicio del tratamiento, una vez diagnosticado el tumor. Este plazo fue siempre inferior a los 7 días naturales. Tras comprobar su distribución normal o no mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, determinamos la mediana y el rango intercuartílico de los valores del cociente N/L en el global de la serie. Con el test de Mann-Whitney comparamos las posibles diferencias de los valores

cuantitativos del cociente N/L entre los grupos con y sin resección tumoral R0.

El punto óptimo de corte del cociente N/L se determinó mediante el estudio de la curva ROC, quedando establecidos como patológicos los valores de N/L iguales o superiores a 5. Efectuamos un análisis univariante de la frecuencia de reseccabilidad R0 mediante los test de  $\chi^2$  y Fisher, determinando la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se valoraron los siguientes parámetros: sexo del paciente; edad mayor de 70 años (punto óptimo de corte según la curva ROC); localización anatómica de la neoplasia: tercio proximal, medio o distal; tipo histológico de Lauren: intestinal o difuso, y grado de diferenciación en las biopsias endoscópicas (bueno, moderado, poco diferenciado e indiferenciado); estadificación tumoral TNM al diagnóstico (I-IV) y, finalmente, cociente N/L  $< 5$  o  $\geq 5$ .

Las variables que mostraron una  $p < 0,05$  fueron incluidas en un análisis multivariante de regresión logística binaria, siendo la variable dependiente la reseccabilidad R0 y calculando la OR así como su IC 95%.

Por último, hemos estudiado por separado al subgrupo de pacientes que se consideraron operables y que fueron intervenidos con intención curativa. En dicho subgrupo cuantificamos los casos con cociente N/L  $\geq 5$  y comparamos la frecuencia de resecciones R0 conseguidas entre los pacientes con y sin cociente N/L patológico.

Para los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS® 19 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.), considerando significativos los valores de  $p < 0,05$ .

