

## Valor predictivo pre-tratamiento del Índice Pronóstico Nutricional sobre la supervivencia del carcinoma gástrico

### *Predictive pre-treatment value of the Prognostic Nutritional Index on survival in gastric carcinoma*

A. Borda, F. Borda, J. Vila, I. Fernández-Urién, J.M. Zozaya, A. Guerra

#### RESUMEN

**Fundamento.** El Índice Pronóstico nutricional (IPN) combina los valores de los linfocitos circulantes y la albúmina sérica y, en la literatura asiática, se le ha relacionado con el pronóstico tras la resección R0 del cáncer gástrico, sin disponer de resultados en países occidentales. Estudiamos, en el momento del diagnóstico del tumor, el posible valor pronóstico independiente del IPN, sobre la supervivencia.

**Pacientes y Métodos.** Revisamos 234 carcinomas gástricos consecutivos, determinando la supervivencia global y la específica por el tumor. Consideramos patológicos los valores del IPN pre-tratamiento < 40. Realizamos un análisis univariante y multivariante de las supervivencias según el IPN, incluyendo las siguientes variables de ajuste: edad > 70 años, ASA anestésico al diagnóstico, tamaño de la neoplasia > 5 cm, tipo macroscópico infiltrante, grado indiferenciado y estadificación clínica TNM mediante ecoendoscopia y/o TAC.

**Resultados.** El análisis univariante registró una mayor supervivencia global y específica en los casos con IPN  $\geq$  40 versus IPN < 40: [HR = 2,28; IC 95% = (1,60-3,26);  $p < 0,001$ ] y [HR = 2,35; IC 95% = (1,63-3,39);  $p < 0,001$ ], respectivamente. El análisis multivariante confirmó un mejor pronóstico independiente en los casos con IO  $\geq$  40: supervivencia global: [HR = 1,48; IC 95% = (1,02-2,16);  $p = 0,040$ ], supervivencia específica: [HR = 1,51; IC 95% = (1,03-2,23);  $p = 0,036$ ].

**Conclusiones.** En el momento del diagnóstico del cáncer gástrico e incluyendo la totalidad de los casos registrados, un IPN  $\geq$  40 se acompaña de una supervivencia global y específica por el tumor significativamente mayor. En nuestra serie, este mejor pronóstico es independiente del grupo de edad del paciente, de su clasificación ASA, del tamaño y grado de diferenciación de la neoplasia y de su estadificación clínica TNM.

**Palabras clave.** Carcinoma gástrico. Valor predictivo pre-tratamiento. Índice pronóstico nutricional. Supervivencia. Indicador pronóstico.

#### ABSTRACT

**Background.** The Prognostic Nutritional Index (PNI) combines the values of circulating lymphocytes and serum albumin and, in the Asian literature; it has been related with the prognosis following R0 resection of gastric cancer. No results are available in Western countries. We study the possible independent prognostic value, at the moment of the tumour's diagnosis, of PNI on survival.

**Patients and methods.** We review 234 consecutive gastric carcinomas, calculating global survival and tumour-specific survival. We considered pre-treatment PNI values of < 40 to be pathological. We carried out a univariate and multivariate analysis of cases of survival according to PNI, including the following adjustment variables: age > 70 years, ASA anaesthetic at the time of diagnosis, size of the neoplasia > 5cm, macroscopic type, undifferentiated degree and TNM clinical stage through echoendoscopy and/or CAT.

**Results.** The univariate analysis registered greater global and specific survival in cases with PNI  $\geq$  40 versus PNI < 40: [HR = 2.28; CI 95% = (1.60-3.26);  $p < 0.001$ ] and [HR = 2.35; CI 95% = (1.63-3.39);  $p < 0.001$ ], respectively. The multivariate analysis confirmed a better independent prognosis in cases with IO  $\geq$  40: global survival: [HR = 1.48; CI 95% = (1.02-2.16);  $p = 0.040$ ], specific survival: [HR = 1.51; CI 95% = (1.03-2.23);  $p = 0.036$ ].

**Conclusions.** At the moment of diagnosis of gastric cancer and including all registered cases, a PNI  $\geq$  40 is accompanied by a significantly greater global and tumour-specific survival. In our series, this better prognosis is independent of the patient's age group, his/her ASA classification, the size and degree of differentiation of the neoplasia and its TNM clinical stage.

