

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS
Y DEL ÍNDICE PLAQUETAS / LINFOCITOS COMO
MARCADORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER
GÁSTRICO EN LOS HOSPITALES CALDERÓN
GUARDIA, SAN JUAN DE DIOS, MÉXICO Y MAX
PERALTA; DURANTE LOS AÑOS 2009 AL 2012.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas para optar al
grado y título de Especialista en Oncología Médica

CANDIDATO
Dennis Brenes Redondo

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018

DEDICATORIA

Dedicada a toda mi familia, y en especial a mis padres; por su apoyo incondicional en todo este camino.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al Dr. Allan Ramos Esquivel, por su invaluable ayuda.

A la Dra. Ileana González Herrera, tutora de dicho proyecto.

A mis compañeras de residencia Rebeca, Steffi, Natalia, Cinthya; porque esta aventura no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

A mi novia, por acompañarme en este viaje.

A mis profesores, colegas y compañeros residentes.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica”



Especialista en Oncología Médica
Dra. Ileana González Herrera
Directora de Tesis



Especialista en Oncología Médica
Dra. Silvia Alfaro Cartín
Director Al de Programa de Posgrado en Oncología Médica



Dennis Brenes Redondo
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Portada.....	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Hoja de Aprobación.....	iv
Tabla de contenidos.....	v
Resumen.....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tablas.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Capítulo 1	
Objetivos.....	1
Pregunta de investigación.....	2
Justificación.....	3
Capítulo 2	
Marco Teórico.....	6
Capítulo 3: Metodología	
3.1 Diseño del estudio	14
3.2 Definiciones de Supervivencia.....	17
3.3 Análisis Estadístico.....	17
Capítulo 4: Resultados	19
Capítulo 5:	
5.1 Discusión.....	30
5.2 Conclusiones.....	35
Referencias Bibliográficas.....	36
Anexos.....	39

RESUMEN:

El cáncer gástrico constituye una de las neoplasias con mayor incidencia tanto en nuestro país como en el mundo entero. Su diagnóstico muchas veces puede ser desafiante y, desde el punto de vista terapéutico, la resección quirúrgica y la quimioterapia constituyen los pilares fundamentales para el tratamiento de esta patología

No obstante, muchos de los pacientes se presentan con la enfermedad en estadios avanzados o irresecables y, se convierte en un reto el tratar de prolongar la vida de estos pacientes sin aumentar su morbimortalidad por los tratamientos empleados.

A nivel epidemiológico, regiones en Latinoamérica y Asia constituyen puntos con alta frecuencia de cáncer gástrico; es probablemente en estas regiones asiáticas donde ha existido un interés por investigar más acerca de la fisiopatología de esta enfermedad.

Las enfermedades oncológicas como tales provienen de una gran cantidad de eventos que se desencadenan desde el ámbito bioquímico, genético y fisiológico y, es en este punto que los procesos relacionados con la inflamación y la hipoxia tisular constituye un eje fundamental para el desarrollo de estas enfermedades.

Existe diferentes estudios, principalmente en población asiática, que han planteado diversos parámetros bioquímicos y de laboratorio, los cuales responden a manifestaciones de inflamación sistémica, tales como la hipoalbuminemia, la elevación de citoquinas, la proteína C Reactiva y niveles aumentados de leucocitos y de plaquetas.

Son realmente pocas las herramientas pronósticas que se conocen actualmente para los pacientes con cáncer gástrico; posiblemente es la principal el estadiaje según la invasión tumoral, la afectación ganglionar y la presencia o no de enfermedad metastásica (ver TNM en anexo).

Se replanteó la hipótesis que se ha propuesto por otros autores acerca de si los niveles elevados de leucocitos y de plaquetas, aunado al conteo bajo de linfocitos, está en relación con la disminución de la supervivencia en pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad neoplásica.

A nivel metodológico se evaluó los índices neutrófilos / linfocitos (INL) y plaquetas / linfocitos (IPL) de 381 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico durante los años 2009 al 2012, en los cuatro principales hospitales de nuestro país y, que tuvieran un reporte de hemograma al momento de su diagnóstico o previo a cualquier intervención terapéutica.

Como objetivo principal se planteó la mediana de supervivencia global (SG) según el INL y el IPL en estos pacientes, y como objetivos secundarios la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) según el INL y el IPL.

Como resultados de dicho estudio se obtuvo que un INL mayor de 5 y un IPL mayor de 350 constituye un marcador de aumento tanto en supervivencia global como libre de enfermedad para pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Flujograma de inclusión y distribución de los pacientes en el estudio	19
FIGURA 2. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al estadio clínico	23
FIGURA 3. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al valor de INL	24
FIGURA 4. Mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de acuerdo al valor de INL	25
FIGURA 5. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al valor de IPL	26
FIGURA 6. Mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de acuerdo al valor de IPL	27

LISTA DE TABLAS

	Página
TABLA 1. Escalas pronósticas basadas en parámetros inflamatorios	9
TABLA 2. Valores promedio de neutrófilos, linfocitos y de INL, de acuerdo a la raza y sexo.	11
TABLA 3. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio	20
TABLA 4. Valores promedio de las variables hematológicas empleadas	22
TABLA 5. Análisis multivariado de variables pronósticas de supervivencia global con respecto a INL	28
TABLA 6. Análisis multivariado de variables pronósticas de supervivencia global con respecto a IPL	28
TABLA 7. Valores promedio de INL y porcentaje de pacientes con valores de INL y de IPL superiores al corte, de acuerdo a estadio clínico	29

LISTA DE ABREVIATURAS:

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
Ca 19-9:	Antígeno Carbohidrato 19-9
EC:	Estadio Clínico
ECOG:	Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group
GPS:	Escala Pronóstica de Glasgow
HR:	Hazard Ratio
IL-6:	Interleuquina 6
INL:	Índice Neutrófilos / Linfocitos
IPL:	Índice Plaquetas / Linfocitos
PCR:	Proteína C Reactiva
PI:	Índice Pronóstico
PNI:	Índice Pronóstico Nutricional
SG:	Supervivencia Global
SLE:	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión
TNM:	Estadaje según tamaño tumoral, ganglios y metástasis
5-FU:	5 fluororacilo

CAPÍTULO 1

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

- Establecer si el índice plasmático de neutrófilos/linfocitos (INL) constituye un factor pronóstico de supervivencia global (SG) en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico.

1.2 Objetivos Específicos

- Determinar si el INL constituye un factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico
- Evaluar el índice de plaquetas / linfocitos como determinante pronóstico de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

2. Pregunta De Investigación

¿Son los índices neutrófilos / linfocitos y plaquetas / linfocitos factores pronóstico tanto de supervivencia global como libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico?

3. Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud, la expectativa de vida al nacer en Costa Rica en el año 2012 era de 79 años, considerada la expectativa de vida saludable al nacimiento de 69 años (1). Estos índices son comparables con los de países desarrollados, muchos de los cuales tienen sistemas de salud similares al de nuestro país; donde ha sido evidente un cambio de paradigma, convirtiéndose las enfermedades crónicas, como el cáncer, en las de mayor frecuencia durante el presente siglo.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. En el 2012, se considera que hubo al menos 14 millones de casos nuevos y, se le atribuye al menos 8.2 millones de muertes. (2)

Está previsto que el número de casos nuevos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años. En el año 2012 los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colorectal, estómago e hígado. En las mujeres fueron los de mama, colorectal, pulmón, cérvix y estómago. (2).

En Costa Rica, a inicio de la década de los 70, el cáncer ocupaba el cuarto lugar entre las causas de muerte, superada en ese momento solamente por las enfermedades del sistema circulatorio, las infecciones y las enfermedades respiratorias. (3)

En la actualidad, la situación epidemiológica, como se mencionaba previamente, es muy similar a la de los países desarrollados, y el cáncer en general constituye la segunda causa de muerte en el país, solo detrás de la enfermedad cardiovascular. (3)

Dentro de los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial con mayor mortalidad, el cáncer gástrico ocupaba en el 2012 el tercer lugar, con aproximadamente 723 000 defunciones, solo detrás del cáncer de pulmón y hepático y, el quinto lugar en incidencia, con aproximadamente 952 000 casos nuevos (2).

En nuestro país, al año 2010, el cáncer de estómago se presentaba como el segundo con mayor tasa de mortalidad (15.8/100 000 hombres), el primero era el de próstata (16.68/100 000 hombres). En las mujeres también el cáncer gástrico ocupaba al 2010 el segundo lugar en mortalidad (9.08/100 000 mujeres), por debajo del cáncer de mama (12.04/100 000 mujeres). (3)

A pesar de que en años recientes ha habido un rápido desarrollo en lo que respecta a cirugía, quimioterapia y terapia molecular; los resultados en cáncer gástrico todavía no son promisorios. Esto principalmente por las recurrencias locales y las metástasis a distancia. (4)

Es por ello relevante identificar factores pronósticos para estos pacientes y así dirigir las posibles terapias. Hasta ahora, el significado pronóstico en cáncer gástrico está dado principalmente por el estatus nodal, la profundidad de la invasión tumoral, y el tamaño macroscópico del tumor. (5)

Se sugiere que el cáncer gástrico puede inducir procesos de inflamación en el paciente, revelando una relación cercana entre estos tumores y la inflamación crónica. Este proceso inflamatorio refleja una respuesta no específica a la hipoxia tumoral y a la necrosis. (4)

Existen parámetros medibles en sangre que manifiestan la respuesta inflamatoria sistémica; tales como la proteína C reactiva, la hipoalbuminemia, la elevación de algunas citoquinas, y los niveles aumentados de leucocitos y sus subtipos respectivos. Recientemente, la elevación en el índice de los

neutrófilos/linfocitos (INL) a nivel periférico ha sido reconocida como un indicador de pobre pronóstico en varios tumores sólidos (6).

En nuestro país no se cuenta con estudios acerca del valor pronóstico de este índice en pacientes portadores de cáncer gástrico. Desde este contexto se intentará mostrar, en el siguiente trabajo, si esta herramienta tiene valor como factor pronóstico en población costarricense con este tipo de neoplasia.

CAPÍTULO 2

2.1 Marco Teórico

El microambiente tumoral y, en particular, la respuesta inflamatoria juegan un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer. Ciertos parámetros sanguíneos medibles reflejan la respuesta sistémica inflamatoria, entre los cuales se encuentra la proteína C reactiva, la hipoalbuminemia, y los niveles elevados de citoquinas y leucocitos. Algunos marcadores bioquímicos de inflamación han sido incorporados de forma pronóstico en diversos tipos de cáncer. (6)

Recientemente, un índice elevado en la relación de neutrófilos a linfocitos (INL) ha sido reconocido como un indicador de pobre pronóstico en varias neoplasias. Sin embargo, la consistencia y magnitud del impacto de esta herramienta es incierto. (6)

Está claro que las variaciones en los resultados clínicos de pacientes con cáncer están influenciadas no solo por las características oncológicas del tumor, sino también por los factores individuales y la respuesta del “huésped” con la neoplasia. La posibilidad de combinar múltiples factores en relación tanto al “huésped” como al tumor puede ser de gran beneficio para la toma de decisiones, el planeamiento del tratamiento y el seguimiento de los mismos. (4)

Varios artículos han sugerido que el cáncer gástrico induce procesos de inflamación en el paciente, indicando una relación cercana entre estos tumores y la inflamación crónica. Esta respuesta inflamatoria se puede considerar no específica, y como consecuencia a procesos de hipoxia tisular y necrosis. Los complejos y diversos cambios tanto neuroendocrinológicos como hematopoyéticos que ocurren durante la inflamación, se considera que pueden ser responsables en la disminución de la respuesta inmune y en el incremento de la proliferación tumoral. (4)

Es conocido que las citoquinas inflamatorias, como la IL-6, en asociación a células inflamatorias como los neutrófilos, contribuyen a procesos de angiogénesis tumoral, invasión y metástasis tumoral; de esta forma se empeora el pronóstico de los pacientes. Adicionalmente, se ha demostrado que el bloqueo de las vías de señalización que involucran citoquinas y quimioquinas inhibe la progresión de diversos tumores. (7)

Chang-Young et al, evaluó retrospectivamente la asociación entre el INL y las citoquinas angiogénicas, en pacientes coreanos con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico o recurrente; se observó que un INL mayor a 2.42 se asoció con menor sobrevida; además que el Ca 19-9 era significativamente mayor en pacientes con un INL elevado; y que otras citoquinas como la osteopontina y la IL-6 se asocian de manera independiente con los valores del INL. (8)

De forma general, se puede considerar que la linfopenia es un surrogado de un desbalance en la inmunidad mediada por células; mientras que la neutrofilia es una respuesta natural a la inflamación sistémica; y que por lo tanto la relación de estos dos, puede ser considerada como una respuesta inmune a estímulos de estrés celular. (4)

Pacientes con un INL elevado se encuentran por lo tanto en un estado proinflamatorio; este es considerado como un factor pronóstico en diversos tipos de cáncer como el colorectal, pulmonar, pancreático, mama y hepatocarcinoma. (4,5)

Al presente, con la detección temprana de tumores gástricos, cada vez más pacientes se benefician del diagnóstico inicial y de la mejoría en las técnicas quirúrgicas. Actualmente, la clasificación TNM sigue siendo considerada como la mejor herramienta pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, su precisión se ve limitada por las diferencias individuales dentro de una misma población de

pacientes con cáncer gástrico. Debido a esto, es necesario establecer otros métodos pronósticos óptimos. (7).