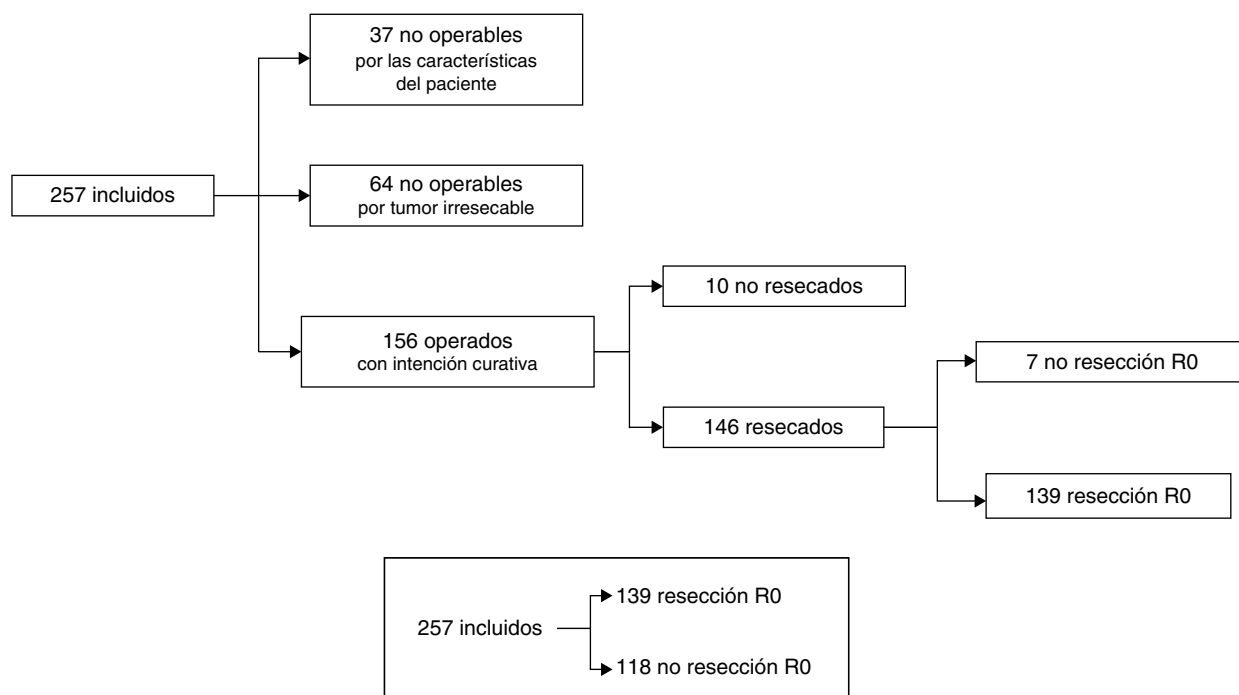
## Resultados

Las principales características de nuestra serie ( $n=257$ ), referentes a los pacientes y a su neoplasia, se describen en la [tabla 1](#).

Los grupos de decisiones terapéuticas se representan en forma de diagrama de flujo en la [figura 1](#) y fueron: A) casos no operables por las características del paciente: 37/257 (14,4%); B) no operables por considerarse irreseccables: 64/257 (24,9%), y C) casos operables con intención curativa: 156/257 (60,7%). Dentro del grupo C, pacientes considerados inicialmente como operables, solo se pudo realizar una laparotomía exploradora en 6/156 casos (3,8%), cirugía paliativa derivativa en 4/156 (2,6%) y resección con bordes microscópicamente afectados (R1) en 7/156 (4,5%). En los 139 casos restantes (89,1%) se consiguió una resección tumoral R0. Nuestra serie global quedó finalmente dicotomizada en casos con resección R0: 139/257 (54,1%) y resto de casos: 118/257 (45,9%) ([fig. 1](#)).

La edad media del grupo A, considerado como no operable por las características del paciente, fue de  $83,8 \pm 9,9$  años, significativamente superior a la del resto de los casos:  $70,8 \pm 11,1$  ( $p < 0,001$ ). Así mismo, la puntuación de la clasificación ASA del grupo A fue superior a la del resto de la serie: grupo A ASA 1=0/37 (0%); ASA 2=3/37 (8,1%); ASA 3=30/37 (81,1%) y ASA 4=4/37 (10,8%). Resto de casos: ASA 1=21/221 (9,5%); ASA 2=83/221 (37,6%); ASA 3=113/221 (51,1%) y ASA 4=3/221 (1,4%), con una significación de  $p < 0,001$ .

Los puntos de corte óptimos de las variables continuas para la valoración de la reseccabilidad R0 (curvas ROC)



**Figura 1** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.

**Tabla 1** Características de la serie estudiada (n = 257)

Variable	Global	
	n	(%)
<i>Sexo masculino</i>	168	(65,4)
<i>Edad &gt; 70 años</i>	167	(65,8)
<i>ASA al diagnóstico</i>		
1	21	(8,2)
2	86	(33,5)
3	143	(55,6)
4	7	(2,7)
<i>Localización gástrica</i>		
Proximal	78	(30,4)
Tercio medio	83	(32,3)
Distal	96	(37,3)
<i>Tipo histológico de Lauren</i>		
Intestinal	187	(73)
Difuso	70	(27)
<i>Grado de diferenciación</i>		
Bien diferenciado	37	(14,4)
Moderado	58	(22,6)
Poco diferenciado	111	(43,2)
Indiferenciado	51	(19,8)
<i>Estadificación tumoral TNM (pretratamiento)</i>		
I	58	(22,6)
II	72	(28)
III	63	(24,5)
IV	64	(24,9)

fueron: edad > 70 años, área bajo la curva = 0,659, y cociente N/L  $\geq 5$ , área bajo la curva = 0,652.