**Keywords.** Gastric carcinoma. Pre-treatment predictive value. Prognostic nutritional index. Survival. Prognostic indicator.

An. Sist. Sanit. Navar. 2016; 39 (2): 227-235

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA). Pamplona. España.

Recepción: 25-01-2016

Aceptación provisional: 08-03-2016

Aceptación definitiva: 08-04-2016

#### Correspondencia:

Fernando Borda  
Olite 37, 7º Izqda.  
31004 Pamplona  
Email: bordafernando@yahoo.es

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

## INTRODUCCIÓN

En Europa, el carcinoma gástrico ha presentado un notable descenso en su incidencia<sup>1</sup>, hecho que también se ha confirmado en nuestra comunidad<sup>2</sup>. No obstante, y a pesar de las mejoras en los tratamientos quirúrgicos y oncológicos, la mortalidad de dicha neoplasia sigue siendo muy elevada, con unas tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de tan solo un 20-30% en los países occidentales<sup>3</sup>. En España se ha estimado un total de 5400 fallecimientos en el año 2012 por esta causa<sup>4</sup>, alcanzando el cáncer gástrico en Navarra el cuarto lugar en número de muertes causadas por tumores en hombres y el tercero en mujeres<sup>2</sup>.

Dentro de este mal pronóstico general, se registra una notable variabilidad individual en cuanto a la supervivencia, por lo que es muy importante el poder conocer los factores predictivos acerca de la posible evolución de un determinado paciente<sup>5,6</sup>. El tratamiento del cáncer gástrico se basa fundamentalmente en una cirugía radical<sup>7</sup>. Para conseguirla hay que valorar en primer lugar la operabilidad, es decir si el paciente está en condiciones físicas y psíquicas de soportar una intervención. En caso afirmativo deberemos considerar la posible reseccabilidad con intención curativa del tumor, ya que en esta neoplasia habitualmente se desaconseja la cirugía paliativa por sus tasas de morbi-mortalidad, sin aumentar la supervivencia<sup>8</sup>. La reseccabilidad es un criterio que se confirma tras la cirugía y que en el momento del diagnóstico tan solo puede presumirse mediante la clasificación tumoral TNM clínica, cuya precisión es limitada y tiende a la infra-estadificación en al menos un 20 % de los casos<sup>9,10</sup>. Por todo ello, precisamos disponer de otros parámetros predictivos, independientes del TNM clínico, y que se puedan determinar en el momento del diagnóstico del tumor<sup>5,6</sup>.

El Índice Pronóstico Nutricional (IPN) es un cociente que une los valores de los linfocitos circulantes en sangre periférica con los de la albúmina sérica, presentando características de marcador nutricional e inmunológico y se ha empleado fundamen-

talmente en estudios de países asiáticos<sup>11</sup>. Está incluido dentro de los parámetros que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica antitumoral<sup>12,13</sup>, por lo que se le ha relacionado con el pronóstico de diversas neoplasias del tracto digestivo<sup>11,14</sup>.

La gran mayoría de los trabajos que analizan los posibles factores pronósticos en el cáncer gástrico se refieren a los casos en los que se ha practicado una gastrectomía aparentemente curativa (R0), por lo que su utilidad se ve limitada, ya que en un amplio porcentaje de pacientes no se llega a practicar una resección tumoral radical<sup>7</sup>. En la actualidad, todavía carecemos de datos suficientes en nuestro medio acerca de las variables con valor predictivo que puedan utilizarse en el momento del diagnóstico del tumor, que es cuando se debe tomar una decisión terapéutica. Por todo ello hemos planteado este estudio, con el objetivo de determinar el posible valor predictivo del IPN, cuantificado en el momento del diagnóstico de la neoplasia, sobre la supervivencia del paciente. Así mismo pretendemos analizar si dicho valor pronóstico es independiente de otros parámetros pre-tratamiento como la edad y co-morbilidad del enfermo, de determinadas características histológicas de la neoplasia y del grado de extensión del tumor, valorado mediante su estadificación TNM clínica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohorte histórica, correspondiente a una serie de carcinomas gástricos, registrados de modo consecutivo en nuestro servicio durante el periodo enero 2005-diciembre 2009, contando con la aprobación del Comité Ético de investigación Clínica del Gobierno de Navarra. El diagnóstico de las neoplasias se efectuó mediante gastroscopia con toma de biopsias. De los 259 tumores contabilizados se excluyeron 4 casos por *exitus* en los primeros 30 días del post-operatorio, por haber sido el fallecimiento una consecuencia directa de las complicaciones presentadas tras la intervención, 3 por presentar otra neoplasia maligna sincrónica y 18 por datos incompletos de analítica,

estadificación tumoral pre-tratamiento o seguimiento clínico, por lo que el número de pacientes finalmente incluidos para el análisis quedó reducido a 234.

