

## ¿Es el diámetro ganglionar mayor un factor pronóstico en cáncer gástrico?

F. Espín<sup>1</sup>, A. Bianchi<sup>1</sup>, S. Llorca<sup>1</sup>, L. Pulido<sup>1</sup>, J. Feliu<sup>1</sup>, J. de la Cruz<sup>1</sup>, E. Palomera<sup>2</sup>, O. García<sup>3</sup>, J. Remon<sup>4</sup> y X. Suñol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía. Universidad Autònoma de Barcelona. Servicios de <sup>2</sup>Epidemiología y Estadística, <sup>3</sup>Anatomía Patológica y <sup>4</sup>Oncología Clínica. Hospital de Mataró. Mataró, Barcelona

### RESUMEN

**Objetivo:** valorar el interés del diámetro del ganglio mayor extirpado como factor pronóstico en los pacientes intervenidos por cáncer gástrico, para determinar si su detección puede ser un factor de interés en el periodo preoperatorio, para indicar tratamiento neoadyuvante.

**Material y métodos:** se analiza un registro de 128 casos consecutivos de pacientes afectos de adenocarcinoma gástrico reseccable, durante un periodo de 10 años en los que en el estudio anatomopatológico se determinó el diámetro del ganglio mayor aislado. Se estudia la relación del mismo con factores pronósticos universalmente aceptados, el grado de penetración, la presencia y extensión de metástasis ganglionares y el estadio TNM, y con la supervivencia a 5 años, estudiándose dos grupos, el grupo I compuesto por aquellos enfermos con diámetro menor o igual a 10 mm, y el grupo II con diámetros superiores a 10 mm.

**Resultados:** no se han detectado diferencias estadísticas respecto a edad y sexo (67,4 vs. 64;  $p = 0,34$  y 66,1 vs. 68,1%;  $p = 0,27$ , respectivamente). Existen diferencias significativas entre ambos grupos en el grado de penetración tumoral, T1-T2, (78,1% por 39,1%,  $p < 0,001$ ), en el porcentaje de pacientes sin metástasis ganglionares (62,7 vs. 30,5%;  $p < 0,001$ ), así como en el porcentaje de estadios precoces (Ia y Ib, 57,6% por 17,4,  $p < 0,001$ ). La supervivencia global acumulada a los 60 meses fue significativa entre ambos grupos ( $p \log\text{-rank} = 0,0003$ ), aunque sin alcanzar significación estadística en los pacientes N+ ( $p < 0,006$ ).

**Conclusiones:** la relación del diámetro ganglionar mayor puede ser un factor pronóstico útil y junto con otros factores pronósticos facilitaría la valoración de quimioterapia neoadyuvante. Su detección mediante exploraciones complementarias adquiriría por consiguiente un mayor interés.

**Palabras clave:** Cáncer gástrico. Linfadenectomía. Estadificación TNM. Supervivencia postoperatoria.

### INTRODUCCIÓN

Es evidente que de cara al tratamiento multidisciplinar de muchos cánceres digestivos, sobre todo en el periodo preoperatorio donde podría tener cabida el tratamiento neoadyuvante, es fundamental conocer de la manera más precisa posible todos aquellos factores que puedan tener un valor pronóstico, que indiquen su realización de cara a

mejorar los resultados a largo plazo del tratamiento (1).

Los factores pronósticos principales se basan en datos histológicos como son el tipo y grado de diferenciación del tumor, su tamaño y aspecto macroscópico, y en datos de estadiaje por métodos de imagen y endoscópicos, que permitirán valorar la extensión del tumor, afectación de órganos vecinos y la presencia de adenopatías sospechosas, conjuntamente con otros datos más sofisticados basados en factores genéticos, y marcadores tumorales, entre otros (2,3).