En el conjunto de nuestros casos, la mediana del cociente N/L fue de 2,70, con un rango intercuartílico de 1,80-3,90. En los pacientes con resección R0, los valores cuantitativos del cociente N/L presentaron una mediana de 2,30, con un rango intercuartílico de 1,70-3,40, resultando significativamente superiores ( $p=0,001$ ) a los del grupo sin resección R0: mediana = 3,05, rango intercuartílico 2,20-5,60. Estas diferencias se representan en la [figura 2](#).

En el global de la serie registramos un cociente N/L elevado ( $\geq 5$ ) en 46 casos (17,9%).

No encontramos diferencias significativas en cuanto a las características de los pacientes entre los subgrupos con cociente N/L normal y  $\geq 5$ : edad =  $71,7 \pm 11,8$  versus  $76,3 \pm 10,8$  años ( $p=0,21$ ); sexo masculino: 66,2 versus 61,4% ( $p=0,54$ ), y ASA pretratamiento: 1 = 8,9%; 2 = 36,1%; 3 = 52,6% y 4 = 2,3% versus 1 = 4,5%; 2 = 20,5%; 3 = 72,1% y 4 = 4,5%, respectivamente ( $p=0,10$ ).

En la [tabla 2](#) se exponen los resultados del análisis univariante sobre la frecuencia de resección tumoral R0 entre los diversos parámetros analizados, tanto del paciente como de la neoplasia. La [figura 3](#) representa gráficamente la frecuencia de tumores con resección R0 según el valor normal o patológico del cociente N/L.

Los parámetros con  $p < 0,05$  en el estudio univariable de resecabilidad, es decir, el grado de diferenciación tumoral, la estadificación TNM clínica y el cociente N/L  $\geq 5$ , fueron incluidos en un modelo multivariante, cuyos resultados se muestran en la [tabla 3](#).

En el subgrupo de pacientes operados, la frecuencia de casos con cociente N/L  $\geq 5$  fue de  $18/156 = 11,5\%$ . El valor numérico del cociente N/L presentó una mediana de 2,3,

**Tabla 2** Análisis univariante de la frecuencia de reseabilidad R0

Variable	Resecados R0		Resto de casos		p	OR	(IC 95%)
	n	(%)	n	(%)			
<b>Sexo</b>							
Masculino	92	(54,8)	76	(45,2)	0,765	1,08	(0,63-1,87)
Femenino	47	(52,8)	42	(47,2)			
<b>Edad</b>							
≤ 70 años	56	(62,2)	34	(37,8)	0,055	1,67	(0,96-2,91)
> 70 años	83	(49,7)	84	(50,3)			
<b>Localización tumoral (global)</b>							
Tercio proximal	34	(43,6)	45	(56,4)	0,060	Referencia	
Tercio medio	48	(58,5)	34	(41,5)	0,050	1,87	(1-3,50)
Tercio distal	57	(59,4)	39	(40,6)	0,032	1,93	(1,06-3,53)
<b>Tipo histológico (Lauren)</b>							
Intestinal	107	(57,2)	80	(42,8)	0,099	1,59	(0,88-2,86)
Difuso	32	(45,7)	38	(54,3)			
<b>Grado de diferenciación (global)</b>							
Bien diferenciado	29	(78,4)	8	(21,6)	< 0,001	Referencia	
Moderadamente diferenciado	41	(70,7)	17	(29,3)	0,408	1,50	(0,57-3,55)
Poco diferenciado	50	(45)	61	(55)	0,001	4,42	(1,86-10,52)
Indiferenciado	19	(37,3)	32	(62,7)	< 0,001	6,10	(2,32-16,13)
<b>TNM al diagnóstico (global)</b>							
I	54	(96,4)	4	(3,6)	< 0,001	Referencia	6,76 (2,19-20,85)
II	48	(68,6)	24	(31,4)	0,001		
III	37	(61,7)	26	(38,3)	< 0,001	9,52	(3,06-29,45)
IV	0	(0)	64	(100)	0,996	-	-
<b>Cociente neutrófilos/linfocitos</b>							
< 5	126	(59,7)	85	(40,3)	< 0,001	3,76	(1,78-8,04)
≥ 5 (patológico)	13	(28,6)	33	(71,4)			

IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

**Tabla 3** Análisis multivariante de la frecuencia de reseabilidad R0

Variable	p	OR	(IC 95%)
Grado de diferenciación tumoral	0,030	1,61	(1,05-2,47)
TNM al diagnóstico	< 0,001	5,22	(3,43-7,49)
Cociente neutrófilos/linfocitos < 5	0,007	3,78	(1,44-9,90)

Variable	p	OR	(IC 95%)
Grado de diferenciación tumoral	0,030	1,61	(1,05-2,47)
TNM al diagnóstico	< 0,001	5,22	(3,43-7,49)
Cociente neutrófilos/linfocitos < 5	0,007	3,78	(1,44-9,90)

IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

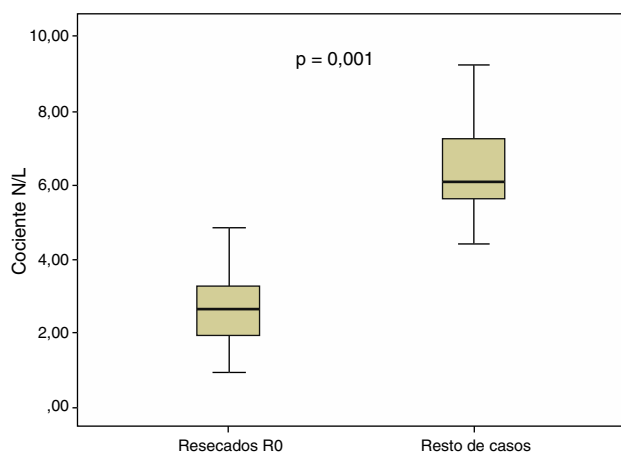
con un rango intercuartílico de 1,70-3,40. En los pacientes operados que presentaron un cociente N/L «normal» (< 5), la frecuencia de conseguirse una resección R0 fue del 91,3 frente al 72,2% de resección R0 en los casos con cociente N/L patológico (p = 0,015; OR = 4,04; IC 95% = 1,23-13,26 (fig. 4).

### Discusión

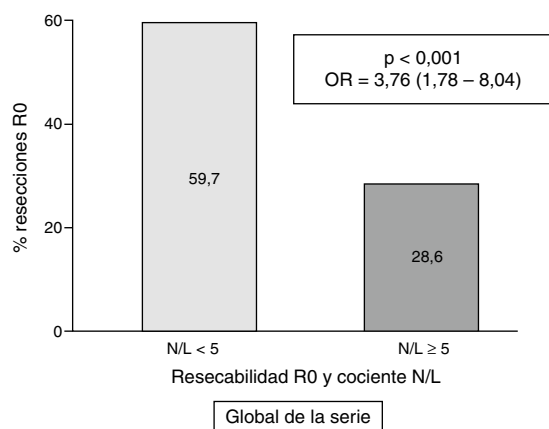
Una vez diagnosticado un carcinoma de estómago, la cirugía resectiva constituye la piedra angular del tratamiento del

paciente<sup>7</sup>. Con la excepción de determinadas circunstancias, como puedan ser la obstrucción, el dolor refractario o la hemorragia persistente, en el carcinoma gástrico no está indicada la intervención sin intención resectiva curativa, ya que la cirugía puramente paliativa no modifica la supervivencia del paciente y aumenta la morbimortalidad<sup>22</sup>.