El seguimiento se realizó con revisiones de control cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses hasta los 5 años y anuales a partir de esa fecha. El tiempo de seguimiento clínico se consideró desde el momento del diagnóstico lesional, y por tanto antes del inicio del tratamiento, hasta el *exitus* del paciente o la fecha de finalización del estudio. Analizamos tanto la supervivencia específica (solo se contabilizan los *exitus* en relación directa con el tumor), como la supervivencia global (se incluyen todos los fallecimientos, por cualquier causa, durante el periodo de seguimiento).

El IPN, también denominado índice de Onodera, se cuantificó empleando la fórmula:  $[10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{cifra de linfocitos circulantes/mm}^2]$ , determinándose en un plazo inferior a los 7 días del diagnóstico del tumor. Siguiendo las indicaciones de su autor, consideramos como patológicos los valores del IPN menores a 40<sup>15</sup>.

Se llevó a cabo un análisis univariante de las curvas de supervivencia mediante los tests de Kaplan Meier y log rank, estudiando los siguientes parámetros, registradas en el momento del diagnóstico: sexo del paciente; edad superior a 70 años (punto óptimo de corte según el estudio de la curva ROC); puntuación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), dicotomizada en 1-2 versus 3-4; localización preferente del tumor, establecida endoscópicamente en: tercio proximal, medio y distal; tamaño de la lesión mayor de 5 cm (gastroscofia), tipo macroscópico infiltrante versus resto, según la clasificación japonesa del cáncer gástrico (3ª edición)<sup>16</sup>; tipo histológico de Lauren: intestinal o difuso; grado de diferenciación dividido en: indiferenciado/resto de casos; estadio tumoral TNM clínico basado en los hallazgos de la tomografía axial computarizada y la ecoendoscopia; e IPN < o  $\geq$  de 40. Los parámetros que registraron una  $p < 0,05$  en el estudio univariante se incluyeron en un

análisis multivariante, modelo de Cox, stepwise, determinando el hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 19 para Windows, considerando significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características de los pacientes y de sus neoplasias, en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características de la serie (n = 234)

Variable	Nº casos n	(%)
Sexo masculino	121	(51,7)
Edad (media = 71,9; DE: 11,6 años)		
- Mayor de 70 años	148	(63,2)
ASA al diagnóstico:		
- 1	22	(9,4)
- 2	83	(35,5)
- 3	125	(53,4)
- 4	4	(1,7)
Localización:		
- Tercio proximal	67	(28,6)
- Tercio medio	80	(34,2)
- Tercio distal	87	(37,2)
Tamaño > 5 cm	129	(55,1)
Tipo macroscópico infiltrante	47	(20,1)
Tipo histológico de Lauren:		
- Intestinal	174	(74,4)
- Difuso	60	(25,6)
Grado de diferenciación:		
- Bien diferenciado	32	(13,7)
- Moderadamente diferenciado	56	(23,9)
- Poco diferenciado	99	(42,3)
- Indiferenciado	47	(20,1)
Estadio tumoral TNM (clínico):		
- I	55	(23,5)
- II	59	(25,2)
- III	62	(26,5)
- IV	58	(24,8)
Índice Pronóstico Nutricional < 40	47	(20,1)

La duración del seguimiento clínico tuvo una mediana de 12 meses (rango intercuartílico: 5-33) en el grupo de los fallecidos y de 75 meses (66-89) para los supervivientes.

A lo largo del estudio, la supervivencia específica fue de 86/234 casos = 36,6% y la supervivencia global resultó un 5,6% inferior: 73/234 = 31,2%.

Los valores del IPN registraron una media de 46,5 con una desviación estándar de 7,5. El 20,1% de los pacientes presentaron un IPN patológico (< 40).