Para la estadificación pronóstica del cáncer gástrico se utiliza frecuentemente la clasificación TNM de la International Union Against Cancer, publicada en 1997 (4), dentro de esta tiene una enorme importancia la afectación ganglionar que tendrá una influencia decisiva en la supervivencia de estos enfermos. Dado que el tamaño ganglionar está directamente relacionado con la afectación metastásica, y con su detección mediante exploraciones complementarias, como la tomografía helicoidal, hace que sea lógico pensar que el tamaño del ganglio mayor en sí mismo pueda tener un valor pronóstico.

Hemos estudiado, en un grupo de pacientes intervenidos por cáncer gástrico reseccable y con intención curativa durante un periodo de 10 años, la influencia del diámetro del ganglio mayor estudiado histológicamente, en el estadio y en la supervivencia global y específica acumulada.

### MATERIAL Y MÉTODO

Durante el periodo comprendido entre 1996 y 2005 se intervinieron en nuestro centro 128 pacientes por neoplasia gástrica reseccable, todos ellos por adenocarcinoma, practicándose una gastrectomía con finalidad curativa. En todos estos pacientes se practicó un estudio anatomopatológico detallado de la pieza de resección, midiéndose el tamaño del mayor ganglio linfático aislado. En relación a este se establecen dos grupos: el grupo I con pacientes con diámetro inferior o igual a 10 mm, y el grupo II con pacientes con diámetros superiores a 10 mm.

En primer lugar se ha analizado la fiabilidad de la exéresis ganglionar, calculando la media de ganglios aislados en cada grupo. Seguidamente se han analizado los datos en relación a las siguientes variables, todas ellas relacionadas directamente con la supervivencia específica en el cáncer gástrico; la T que indica el grado de penetración del tumor; la N que indica la afectación ganglionar, agrupando todos los pacientes con ganglios positivos, es decir, los subgrupos N1, N2 y N3, en un solo grupo al que se ha denominado grupo N+; y finalmente la M que indica afectación metastásica a distancia, respecto a esta ninguno de los pacientes incluidos presentaba metástasis en el momento del estudio y de la cirugía, ya que su presencia preoperatoria establece contraindicación para la misma. Todos estos son factores relacionados con el estadiaje TNM de la International Union Against Cancer, que a su vez permitirá establecer los 6 estadios, de los que finalmente hemos analizado el porcentaje de estadios Ia y Ib en cada grupo, considerados de mejor pronóstico.

El objetivo principal del estudio ha sido el de analizar la supervivencia global acumulada a los 5 años y la influencia del diámetro ganglionar mayor en la supervivencia de los pacientes con ganglios positivos (N+).

### Análisis estadístico

En el estudio estadístico se realizó mediante test de Chi cuadrado para variables cualitativas, y la t de Student y U de Mann-Whitney para las cuantitativas, considerándose la significación estadística para un nivel de confianza del 95%, con una  $p < 0,05$ .

Para el estudio de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, aplicando para la comparación de las curvas de supervivencia entre los dos grupos el test de log-rank. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS (Version 10.0; SPSS, Chicago, IL).

### RESULTADOS

Del total de los 128 pacientes de la muestra, 59 tuvieron un diámetro inferior o igual a 10 mm (46,1%) y 69 superior (53,9%), sin existir diferencias estadísticas respecto a edad y sexo (Tabla I).

En el análisis pormenorizado de los resultados, hemos podido observar que existen diferencias, estadísticamente significativas, en la media de ganglios aislados en cada grupo: en el grupo I se han aislado una media de 17,6 ganglios linfáticos (IC<sub>95</sub> 16,4-18,8) por 24,6 en el grupo II (IC<sub>95</sub> 23,05-26,45).