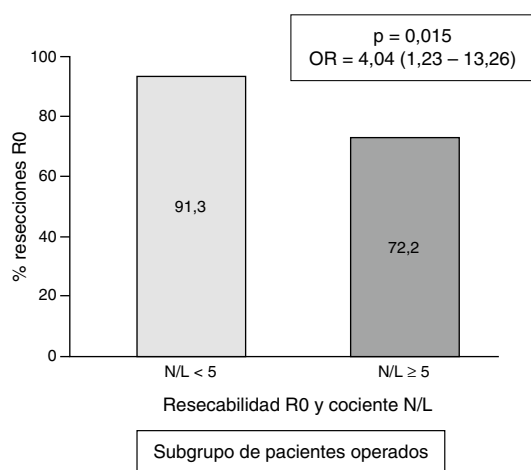
A la hora de indicar el tratamiento deberemos valorar, en primer lugar, si el paciente cumple criterios de operabilidad, es decir, si reúne las condiciones psíquicas y físicas para soportar una cirugía resectiva. Esta decisión conlleva



**Figura 2** Comparación del valor numérico del cociente neutrófilos/linfocitos según la resecabilidad R0.



**Figura 3** Frecuencia de casos con resección R0, según su cociente N/L, en el global de la serie (n = 257).



**Figura 4** Frecuencia de casos con resección R0, según su cociente N/L, en el subgrupo de pacientes operados (n = 156).

un posible componente subjetivo, especialmente en cuanto a la capacidad psíquica. En nuestro caso, las resoluciones fueron tomadas por un comité interdisciplinar formado por el mismo equipo de especialistas a lo largo del estudio y sin tener en cuenta el posible valor del cociente N/L que

posteriormente hemos analizado. Por ello, consideramos que la estimación de inoperabilidad no habrá constituido un factor de sesgo para la valoración de nuestros resultados. Como era de esperar, al comparar retrospectivamente los casos no operables por las características del paciente con el resto, se confirma una significativa mayor edad y comorbilidad, estimada mediante la clasificación ASA.

Una vez considerado el caso como operable, se pasará a valorar la posible resecabilidad del tumor. Este criterio terapéutico se preestablece antes de iniciar el tratamiento, teniendo en cuenta el grado de extensión de la neoplasia, registrado en las exploraciones de estadificación tumoral, y aceptándose que la presencia de metástasis peritoneales o a distancia contraindica la indicación quirúrgica con intención curativa<sup>23,24</sup>. Siguiendo estos criterios, 64 pacientes fueron descartados para la cirugía por presentar un tumor irresecable.

La estadificación se fundamenta en pruebas radiológicas, sobre todo la tomografía axial computarizada<sup>11</sup> y con menor frecuencia la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones<sup>25</sup>. Estas técnicas tienen un valor limitado para la estratificación locorregional del tumor y para la detección de metástasis peritoneales o lesiones pequeñas y superficiales en el hígado<sup>11</sup>. La realización de una ecodoscopia mejora la valoración del crecimiento locorregional de la neoplasia, de las colecciones líquidas perigástricas<sup>26</sup> y de la carcinomatosis peritoneal<sup>11,26</sup>, pero tiene una escasa utilidad para la identificación de metástasis a distancia<sup>9</sup>, estando menos establecida la utilidad de otras exploraciones como la laparoscopia diagnóstica. Este último procedimiento, efectuado con o sin ecografía incorporada, si bien presenta una mayor precisión para el diagnóstico de metástasis, resulta una técnica más agresiva y costosa<sup>9,22</sup>, habiéndose aconsejado limitar su empleo a tumores con estadio clínico T3-T4, sin aparente afectación adenopática ni metastásica<sup>22</sup>.

El criterio de resección radical solo puede establecerse tras la intervención quirúrgica y el examen histológico de la pieza, que debe confirmar la extirpación con bordes libres del tumor, junto con una adecuada linfadenectomía. Los criterios de irresecabilidad incluyen la afectación de hígado, páncreas, ligamento hepatoduodenal, aorta, tronco celiaco, arterias esplénica, hepática común y mesentérica superior, venas mesentérica superior y cava inferior, así como la pared abdominal<sup>9</sup>.