El análisis de la curva ROC para la supervivencia, correspondiente a la variable "edad" mostró un punto óptimo de corte de 70,5 años, tanto para la supervivencia específica: área bajo la curva = 0,62, como para la global: área bajo la curva = 0,65.

En el análisis univariante de la supervivencia específica, se registran unas diferencias significativas para la edad: [HR = 1,70; IC 95% = (1,20-2,21); p = 0,002]; puntuación ASA: [HR = 1,63; IC 95% = (1,27-2,08); p = 0,001]; tamaño de la neoplasia: [HR = 3,73; IC 95% = (2,64-5,27); p < 0,001]; tipo macroscópico infiltrante: [HR = 1,97; IC 95% = (1,27-3,08); p = 0,002]; grado indiferenciado: [HR = 1,90; IC 95% = (1,33-2,72); p < 0,001]; estadio TNM clínico: estadio I: referencia; estadio II: [HR = 4,15; IC 95% = (2,10-8,17); p < 0,001], estadio III: [HR = 5,66; IC 95% = (2,91-10,98); p < 0,001] y estadio IV: [HR = 19,92; IC 95% = (10,18-38,99); p < 0,001] e IPN: [HR = 2,35; IC 95% = (1,63-3,39); p < 0,001].

Al efectuar el análisis multivariante mantienen su significación estadística la edad: [HR = 1,80; IC 95% = (1,24-2,63); p = 0,02], el tamaño del tumor: [HR = 1,92; IC 95% = (1,24-2,96); p = 0,003]; el grado indiferenciado: [HR = 1,85; IC 95% = (1,25-2,76); p = 0,002]; el estadio TNM: estadio I: refe-

rencia; estadio II: [HR = 2,99; IC 95% = (1,49-6,00); p = 0,002], estadio III: [HR = 3,62; IC 95% = (1,77-7,42); p < 0,001] y estadio IV: [HR = 12,55; IC 95% = (6,10-25,84); p < 0,001] y el IPN: [HR = 1,51; IC 95% = (1,03-2,23); p = 0,036].

En cuanto al estudio de la supervivencia global, observamos en el estudio univariante diferencias significativas para la edad: [HR = 1,75; IC 95% = (1,25-2,46); p < 0,001]; ASA: [HR = 1,89; IC 95% = (1,37-2,61); p < 0,001]; tamaño: [HR = 3,73; IC 95% = (2,64-5,27); p < 0,001]; tipo infiltrante: [HR = 1,97; IC 95% = (1,27-3,08); p = 0,002]; grado indiferenciado: [HR = 1,90; IC 95% = (1,33-2,72); p < 0,001]; estadio TNM: estadio I: referencia; estadio II: [HR = 2,93; IC 95% = (1,65-5,20); p < 0,001], estadio III: [HR = 4,03; IC 95% = (2,31-7,03); p < 0,001] y estadio IV: [HR = 13,59; IC 95% = (7,67-23,97); p < 0,001] e IPN: [HR = 2,28; IC 95% = (1,60-3,26); p < 0,001].

En el análisis multivariante de la supervivencia global, los parámetros que mantuvieron la significación estadística fueron: edad: [HR = 1,82; IC 95% = (1,27-2,61); p = 0,001]; ASA: [HR = 1,50; IC 95% = (1,06-2,12); p = 0,021]; tamaño: [HR = 1,77; IC 95% = (1,17-2,66); p = 0,006]; grado indiferenciado: [HR = 1,73; IC 95% = (1,17-2,55); p = 0,006]; estadio TNM clínico: estadio I: referencia; estadio II: [HR = 2,33; IC 95% = (1,21-3,95); p = 0,009], estadio III: [HR = 2,72; IC 95% = (1,47-5,03); p = 0,001] y estadio IV: [HR = 9,02; IC 95% = (4,83-1686); p < 0,001].

Los resultados completos de los análisis univariantes y multivariantes se detallan en las tablas 2 y 3.