En el grupo I existe un predominio de pacientes con factores considerados de buen pronóstico. Respecto a la penetración tumoral, los estadios T1 y T2, predominan en el grupo I, 50 pacientes (78,1%) por 27 (39,1%) en el grupo II,  $p < 0,001$ . Igualmente el porcentaje de pacientes sin afectación ganglionar, es decir N0, es muy superior en

**Tabla I. Análisis de variables y significación estadística**

	Grupo I	Grupo II	p
Total casos	59 (46,1%)	69 (53,9%)	-
Sexo			
Hombres	39 (66,1%)	47 (68,1%)	ns
Mujeres	20 (33,9%)	22 (31,9%)	
Edad	67,4 (IC <sub>95</sub> 65,9-68,8)	64,0 (IC <sub>95</sub> 62,4-65,8)	ns
Media de ganglios aislados	17,6 (IC <sub>95</sub> 16,4-18,8)	24,6 (IC <sub>95</sub> 23,05-26,45)	0,038
T1-T2	50 (78,1%)	27 (39,1%)	< 0,001
Afectación ganglionar			
N0	37 (62,7%)	21 (30,5%)	< 0,001
Estadio TNM			
Ia-Ib	34 (57,6%)	12 (17,4%)	< 0,001
Supervivencia acumulada			
5 años			
Global	71,7%	36,2%	Log rank 0,003
Grupo N+	47,6%	25%	Log rank 0,0636

Grupo I: linfadenectomías con ganglio mayor aislado inferior o igual a 10 mm; Grupo II: linfadenectomías con ganglio mayor aislado superior a 10 mm. Estadios TNM Ia-Ib (pT1-2 N1). Afectación ganglionar: N0 sin ganglios afectados, N+ (incluye los subgrupos N1 entre 1 y 7 ganglios afectados, N2 de 8 a 15 y N3 con más de 15 ganglios afectados. Grupo N+, aquellos casos con afectación ganglionar).

el grupo I, 62,7% por 30,5 en el grupo II,  $p < 0,001$ , siendo por consiguiente el número de estadios Ia y Ib igualmente muy superior en el grupo I, 57,6%, por 17,4% en el II, con una  $p < 0,001$ .

Respecto a la supervivencia global acumulada, esta fue del 71,7% a los 5 años para el grupo I, mientras que en el grupo II, fue del 36,2%, hallando dicha diferencia la significación estadística ( $p$  log-rank = 0,003) (Fig. 1). Al evaluar los subgrupos con ganglios metastásicos (N+), la supervivencia específica para estos con ganglios inferiores aislados a 10 mm fue del 47,6%, por 25% en el subgrupo contrario ( $p$  log-rank = 0,0636) (Fig. 2).

### DISCUSIÓN

Uno de los métodos de que disponemos hoy en día para intentar estadiar el cáncer gástrico preoperatoriamente es la tomografía computerizada, con la que en líneas generales se admite que una adenopatía es positiva cuando mide más de 10 mm (5,6). Por este motivo hemos tomado el tamaño superior o inferior a 10 mm como magnitud diferenciadora de los dos grupos de estudio. La finalidad ha sido la de relacionar el diámetro del ganglio mayor con los factores pronósticos que dependen del estudio anatómo-patológico definitivo de la pieza de resección.

La detección por consiguiente de adenopatías de este tamaño será importante si se confirma esta relación, de

cara a la realización de tratamiento preoperatorio, ya que nos indicará qué enfermedad está más avanzada y presentará un peor pronóstico y una menor supervivencia.

Por ello hemos analizado exclusivamente el tamaño ganglionar medido en el estudio histológico de los ganglios resecados, para valorar su relación con los parámetros histológicos que tienen mayor valor pronóstico y claro está, con la consecuencia más importante que de ello se deriva, la supervivencia global. El número total de adenopatías estudiadas es suficientemente amplio en ambos grupos como para considerar fiable la exéresis ganglionar realizada, principalmente referido a la N y el tamaño del mayor ganglio resecado.

De nuestro estudio se desprende que los pacientes que presentan adenopatías con tamaño inferior o igual a 10 mm tienen el porcentaje de T1 y T2 del 78,1%, el 62% no tienen ganglios metastásicos, es decir, son N0, y el 57,6% son estadios Ia y Ib por lo que consecuentemente la supervivencia, tanto global como en los pacientes con ganglios positivos, es superior, aunque la  $p < 0,06$  no alcanza plena significación estadística en los pacientes N+.