Basados en la relación entre inflamación y la progresión tumoral, se han formulado diversas escalas con valor pronóstico en muchos tipos de tumores sólidos. Algunas de las principales escalas o índices pronósticos son la Escala de Glasgow (GPS), el INL, el IPL, el índice pronóstico nutricional (PNI), y el índice pronóstico (PI); los cuales entre otros factores toman en cuenta el tamaño, el microambiente, y el índice leucocitario, para crear escalas pronósticas o predictivas. Estudios previos han demostrado que la GPS tiene un valor pronóstico superior cuando se compara a los otros. (7)

TABLA 1. Escalas pronósticas basadas en parámetros inflamatorios

ESCALA PRONÓSTICA DE GLASGOW	PUNTUACIÓN
PCR \leq 10 mg/L y albúmina \geq 35 g/L	0
PCR \leq 10 mg/L y albúmina $<$ 35 g/L	1
PCR $>$ 10 mg/L y albúmina \geq 35 g/L	1
PCR $>$ 10 mg/L y albúmina $<$ 35 g/L	2
Índice neutrófilos / linfocitos	
INL $<$ 5:1	0
INL \geq 5:1	1
Índice plaquetas / linfocitos	
IPL $<$ 150:1	0
IPL 150-300:1	1
IPL $>$ 300:1	2
Índice Pronóstico	
PCR \leq 10 mg/L y conteo leucocitos \leq 11 000	0
PCR \leq 10 mg/L y conteo leucocitos $>$ 11 000	1
PCR $>$ 10 mg/L y conteo leucocitos \leq 11 000	1
PCR $>$ 10 mg/L y conteo leucocitos $>$ 11 000	2
Índice pronóstico nutricional	
Albúmina (g/L) + 5x conteo total linfocitos \geq 45	0
Albúmina (g/L) + 5x conteo total linfocitos $<$ 45	1

Qun-Xiong et al compararon el valor pronóstico de estas escalas e índices basados en inflamación con el estadio según TNM, en pacientes que fueron sometidos a cirugía de resección por cáncer gástrico, utilizaron una población de 207 pacientes; obteniendo en el análisis univariado que los valores preoperatorios de proteína C reactiva (PCR), albúmina, GPS, INL, PLR, PNI y PI, estuvieron significativamente asociados con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Asimismo, indican que la GPS y el TNM tienen un valor

pronóstico comparable entre ellos, pero mayor que el de los otros índices inflamatorios utilizados. (7)

En el caso de pacientes con cáncer gástrico metastásico, a pesar de que los avances en las opciones terapéuticas han venido a mejorar la sobrevida de los mismos, su pronóstico todavía es sombrío. El uso de la GPS en pacientes con enfermedad avanzada es considerado como un factor predictor independiente de sobrevida global. (9)

Meng-Che et al construyeron un modelo a partir del INL, la GPS, y el "Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)", donde incluyeron 256 pacientes chinos, a los cuales clasificaron en grupos de riesgo; obteniendo que dichas escalas estuvieron independientemente relacionadas a sobrevida. (9)

En cuanto a los valores de INL, existen algunos estudios que categorizan los pacientes de acuerdo a intervalos (cuartiles, quintiles), y otros que utilizan puntos de cortes (>2.5, >2.7, >3, >4, >5). Basem et al, estudiaron los valores de INL en población general estadounidense de acuerdo con la raza (hispanicos, blancos no hispanicos, negros no hispanicos, y otros no hispanicos), para un total de 9 427 sujetos, de donde se obtiene un INL promedio de 2.15; y de acuerdo con la raza como se muestra a continuación: (10)

TABLA 2. Valores promedio de neutrófilos, linfocitos y de INL, de acuerdo con la raza y sexo.

VARIABLE	CATEGORÍA	PROMEDIO DE NEUTRÓFILOS	PROMEDIO DE LINFOCITOS	INL
Raza	Hispánico	4.39 (4.31-4.48)	2.26 (2.23-2.29)	2.08 (2.04-2.12)
	Blanco no hispánico	4.35 (4.27-4.44)	2.09 (2.06-2.12)	2.24 (2.19-2.28)
	Negro no Hispánico	3.65 (3.56-3.73)	2.24 (2.21-2.28)	1.76 (1.71-1.81)
	Otro no Hispánico	4.18 (4.00-4.37)	2.11 (2.05-2.17)	2.10 (2.01-2.19)
Sexo	Masculino	4.26 (4.18-4.33)	2.11 (2.08-2.13)	2.19 (2.14-2.25)
	Femenino	4.28 (4.20-4.36)	2.16 (2.14-2.19)	2.11 (2.07-2.16)

Tsutomu et al, también dirigieron un estudio entre 2007 y 2014, con 224 pacientes japoneses, y diagnóstico de cáncer gástrico avanzado, los cuales recibieron tratamiento quimioterapéutico; con la intención de evaluar el INL y la GPS como factores pronósticos. Concluyeron que un INL >4, y la histología difusa son factores predictores independientes asociados con peor pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico avanzado recurrente o irreseccable, y no así la GPS (11). Resultados similares obtuvieron otros dos estudios; uno de ellos Suee et al, en una población de 174 pacientes con estadios avanzados, tratados con protocolo de FOLFOX, demostrando que tanto el INL y el IPL pretratamiento son factores pronósticos independientes de sobrevida global. (12, 13)

Ha sido también estudiado dicho índice de forma preoperatoria para predecir el impacto en relación con posibles complicaciones infecciosas postquirúrgicas en pacientes con cáncer gástrico reseado. Yasuhiko, et al desarrollaron un estudio uniinstitucional con 404 pacientes japoneses, que fueron llevados a gastrectomía curativa entre el año 2000 y el 2011; se observa complicaciones postquirúrgicas infecciosas y no infecciosas en un 17.6% y un 7.9% de los pacientes, respectivamente. El INL preoperatorio fue factor predictor independiente del desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias y de menor sobrevida posterior a la gastrectomía en dichos pacientes (HR 2.09). (14)

El estudio REAL-2 demostró que la capecitabina y el oxaliplatino son alternativas efectivas en el uso de fluororacilo y cisplatino, en regímenes con tripletas para el tratamiento del cáncer de esófago gástrico no reseado. Grenader et al realizaron un estudio post hoc en los pacientes del REAL-2, cuyo objetivo era evaluar el valor pronóstico del INL, y correlacionarlo con SG, sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa objetiva de respuesta. Utilizando un punto de corte de 3 del INL, niveles mayores tuvieron un HR para SG de 1.73% y para SLP de 1.63%; no obstante, este índice es independiente de otros factores pronósticos. (15)