**Tabla 2.** Análisis univariante y multivariante de la supervivencia específica por el tumor, según los diferentes parámetros estudiados

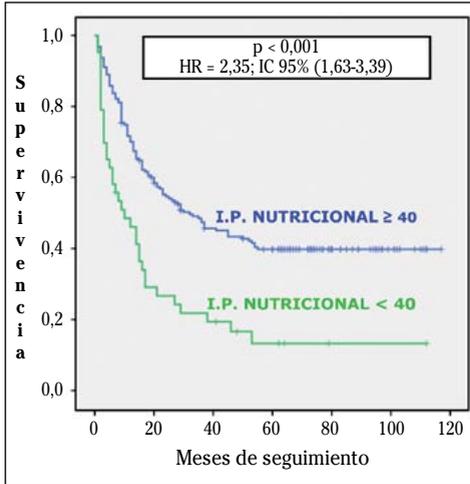
Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC (95%)	p	HR	IC (95%)	p
Sexo masculino	0,99	(0,70-1,40)	0,962			
Edad > 70 años	1,70	(1,20-2,41)	0,002	1,80	(1,24-2,63)	0,002
ASA al diagnóstico (1-2/3-4)	1,63	(1,27-2,08)	0,001	1,42	(0,99-2,03)	0,058
Localización	0,98	(0,81-1,19)	0,386			
Tamaño > 5 cm	3,73	(2,64-5,27)	<0,001	1,92	(1,24-2,96)	0,003
Tipo macroscópico infiltrante/resto	1,97	(1,27-3,08)	0,002	1,04	(0,63-1,71)	0,873
Tipo histológico (Lauren)	1,22	(0,87-1,73)	0,242			
Grado indiferenciado/resto	1,90	(1,33-2,72)	<0,001	1,85	(1,25-2,76)	0,002
Estadio TNM (clínico) – I	referencia			referencia		
– II	4,15	(2,10-8,17)	<0,001	2,99	(1,49-6,00)	0,002
– III	5,66	(2,91-0,98)	<0,001	3,62	(1,77-7,42)	<0,001
– IV	19,92	(10,18-99)	<0,001	12,55	(6,10-25,84)	<0,001
Indice Pronóstico Nutricional < 40	2,35	(1,63-3,39)	<0,001	1,51	(1,03-2,23)	0,036

HR: Hazard ratio; IC (95%): Índice de confianza al 95%; ASA: Clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*.

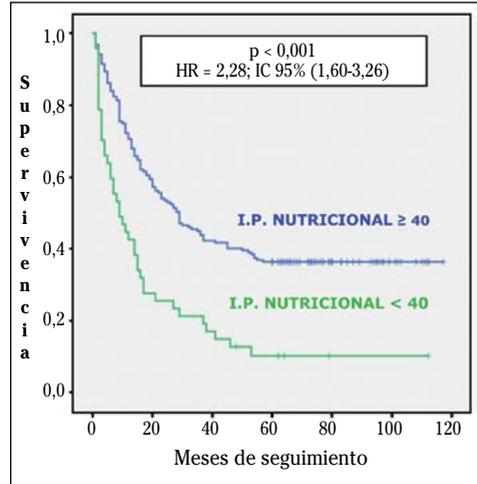
**Tabla 3.** Análisis univariante y multivariante de la supervivencia global (incluye mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento)

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC (95%)	p	HR	IC (95%)	p
Sexo masculino	1,05	(0,75-1,46)	0,776			
Edad > 70 años	1,75	(1,25-2,46)	<0,001	1,82	(1,27-2,61)	0,001
ASA al diagnóstico (1-2/3-4)	1,89	(1,37-2,61)	<0,001	1,50	(1,06-2,12)	0,021
Localización	0,98	(0,81-1,19)	0,386			
Tamaño > 5 cm	3,73	(2,64-5,27)	<0,001	1,77	(1,17-2,66)	0,006
Tipo macroscópico infiltrante/resto	1,97	(1,27-3,08)	0,002	1,07	(0,66-1,72)	0,791
Tipo histológico (Lauren)	1,22	(0,87-1,73)	0,242			
Grado indiferenciado/resto	1,90	(1,33-2,72)	<0,001	1,73	(1,17-2,55)	0,006
Estadio TNM (clínico) – I	referencia			referencia		
– II	2,93	(1,65-5,20)	<0,001	2,19	(1,21-3,95)	0,009
– III	4,03	(2,31-7,03)	<0,001	2,72	(1,47-5,03)	0,001
– IV	13,59	(7,67-23,97)	<0,001	9,02	(4,83-16,86)	<0,001
Indice Pronóstico Nutricional < 40	2,28	(1,60-3,26)	<0,001	1,48	(1,02-2,16)	0,040

HR: Hazard ratio; IC (95%): Índice de confianza al 95%; ASA: *Clasificación de la American Society of Anesthesiologists*.