En nuestra serie se excluyeron de antemano los casos que recibieron tratamiento neoadyuvante, dada su posible influencia sobre la ulterior tasa de resección radical<sup>27</sup>. La frecuencia registrada de casos con resección R0 sobre el total de los tumores que inicialmente fueron considerados como operables fue del 89,1%, y se sitúa en los límites altos de concordancia publicados por otros autores, que muestran una considerable proporción de pacientes que en el estudio pretratamiento de extensión fueron considerados como operables con intención curativa, y que tras una laparotomía pasaron a ser casos no resecables<sup>10,11,28</sup>.

Dadas las limitaciones de la estadificación tumoral TNM prequirúrgica<sup>11</sup>, sería útil disponer de otras variables predictoras de resecabilidad, independientes del TNM, para poder mejorar la estrategia terapéutica en el cáncer gástrico<sup>29</sup>. Además de evitar laparotomías innecesarias, ayudaría a seleccionar grupos de pacientes irresecables de entrada,

que se pudieran beneficiar de un tratamiento neoadyuvante, con la posibilidad de un posterior rescate para la cirugía<sup>27</sup>.

Ya se ha comentado que el cociente N/L en sangre periférica expresa la respuesta inflamatoria sistémica del paciente en distintas neoplasias<sup>30-32</sup> y también en el cáncer de estómago<sup>33</sup>. El «microambiente» del tumor incluye células con acción inmunológica. Los neutrófilos y los linfocitos forman parte del estroma de la neoplasia y se correlacionan estrechamente con los neutrófilos y linfocitos circulantes en sangre periférica<sup>29</sup>, formando parte el cociente N/L de la respuesta inflamatoria sistémica del huésped frente al tumor<sup>17</sup>. Los neutrófilos facilitan la progresión de la lesión induciendo la mutación de genes supresores tumorales, segregando citocinas y enzimas promotoras de la proliferación tumoral y la metastatización, liberando elastasas y la enzima matriz metalopeptidasa-9 que degrada la matriz extracelular. Así mismo, los neutrófilos inhiben la apoptosis y estimulan la angiogénesis mediante la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial<sup>29,34,35</sup>. Por su parte, la disminución de linfocitos conlleva una disfunción en la actividad citolítica, células *natural killer* y células T activadas<sup>36</sup>. La elevación del cociente N/L se ha relacionado con una menor supervivencia tras la resección aparentemente curativa del carcinoma gástrico<sup>18-20,37,38</sup>. Para explicar este peor pronóstico se ha asociado el incremento del cociente N/L con una mayor facilidad para el crecimiento del tumor, expresada como una mayor frecuencia de casos T4<sup>37</sup> y de aparición de metástasis<sup>3,16</sup>. Por este motivo, y ante la falta de referencias bibliográficas, hemos querido analizar, en la totalidad de nuestros casos incluidos, la posible capacidad predictora de la elevación del cociente N/L pretratamiento sobre la ulterior resecabilidad R0 del tumor, incluyendo tanto a los pacientes no resecados como a aquellos en los que se consiguió una extirpación radical del tumor.

A la hora de valorar al cociente N/L en el cáncer gástrico se han utilizado diferentes puntos de corte<sup>7,20,36,38,39</sup>, estando todavía por definir cuál puede ser el que mejor discrimine a los pacientes. Para nuestro estudio, y al igual que otros autores<sup>7,40</sup>, establecimos como *cutoff* óptimo un valor  $\geq 5$ , que se alcanzó en uno de cada 6 casos. Como en otras publicaciones<sup>33,41</sup>, nuestros pacientes con cociente N/L patológico no mostraron diferencias significativas en relación con la edad, el sexo o la puntuación de comorbilidad (ASA) con respecto al subgrupo con cociente N/L normal, siendo el valor cuantitativo del cociente N/L significativamente inferior en los pacientes con resección R0 en comparación con el resto de los casos. Hemos valorado la posible relación entre el cociente N/L y la resecabilidad, comparando la frecuencia de los casos en los que se consigue una resección R0 entre los subgrupos con y sin cociente patológico. Nuestro estudio muestra que, en el momento del diagnóstico de la neoplasia, un valor elevado del cociente N/L se relaciona significativamente con una menor posibilidad de resecabilidad R0, alcanzándose un valor de la OR cercano a 4.