Como se ha descrito previamente, una gran mayoría de los estudios retrospectivos que ha estudiado el impacto del INL corresponde a pacientes asiáticos. No obstante, un estudio italiano con 156 pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa, también demostró que un nivel prequirúrgico de INL mayor de 2.3 (calculado con base en la mediana de los sujetos) predijo peor sobrevida global después de la resección de los adenocarcinomas gástricos y, que este índice puede ser utilizado para la estratificación de riesgo de los pacientes. (16)

Varios metaanálisis en torno a dicho tema también han sido desarrollados, incluyendo la mayoría de la población y estudios asiáticos. Tanto Cheng (4), como

Zhang (5) concluyeron que los niveles elevados del INL están asociados con peor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

Otros dos metaanálisis llevados a cabo, igualmente llegaron a la conclusión de que el INL es un factor pronóstico; sin embargo, rescatan que las principales deficiencias en estos estudios consiste en que la mayoría de la información es de origen retrospectivo, que muchos de los cohortes son inadecuados y, que no existían métodos disponibles para el seguimiento de los pacientes (17, 18). Otros de los puntos en contra y que generan controversia giran en torno al tiempo en la medición de dichos parámetros (pre o postoperatorio), y a la variabilidad que existe en los puntos de corte del ILN. (7)

CAPÍTULO 3

Materiales Y Métodos

3.1 Diseño De Estudio:

El presente estudio constituye un análisis retrospectivo, a partir de pacientes de cuatro centros de Salud: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Hospital Max Peralta, Hospital San Juan de Dios y Hospital México.

La información de estos pacientes se recopiló a partir de una base de datos con un protocolo de investigación previamente aprobado por el Comité Ético Científico Institucional (CECI) # R013-SABI-00048, en su versión del 30 de agosto del 2013. A dicho protocolo se le realizó una enmienda para la incorporación de las variables del estudio: conteo de neutrófilos al diagnóstico, conteo de linfocitos al diagnóstico y conteo de plaquetas al diagnóstico. La aprobación de esta enmienda #159-2017 por el CECI se realizó en la sesión E-002-04-2017-02 del 3 de abril del 2017 (ver anexo).

Protocolo de investigación inicial # R013-SABI-00048

Para el protocolo inicial se solicitó el expediente clínico de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el período comprendido entre enero del 2009 y enero del 2012, o diagnosticados con la enfermedad en un período anterior a enero del 2009, pero que iniciaron su primer tratamiento con alguna terapia farmacológica en el período antes mencionado. Los pacientes tenían que provenir de los 4 hospitales mencionados y debían contar con los servicios de Oncología Médica y de Farmacia Oncológica. Se incluyó pacientes mayores de edad con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico, y que hubieran recibido tratamiento con alguno de los siguientes esquemas de quimioterapia:

- FEC: 5FU, epirrubicina, cisplatino
- EOC: epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina
- DCF: docetaxel, cisplatino, 5FU
- FOLFOX: oxaliplatino, 5FU, leucovorin
- XELOX: oxaliplatino, capecitabina
- Trastuzumab, capecitabina, cisplatino
- Trastuzumab, cisplatino, 5FU
- 5FU y radioterapia

Se excluyó en ese momento pacientes menores de 18 años, enfermedad in situ, o que tuvieran algún régimen de tratamiento distinto a los antes mencionados.

El seguimiento de los pacientes se realizó hasta enero del año 2016, que fue la fecha fijada para el cierre de recolección de datos (fecha de censura), o al momento del fallecimiento del paciente. Se estimó en ese momento un tamaño muestral de 500 pacientes, para un poder estadístico del 80% ($\alpha=0.05$).

Enmienda a protocolo de investigación #159-2017

Dicha enmienda agrega tres parámetros hematológicos al protocolo inicial; los cuales son:

- Conteo de neutrófilos por mm^3
- Conteo de linfocitos por mm^3
- Conteo de plaquetas por mm^3

Se asigna estas variables con el fin de obtener el INL y el IPL. De dicha base de datos se incluye a los pacientes que contaran con un hemograma y que cumplieran las siguientes características:

- Hemograma previo al inicio de tratamiento con quimioterapia, con los esquemas previamente establecido en caso de pacientes con EC IV
- Hemograma previo al diagnóstico en el caso de pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica y que no recibieron tratamiento sistémico
- Hemograma previo a cualquier intervención quirúrgica, en caso de pacientes cuyo tratamiento inicial fue cirugía
- Hemograma previo al inicio de terapia neoadyuvante.
- Hemograma con diferencial celular y que tuviera las tres variables hematológicas requeridas (conteo de neutrófilos, linfocitos y plaquetas)
- Hemograma con no más de dos meses de haberse realizado y que cumpliera los criterios mencionados en los puntos previos

Se excluyó a los pacientes que nuevamente no contaran con el expediente clínico de forma física, o en dado caso no tuvieran reporte de hemograma dentro del sistema institucional del Labcore.

Con el fin de realizar el análisis multivariado, se utilizó las siguientes variables del protocolo inicial:

- Estadio Clínico: según criterios TNM descritos por la AJCC 7ma Edición
- Márgenes de resección
 - R0: microscópicamente negativos
 - R1: microscópicamente positivos
 - R2: macroscópicamente positivos
- Tipo de disección ganglionar quirúrgica
 - Tipo D1 o Tipo D2

3.2 Definiciones De Supervivencia

Para efectos de la investigación, se definió supervivencia global (SG) como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico y la fecha de defunción del paciente, o bien la fecha definida como censura (1 enero del 2016). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad, o bien que el paciente falleciera o traspasara la fecha de censura de la investigación.

3.3 Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las variables continuas se expresan como medias o medianas y desviación estándar o rangos, según su distribución.

Se calculó la probabilidad de supervivencia libre de progresión y supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier, calculado a partir del día de inicio de tratamiento sistémico o cirugía hasta la fecha de progresión (según criterios RECIST 1.0) o muerte, respectivamente.

La prueba de Log-rank se empleó para determinar diferencias en las curvas de supervivencia según las categorías de LNR, PLR y estadio clínico. Se realizó un análisis de regresión de COX para evaluar la asociación entre variables pronósticas de mortalidad o progresión y se calculó el hazard ratio para cada variable, de forma univariada y multivariada.