**Figura 1.** Supervivencia específica e índice pronóstico nutricional.



**Figura 2.** Supervivencia global e índice pronóstico nutricional.

Las curvas de supervivencia según el valor normal o patológico del IPN se representan gráficamente en las figuras 1 y 2.

## DISCUSIÓN

Pese a la importante mejoría de las técnicas diagnósticas radiológicas y endoscópicas para el estudio inicial de la extensión del cáncer gástrico<sup>9</sup>, la estadificación clínica TNM presenta una precisión limitada<sup>9,10</sup>, a lo que se suma en muy elevado porcentaje de casos la imposibilidad de disponer de una pieza quirúrgica del tumor para la determinación del estadio pTNM<sup>7,13</sup>, que sigue siendo el principal parámetro predictivo de la probabilidad de supervivencia<sup>7</sup>. Por ello, una vez diagnosticada la lesión necesitamos disponer de otros factores, independientes de la estadificación tumoral, que nos orienten precozmente sobre el posible pronóstico, no solo para poder responder a las necesidades de información de los pacientes, sino para decidir acerca de la opción terapéutica más adecuada<sup>5,6</sup>.

En el carcinoma gástrico, las variables que influyen sobre el pronóstico dependen del estado del enfermo como su edad y comorbilidad, de las características histológicas del tumor, del grado de crecimiento y de la extensión de la neoplasia y también

de la respuesta inflamatoria sistémica del paciente frente al tumor<sup>6,10,17</sup>. Dicha respuesta inflamatoria está relacionada con el crecimiento y la capacidad de invasión y de metastatización de la neoplasia<sup>18</sup>. Debido a la relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y la progresión del tumor, se ha valorado la utilidad predictiva de diversos índices inflamatorios sobre el pronóstico en tumores de esófago, estómago, colon y recto, páncreas e hígado<sup>11</sup>. Dentro de los parámetros que miden la respuesta inflamatoria destacaremos al índice de Glasgow basado en los valores de la proteína C reactiva y la albúmina<sup>19</sup>, el cociente neutrófilos/linfocitos circulantes<sup>20</sup>, cociente plaquetas/linfocitos<sup>21</sup> y el IPN, también denominado índice de Onodera<sup>22</sup>, que ha sido el objeto de nuestro estudio.

El IPN se basa en los valores de la albúmina sérica y los linfocitos circulantes, habiendo sido inicialmente empleado como indicador del estado nutricional, por ser la albúmina el principal componente de las proteínas del plasma<sup>23</sup> y como factor predictivo de aparición de complicaciones tras la resección gástrica<sup>15</sup>. En estos últimos años el IPN se ha valorado como un parámetro de la respuesta inflamatoria sistémica del huésped frente al tumor<sup>22</sup>. La hipoalbuminemia se relaciona con un

aumento de la síntesis de interleuquina-6. Esta citoquina estimula la angiogénesis y la capacidad de infiltración y metastatización del tumor, empeorando por tanto el pronóstico<sup>24</sup>. Así mismo, la interleuquina-6 actúa sobre la médula ósea promoviendo el aumento de neutrófilos y el descenso de linfocitos, lo que disminuye el estado inmunológico del huésped<sup>25</sup>.

El cáncer gástrico está relacionado con factores étnicos<sup>26</sup>, mostrando distintas características en las diferentes áreas geográficas<sup>3</sup>. En los países asiáticos se registra una mayor incidencia del tumor y un mejor pronóstico del mismo<sup>4</sup>, por lo que los trabajos realizados en Japón o China, acerca del posible valor predictivo del IPN sobre la supervivencia, podrían no ser extrapolables y todavía no se han confirmado en nuestro medio.