En una revisión exhaustiva de la literatura médica al respecto, no queda claro cuál es la importancia del tamaño ganglionar, salvo su influencia en la detección del mismo mediante las modernas técnicas de exploración radiológicas. Sin embargo algún trabajo reciente parece concederle valor como factor pronóstico independiente (7-9). A nosotros en realidad no nos importa que sea o no una variable con valor independiente, ya que en la línea que mueve el interés de nuestro estudio, el solo hecho de que pueda estar relacionada con otros factores que sí tienen valor independiente, ya nos resulta útil, porque de lo que se trata es de encontrar algún factor que en sí mismo o por su relación con otros factores nos pueda servir para predecir qué ocurrirá con nuestros enfermos antes de operarlos, para poder de este modo realizar globalmente un tratamiento más a la medida del paciente y de su enfermedad, como defiende el actual concepto de "tailoring treatment" defendido por Sano en un reciente trabajo (3).

De hecho este es uno de los temas de mayor interés y debate en el tratamiento del cáncer gástrico en la actualidad, el estadiaje preoperatorio, motivado principalmente por la implantación de los tratamientos neoadyuvantes, siendo incluso este objetivo considerado como un sueño en algún trabajo (10), mientras que otros se esfuerzan por poder obtener un "score" que nos permita predecir mejor el futuro de estos enfermos de cara a realizar un tratamiento a la medida del enfermo y de la extensión de la enfermedad (11).

Parece claro que el simple dato de saber que un paciente tiene adenopatías iguales o superiores a un centímetro nos indicará de una manera muy significativa que

la supervivencia a los 5 años será peor, ya sea si nos referimos a la supervivencia global como a la de los pacientes que tienen ganglios positivos, lo que nos podría llevar a implementar otras alternativas terapéuticas a la hora de decidir el tratamiento. En la línea de lo expuesto anteriormente, no nos hemos detenido a analizar si este simple parámetro tiene valor como factor pronóstico independiente; nosotros pensamos que no constituye una variable independiente, sino que está relacionada con otros factores, pero que no podemos conocer antes de la cirugía que es cuando hay que decidir si se realiza o no tratamiento neoadyuvante.

Respecto a la detección preoperatoria de los pacientes con adenopatías de tamaño significativo, ya hemos podido observar que los ganglios iguales o mayores de un centímetro tienen un porcentaje de positividad metastásica muy superior a los inferiores a este diámetro. Sin embargo, existe un elevado porcentaje de pacientes con adenopatías voluminosas que no se detectan, lo cual ya nos ha llamado la atención y ha sido motivo de una reciente publicación (12), y es causa de preocupación para nuestro grupo, ya que estamos convencidos de que la mayoría de estos enfermos pueden y deben detectarse en el periodo preoperatorio, habiendo establecido en nuestro actual protocolo de tratamiento del cáncer gástrico medidas correctoras que esperamos nos permitan resolver este problema en el futuro.

Por otra parte los avances tecnológicos en el campo de la radiología como el TC multidetector de 64 coronas contribuirán igualmente a introducir mejoras en este campo (13).

Este punto es de gran importancia ya que en la nueva era del tratamiento perioperatorio, si como parece el tamaño del ganglio mayor es un dato pronóstico, será fundamental conocerlo antes de intervenir al paciente. Ya existe una batería de factores pronósticos de valor contrastado y que son universalmente aceptados y de gran utilidad a la hora de decidir un tratamiento complementario, pero que no resultan de utilidad en el momento de decidir un tratamiento perioperatorio, ya que solamente se conocen una vez estudiada la pieza de resección.

Sólo quedan a nuestro entender dos posibilidades para mejorar los resultados actuales del tratamiento del cáncer gástrico, una de indudable eficacia que sería mejorar el diagnóstico precoz del mismo, cuyo tratamiento obtiene unos resultados magníficos (14-16) y una segunda opción, poder estadiar correctamente preoperatoriamente estos enfermos y disponer de tratamientos de eficacia demostrada, en protocolos de quimioterapia y/o radioterapia perioperatoria, en la que muchos grupos, como el nuestro, estamos trabajando.