El mejor punto de discriminación para la relación neutrófilos: linfocitos y plaquetas: linfocitos fue escogido mediante el método propuesto por Contal & O'Quigley (Contal C, O'Quigley J, An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer, *Comput Statist Data Anal*, 30: 253–

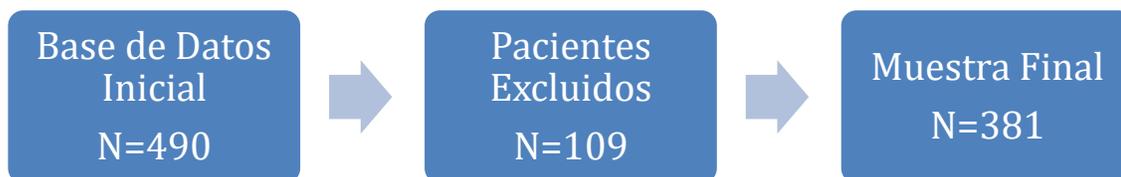
270, 1999 (19). Se empleó el programa estadístico SPSS for Mac 20.0 (Chicago, EEUU). Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

CAPÍTULO 4

Resultados

Se logró obtener los datos de las variables hematológicas de 381 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico de los Hospitales Rafael Ángel Calderón Guardia (20.2%), México (31.2%), San Juan de Dios (26.0%) y Max Peralta (22.6%). La base de datos inicial del protocolo constaba de un total de 490 pacientes; sin embargo, 109 pacientes (22.25%) quedaron excluidos porque no contaban con el hemograma requerido, o no se logró localizar su expediente clínico, como se muestra a continuación

FIGURA 1. *Flujograma de inclusión y distribución de los pacientes en el estudio*



La siguiente tabla resume las principales características demográficas de los 381 pacientes incluidos en esta investigación

TABLA 3. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Valor (%)
<i>Edad Promedio en años</i>	61.2
<i>Sexo</i>	
Femenino	163 (42.8)
Masculino	218 (57.2)
<i>Estadio clínico</i>	
I	10 (2.6)
II	100 (26.2)
III	124 (32.6)
IV	117 (30.7)
No estadificado	30 (7.9)
<i>Tipo de Disección</i>	
D1	20 (5.2)
D2	170 (44.6)
Sin datos	191 (50.1)
<i>Márgenes de Resección</i>	
Comprometidos	32 (8.4)
Libres	132 (34.6)
Sin datos	217 (57)
<i>Clasificación Bormann</i>	
I	13 (3.4)
II	67 (17.6)
III	179 (47.0)
IV	45 (11.8)
Sin datos	77 (20.2)
<i>Localización</i>	
Antro	76 (19.9)
Cuerpo	215 (56.4)
Fondo	72 (18.9)
Píloro	9 (2.4)
Sin datos	9 (2.4)
<i>ECOG</i>	
0	100 (26.2)
1	217 (57.0)
2	35 (9.2)
3	21 (5.5)
4	8 (2.1)

En la tabla anterior se puede observar cómo el promedio de edad en años fue de 61.2 años, con un mayor porcentaje de hombres afectados por la enfermedad en comparación con las mujeres (57.2 vs 42.8%).

Asimismo, la mayoría de los pacientes tuvo un diagnóstico de su enfermedad en estadios localmente avanzados o metastásicos, lo que representa aproximadamente un 63% del total de los pacientes.

En cuanto a características propiamente relacionadas con el manejo quirúrgico, se observa que la disección ganglionar en estos pacientes fue en su mayoría tipo D2, teniendo en cuenta que el tipo de disección fue realizada bajo el criterio del cirujano tratante.

Los márgenes de resección fueron en su mayoría libres de tumor (R0), se consideró los márgenes comprometidos si existía tanto tumor de forma microscópica como macroscópica (R1 y R2 respectivamente); no obstante, estos pacientes fueron al final únicamente 32. Un alto porcentaje (57%) del total de pacientes no fue posible conocerles el estatus de dichos márgenes.

Según la clasificación de Bormann, prácticamente la mitad de los pacientes se presentó con una lesión tipo III o ulcerada infiltrante, con localización principalmente a nivel del cuerpo gástrico.

El estado funcional según la escala ECOG presentó pacientes en su mayoría con un adecuado estado funcional, y se encontró casi dos tercios del total de pacientes con un estado funcional 0 o 1.

Los datos mostrados anteriormente correspondieron a las principales características demográficas de los pacientes; pero también se obtuvo los promedios de las variables hematológicas empleadas, las cuales se muestran en la siguiente tabla

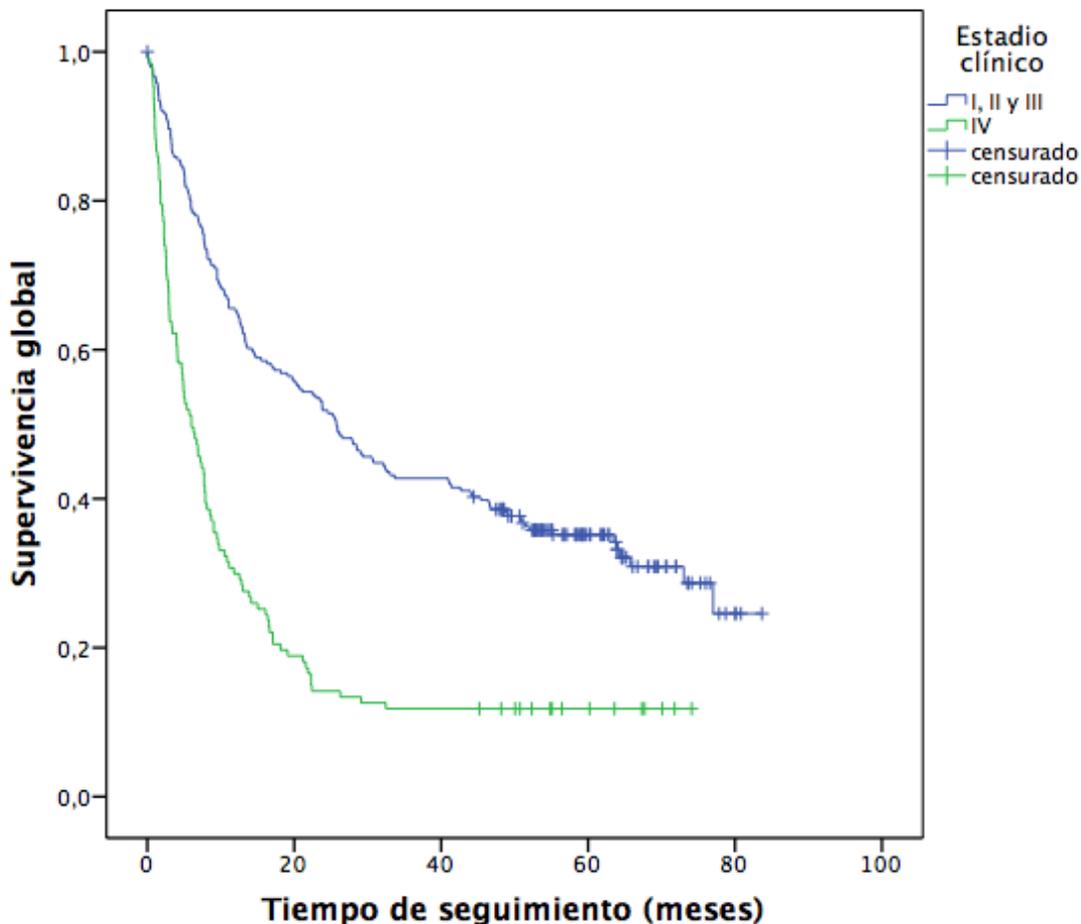
TABLA 4. *Valores promedio de las variables hematológicas empleadas*