A la hora de valorar la supervivencia en el cáncer gástrico, pueden contabilizarse solo los casos fallecidos como consecuencia directa del tumor (supervivencia específica) o incluir los exitus debidos a cualquier causa durante el periodo de seguimiento (supervivencia global). En nuestra opinión, para el estudio de procesos con una elevada edad media en el momento del diagnóstico (72 años en nuestra serie) y con un seguimiento prolongado, es más adecuado valorar la supervivencia específica, ya que un porcentaje no despreciable de casos fallecerán por otras causas, no relacionadas con la neoplasia (5,6 % de nuestros pacientes), pudiendo constituir un factor de sesgo a la hora de valorar los resultados. Por otra parte, en algunos casos con enfermedad tumoral avanzada e importante co-morbilidad puede resultar difícil determinar con seguridad cuál fue la causa principal del fallecimiento del paciente. Ante estas consideraciones y al igual que otros autores<sup>23,27</sup>, hemos analizado el IPN en relación con ambos tipos de supervivencia.

En nuestra serie, las curvas de supervivencia, tanto específica como global, difieren de modo significativo según el valor pre-tratamiento del IPN, mostrando cómo el hecho de presentar un IPN >40 en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico

se acompaña de un riesgo de mortalidad más de dos veces superior. Al efectuar un análisis multivariante de la supervivencia específica, se confirma el valor predictivo del IPN, que resulta independiente de otras variables como son la edad mayor de 70 años, el tamaño tumoral superior a los 5 cm, el grado histológico indiferenciado y los diversos estadios del TNM clínico, que clásicamente se vienen aceptando como desfavorables para el pronóstico del paciente<sup>6,10,17</sup>.

Con respecto a la supervivencia global hemos registrado los mismos resultados, añadiéndose al grupo de variables significativas la puntuación de la clasificación ASA. Lógicamente, los pacientes con mayor comorbilidad inicial tienen más probabilidades de fallecer a lo largo del seguimiento, independientemente de las características de su neoplasia.

En la revisión bibliográfica efectuada hemos encontrado 8 artículos, todos ellos retrospectivos, publicados entre 2010 y 2015, que analizan el valor pronóstico del IPN en el cáncer gástrico<sup>5,13,22,23,27-30</sup>. Un estudio checo del año 2014 incluye únicamente tumores avanzados e inoperables y no obtiene significación pronóstica independiente para los casos con IPN bajo<sup>30</sup>. El resto de los trabajos corresponden a Japón, Corea y China y se limitan a casos en los que se efectuó una gastrectomía con resección R0, registrando en el análisis multivariante un valor pronóstico significativo del IPN sobre la supervivencia<sup>5,13,22,23,27-29</sup>. Como la resección R0 es la piedra angular del tratamiento del carcinoma gástrico, esta clasificación post-quirúrgica facilita la homogeneidad de los resultados, ya que solo incluye casos potencialmente "curados". No obstante, la utilidad práctica de la estadificación pTNM se ve notablemente disminuida por el hecho de que, en los países occidentales, la mayoría de los pacientes con carcinoma gástrico no son tributarios de una cirugía resectiva radical<sup>7,13</sup>, lo que limita su aplicabilidad<sup>6</sup>.

A diferencia de los estudios en países asiáticos, nuestra serie incluye a la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico, en el momento de su diagnóstico, e inde-

pendientemente de su estadio de extensión y del tratamiento aplicado posteriormente.

Por todo ello, consideramos que el IPN es una variable muy disponible, sencilla de elaborar y de bajo coste ya que solo precisa de dos parámetros analíticos rutinarios que, en nuestra serie, ha mostrado un significativo valor predictivo sobre la supervivencia del cáncer gástrico, independiente del grupo de edad del paciente, de su clasificación ASA, del tamaño y grado de diferenciación de la neoplasia y de la estadificación clínica TNM del tumor.

Como el resto de los publicados hasta la fecha, nuestro trabajo sobre el valor pronóstico del IPN presenta el inconveniente de no ser prospectivo, lo que podría reducir la exactitud de los datos recogidos en la historia clínica informatizada. Adicionalmente, se trata de un estudio unicéntrico, hecho que limita el tamaño de la serie e impide contar con una validación externa. Dadas las diferentes características y pronóstico del cáncer gástrico en los países orientales<sup>3</sup>, de donde provienen la práctica totalidad de estudios sobre el IPN, nuestros resultados deberán ser corroborados por otros análisis efectuados en nuestro medio, idealmente de forma prospectiva y multicéntrica. En el caso de confirmarse nuestros resultados, el registro de un IPN patológico en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico podría ayudar a seleccionar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico inicial, facilitando la toma de decisiones terapéuticas. Una posible consecuencia práctica, en los pacientes con IPN patológico, podría ser el aconsejar una actitud más conservadora en los casos con dudosa operabilidad, así como apoyar la posibilidad de efectuar un tratamiento más agresivo (oncológico peri-operatorio) en los tumores aparentemente resecables.