En el análisis multivariante efectuado, confirmamos cómo el cociente N/L mantiene su significación y, por tanto, su valor predictivo sobre una ulterior resección radical. Este valor se muestra independiente tanto de la clasificación TNM pretratamiento como de otras variables relacionadas con

una mayor agresividad biológica de la neoplasia, como su menor grado de diferenciación<sup>33</sup>.

En el subgrupo de 156 pacientes operados con intención curativa hemos registrado un descenso tanto de la frecuencia de casos con cociente N/L patológico como del valor cuantitativo del cociente. Dado que los casos operables corresponden en su mayoría a neoplasias menos avanzadas, nuestros resultados apoyarían la relación propuesta entre el cociente N/L y el grado de desarrollo tumoral<sup>3,16,37</sup>.

En el análisis efectuado en el grupo de los pacientes operados también hemos registrado una significativa mayor frecuencia de casos con resección R0 entre los pacientes con cociente N/L «normal», confirmándose una OR 4 veces mayor de alcanzar una resección radical con respecto a los enfermos con un cociente N/L patológico. No obstante, el reducido número de pacientes en los que no se consiguió una resección R0 limita la validez de nuestros resultados.

La determinación del cociente N/L en sangre periférica es un parámetro sencillo, de muy fácil obtención, no agresivo y que tiene un coste mínimo. El registro de un cociente N/L elevado podría ayudar a seleccionar, desde el mismo momento del diagnóstico del cáncer gástrico, un subgrupo de pacientes con menor posibilidad de conseguir una resección radical de su neoplasia. En estos casos deberían considerarse otras posibilidades antes de indicar una cirugía con intención curativa, que tendría mayores probabilidades de verse gravada con los costes y la morbilidad de una laparotomía no terapéutica. Otra posible utilidad de nuestros hallazgos, que nos limitamos a mostrar y que deberá ser confirmada en estudios posteriores, podría ser la orientación para indicar una laparoscopia diagnóstica en los pacientes con cociente N/L patológico, especialmente en los que se hayan considerado como candidatos a una cirugía con intención curativa. La laparoscopia presenta una elevada precisión para la confirmación de metástasis peritoneales y viscerales que contraindicasen la cirugía y pudieran ser tributarias de un tratamiento neoadyuvante<sup>9</sup>, pero conlleva una mayor agresividad y consumo de recursos sanitarios, por lo que sus criterios de indicación todavía siguen en discusión.

Al igual que el resto de los trabajos consultados, nuestro estudio tiene la limitación de ser retrospectivo, lo que resta validez a los resultados obtenidos. Por una parte, al tratarse de un análisis unicéntrico se asegura que los pacientes han sido operados por un único equipo especializado, lo que evita el posible sesgo debido a los cirujanos. A esta ventaja inicial se opone el inconveniente de no contar con una validez externa y presentar una casuística más limitada, hecho que se acentúa al estudiar la frecuencia de resección R0 en el subgrupo de pacientes operados con intención curativa. Por todo ello, y ante la falta de antecedentes bibliográficos, especialmente en nuestra área geográfica, creemos necesario efectuar nuevos estudios, preferiblemente prospectivos y multicéntricos, que puedan confirmar el valor predictivo del cociente N/L pretratamiento sobre la probabilidad de resección R0 en el carcinoma gástrico.

## Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa ayuda prestada por Berta Ibáñez (NavarraBiomed, Fundación Miguel Servet; REDISSEC) en la elaboración del estudio estadístico.