Variable	Valor
Neutrófilos	5 743
Linfocitos	1 855
Plaquetas	350 963
Índice Neutrófilos / Linfocitos	4.25
Índice Plaquetas / Linfocitos	238.79

En los datos presentados en la tabla previa se puede apreciar valores prácticamente normales en lo que respecta a variables hematológicas, tanto para las plaquetas, como para los linfocitos y los neutrófilos. Estos promedios corresponden a los 381 pacientes investigados y, el promedio se realizó de acuerdo a cada variable.

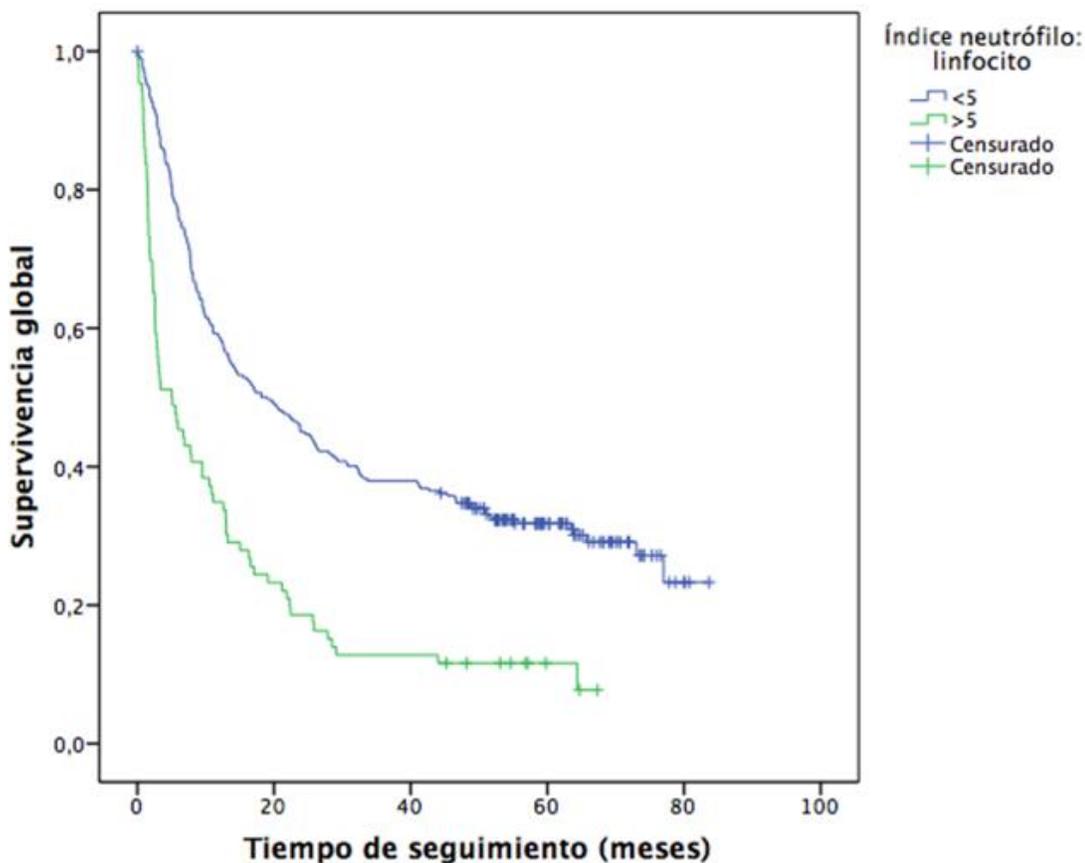
La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 13.2 meses; se obtuvo una mediana de supervivencia global en pacientes con enfermedad metastásica de 6 meses (IC 95%: 4.02-7.98) vs 25.7 meses (IC 95%: 19.4-32.06) para los demás estadios clínicos (I, II, III) (Figura 2)

FIGURA 2. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al estadio clínico.