#### Agradecimientos

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
2. ARDANAZ E, MORENO-IRIBAS C, PÉREZ DE RADA ME, EZPONDA C, FLORISTÁN Y, NAVARIDAS N et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra. Evolución en los últimos 30 años. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 245-270.
3. KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, FREEDMAN ND, KAMANGAR F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713.
4. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Internacional Agency Research Cancer. OMS. (<http://globocan.iarc.fr>)
5. MIGHTA K, TAKAYAMA T, SAEKI K, MATSUMOTO S, WAKATSUKI K, ENOMOTO K et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2647-2654.
6. LORENZEN S, BLANK S, OTT K. Prediction of response and prognosis including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2119-2127.
7. VIÚDEZ A, MIRANDA C, ARIAS DE LA VEGA F, HERNÁNDEZ GARCÍA I, ARTAJONA A, DÍAZ DE LIAÑO A et al. Situación actual en el tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Esp Enf Dig* 2012; 104: 134-141.
8. CHANG L, STEFANIDIS D, RICHARDSON WS, EARLE DB, FANELLI RD. The role of staging laparoscopy for intra-abdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23: 231-241.
9. WANG Z, CHEN JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 19.
10. PARK SR, KIM MJ, RYU KW, LEE JH, LEE JS, NAM BH et al. Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients. A view point in the era of preoperative treatment. *Ann Surg* 2010; 251: 428-435.
11. 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: 1537-1549.
12. ISHIZUKA M, OYAMA Y, ABE A, TAGO K, TANAKA G, KUBOTA K. Prognostic nutritional index is associated with survival after total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Anti-cancer Res* 2014; 34: 4223-4230.

13. 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: 1375-1385.
14. BORDA F, BORDA A, ZOZAYA JM, URMAN J, JIMÉNEZ J, IBÁÑEZ B. Valor pronóstico del Índice de Onodera en la supervivencia del cáncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar* 2014; 37: 213-221.
15. ONODERA T, GOSEKI N, KOSAKI G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85: 1001-1005.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3<sup>rd</sup> English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112.
17. SHIN SH, BAE JM, JUNG H, CHOI MG, LEE JH, NOH JH et al. Clinical significance of the discrepancy between preoperative and postoperative diagnoses in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010; 101: 384-388.
18. ROXBURGH CS, McMILLAN DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149-163.
19. PROCTOR MJ, MORRISON DS, TALWAR D, BALMER SM, O'REILLY DS, FOULIS AK et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; 104: 726-734.
20. YING HQ, DENG QW, HE BS, PAN YQ, WANG F, SUN HL. The prognostic value of the preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2014; 31: 305.
21. HE W, YIN C, GUO G, JIANG C, WANG F, QIU H et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 439.
22. NOZOE T, NINOMIYA M, MAEDA T, MATSUKUMA A, NAKASHIMA H, EZAKI T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 2010; 40: 440-443.
23. WATANABE M, IWATSUKI M, IWAGAMI S, ISHIMOTO T, BABA Y, BABA H. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly. *World J Surg* 2012; 36: 1632-1639.
24. PHILIP M, ROWLEY DA, SCHREIBER H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2001; 14: 433-439.
25. LI QQ, LU ZH, YANG L, LU M, ZHANG XT, LI J. Neutrophil count and the inflammation-based Glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 945-950.
26. COUPLAND VH, LAGERGREN J, KONFORTION J, ALLUM W, MENDALL MA, HARDWICK RH et al. Ethnicity in relation to incidence of oesophageal and gastric cancer in England. *Br J Cancer* 2012; 107: 1908-1914.
27. SAKURAI K, OHIRA M, TAMURA T, TOYOKAWA T, AMANO R, KUBO N et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 525-533.
28. JIANG N, DENG JY, DING XW, KE B, LIU N, ZHANG RP et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10537-10544.
29. SUN YK, XU JB, CHEN SL, YUAN YJ, WU H, PENG JJ et al. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5961-5971.
30. SACHLOVA M, MAJEK O, TUCEK S. Prognostic value scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer* 2014; 66: 1362-1370.