## Bibliografía

- García-González MA, Lanás A. Genetic susceptibility and gastric cancer risk: The importance of meta-analyses as a statistical tool. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:421–6.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10–29.
- Grenader T, Plotkin Y, Mohammadi B, Dawas K, Hashemi M, Mughal M, et al. Predictive value of the neutrophil/lymphocyte ratio in peritoneal and/or metastatic disease at staging laparoscopy for gastric and esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:267–71.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- Ferlay J, Shin JR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
- Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: A multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:5937–42.
- Pan QX, Su ZJ, Zhang JH, Wang CR, Ke SY. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1375–85.
- Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Yokoe T, Miki C, Kusunoki M. Prognostic significance of host and tumor related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg*. 2010;34:285–90.
- Mortensen MB, Fristrup CW, Ainsworth AP, Pless T, Nielsen HO, Hovendal C. Combined preoperative endoscopic and laparoscopic ultrasonography for prediction of R0 resection in upper gastrointestinal tract cancer. *Br J Surg*. 2006;93:720–5.
- Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21:625–33.
- Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:19.
- Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1853–9.
- Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, et al. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3726–31.
- Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2016;263:292–7.
- Lai H, Jin Q, Lin Y, Mo X, Li B, He K, et al. Combined use of lysil oxidase, carcino-embryonic antigen, and carbohydrate antigens improves the sensitivity of biomarkers in predicting lymph node metastasis and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2014;35:10547–54.
- Nakayama Y, Gotohda N, Shibasaki H, Nomura S, Kinoshita T, Hayashi R. Usefulness of the neutrophil/lymphocyte ratio measured preoperatively as a predictor of peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2014;44:2146–52.
- Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011;104:504–10.
- Chen J, Hong D, Zhai Y, Shen P. Meta-analysis of associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis of gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13:122.
- Hu ZD, Huang YL, Qin BD, Tang QQ, Yang M, Ma N, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Ann Transl Med*. 2015;3:50, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.26>
- Zhang XJ, Liu YG, Shi XJ, Chen XW, Zhou D. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;21:84–91.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intrabdominal cancers: An evidence-based review. *Surg Endosc*. 2009;23:231–41.
- Sadeghi B, Arvieux C, Gehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies. Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358–63.
- Polkolski M. Endosonographic staging of upper gastrointestinal malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:649–61.
- Ozkan E, Araz M, Soydal C, Kucuk ON. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: Comparison with spiral CT. *World J Surg Oncol*. 2011;9:75.
- Repiso A, López-Pardo R, Arribas C, Aranzana A, Abad S, Rodríguez-Merlo R, et al. Significado del líquido libre perigástrico identificado por ecoendoscopia en pacientes con cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:691–6.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick FJ, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210–8.
- Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012;79:1085–91.
- Xu AM, Huang L, Zhu L, Wei ZJ. Significance of peripheral neutrophil-lymphocyte ratio among gastric cancer patients and construction of a treatment-predictive model: A study of 1131 cases. *Am J Cancer Res*. 2014;4:189–95.
- Oh BS, Jang JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013;13:78.
- Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134:2403–13.
- Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217–24.
- Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts



- poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010;13:170–6.
34. Depuydt B, van Loo G, Vandenabeele P, Declercq W. Induction of apoptosis by TNF receptor 2 in a T-cell hybridoma is FADD dependent and blocked by caspase-8 inhibitors. *J Cell Sci*. 2005;118:497–504.
  35. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–70.
  36. El-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence of the myeloperoxidase system. *J Immunol*. 1987;139:2406–13.
  37. Graziosi L, Marino E, de Angelis V, Rebonato A, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocyte ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg*. 2015;209:333–7.
  38. Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients undergoing surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2014;110:935–41.
  39. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Differential impact of the neutrophil-lymphocyte ratio on the survival of patients with stage IV gastric cancer. *Dig Surg*. 2014;31:327–33.
  40. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73:215–20.
  41. Yu L, Lv CY, Yuan AH, Chen W, Wu AW. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6280–6.