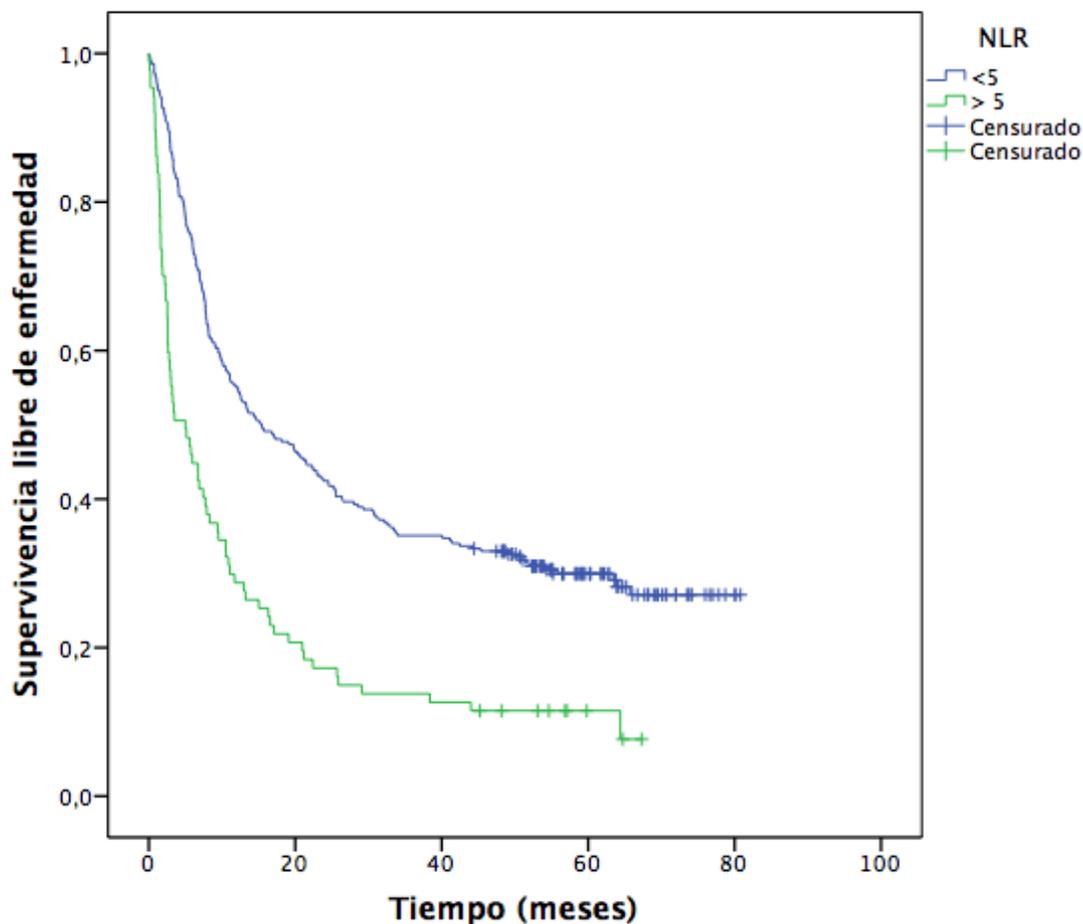
En cuanto al objetivo principal del estudio, como se mencionó en la sección de metodología, se utilizó la prueba de Contal para determinar el mejor punto de discriminación para las relaciones del INL y del IPL; de ahí se obtiene que para un INL <5, la mediana de supervivencia global fue de 18.2 meses (IC 95%: 12.05-24.28) vs 5.0 meses (IC 95%: 1.58-8.41), en pacientes con INL >5 y con un HR de 3.89 (IC 95%: 1.61-9.36, $p < 0.002$), como se aprecia a continuación.

FIGURA 3. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al valor de INL



Si se valora la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, utilizando igualmente un corte de INL de 5; se obtuvo una mediana de SLE de 15,4 meses (IC 95%: 9,91-20,95) para un INL menor de 5 y de 5 meses (IC 95%: 2,06-7,95) para pacientes con un INL mayor de 5, hecho que estadísticamente es significativo ($P < 0,001$). Ver figura 4

FIGURA 4. Mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de acuerdo al valor de INL



En lo que respecta al Índice Plaquetas / Linfocitos, también se obtuvo las curvas para SG y SLE. En este caso, se utilizó un corte según la prueba de Contal para el IPL de 350; así se obtiene una mediana de supervivencia global de 5.73 meses (IC 95%: 2.50-8.96) para pacientes con IPL > 350 y de 16.63 meses (IC 95%: 11.40-21.86) en pacientes con IPL < 350, y una $p < 0.001$, estadísticamente significativa.

También, se encontró significancia estadística ($p < 0.001$) al analizar la supervivencia libre de enfermedad, con una mediana de SLE de 14.5 meses (IC 95%: 9.53-19.52) si el IPL era < 350 , vs 5.6 meses (IC 95%: 3.42-7.72) si el IPL era mayor a 350. (Ver Figuras 5 y 6)

FIGURA 5. Mediana de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al valor de IPL

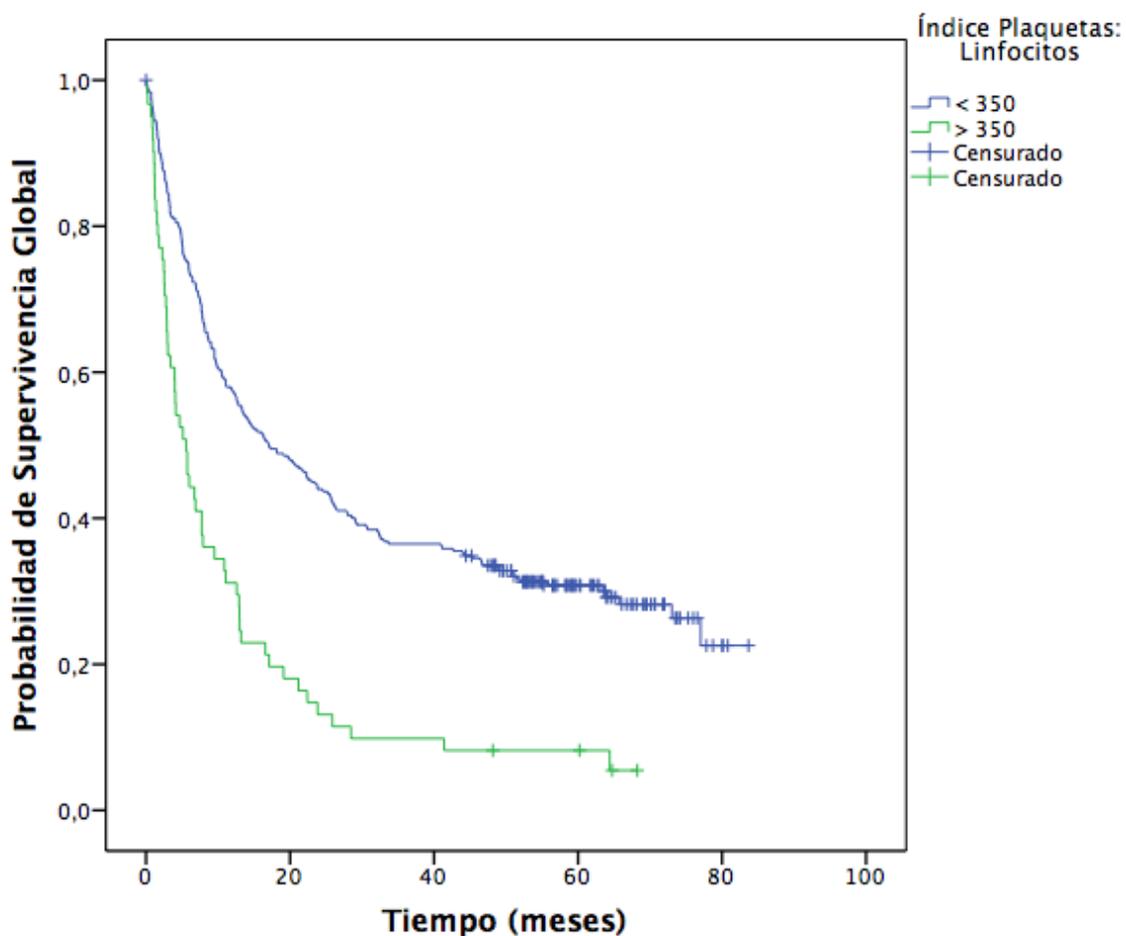
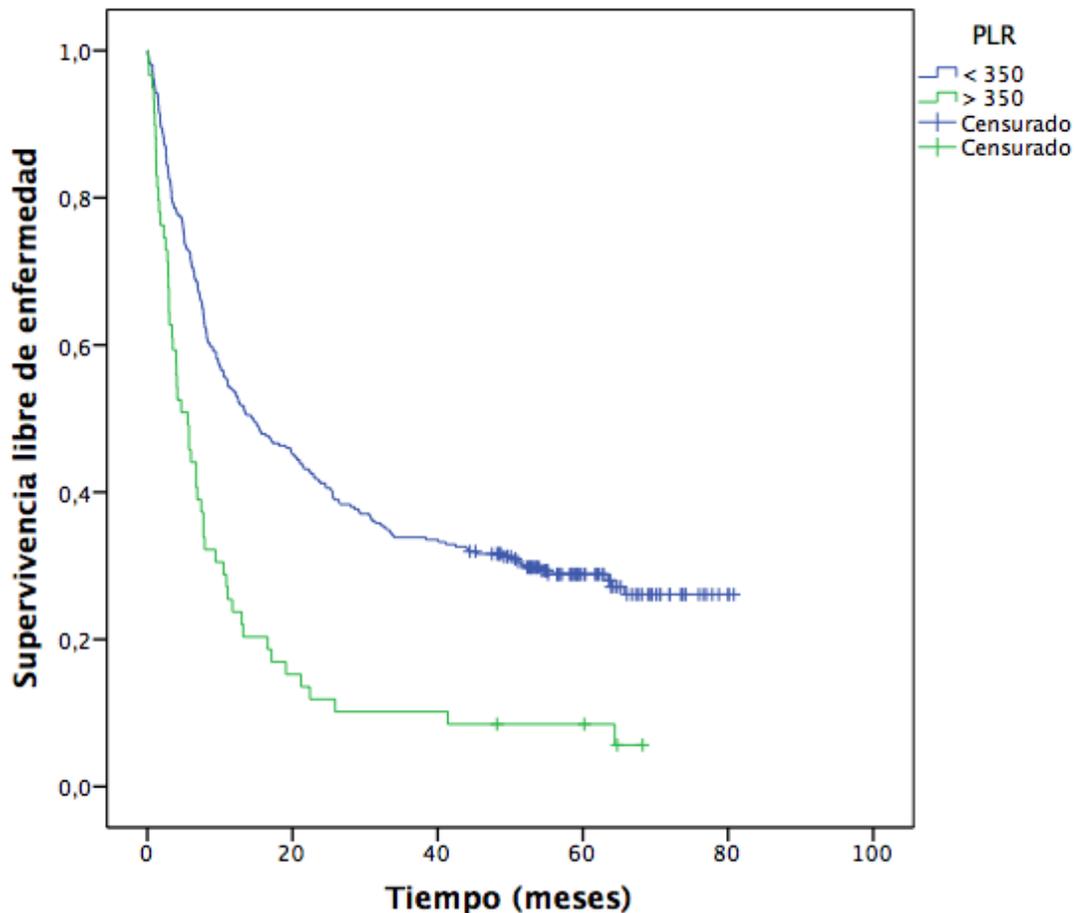


FIGURA 6. Mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de acuerdo al valor de IPL



Asimismo, se analizó la supervivencia global con cada índice (INL e IPL) con respecto a las variables de márgenes, tipo de disección ganglionar, y estadio clínico en un análisis multivariado de ellas, como se muestran en las siguientes tablas

Tabla 5. Análisis multivariado de variables pronósticas de supervivencia global de acuerdo al INL

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
INL mayor a 5	3.19 (1.87-5.45)	<0.001*
Estadio clínico	1.50 (1.11-2.03)	0.009*
Compromiso de los márgenes	0.75 (0.45-1.25)	0.27
Tipo de disección ganglionar	0.90 (0.48-1.68)	0.74

*p<0.05; IC: intervalo de confianza

Tabla 6. Análisis multivariado de variables pronósticas de supervivencia global de acuerdo al IPL

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
IPL mayor a 350	2.95 (1.66-5.25)	<0.001*
Estadio clínico	1.52 (1.12-2.07)	0.008*
Compromiso de los márgenes	0.79 (0.47-1.33)	0.38
Tipo de disección ganglionar	0.81 (0.43-1.51)	0.50

*p<0.05; IC: intervalo de confianza

En la gráfica anterior se puede apreciar que un INL mayor a 5, un IPL mayor a 350, y el estadio clínico, son variables independientes asociadas con supervivencia global; no así, las variables con respecto al estatus de los márgenes o al tipo de disección ganglionar.

Cuando se analiza los datos según el estadio clínico, se puede evidenciar un aumento progresivo en los promedios de INL, conforme aumenta el estadio clínico de la enfermedad. Asimismo, se presenta una tendencia similar cuando se analiza el porcentaje de pacientes con cortes de INL y de IPL superiores a lo establecido según el método de Contal (5 y 350, respectivamente), como se muestra a continuación

Tabla 7. Valores promedio de INL y porcentaje de pacientes con valores de INL y de IPL superiores al corte, de acuerdo a estadio clínico

Estadio Clínico	Valor Promedio de INL	INL > 5 n (%)	IPL > 350 n (%)
I	3.61	2 (2.4)	1 (1.7)
II	3.90	19 (22.9)	11 (19)
III	3.44	21 (25.3)	14 (24.1)
IV	5.02	41 (49.4)	32 (55.2)

CAPÍTULO 5

Discusión

El cáncer gástrico es una de las enfermedades neoplásicas en nuestro país, y como tal, a través del tiempo se ha intentado mejorar el arsenal terapéutico empleado en ella. No cabe duda que el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, el empleo de nuevos esquemas de citotóxicos tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia, e incluso el advenimiento de la inmunoterapia y terapia blanco, han venido a modificar y mejorar el tratamiento que se les brinda a estos pacientes.

Considerando que en muchas ocasiones el recurso económico es limitado, es importante investigar las maneras de ofrecer nuevas herramientas terapéuticas, pero también pronósticas a estos pacientes. Como se mencionó inicialmente, queda claro que los procesos inflamatorios que se desarrollan en este tumor son vitales para la fisiopatología de la enfermedad.

A partir de lo expuesto, es que se intentó encontrar un marcador fácil, eficaz y sencillo de implementar y, que a la vez permitiera al clínico pronosticar cómo podría ser la evolución de un paciente. Los estudios en cuanto al INL y al IPL se originan principalmente en el territorio asiático; por lo que el evaluar población costarricense es imprescindible para determinar la utilidad o no de dichos marcadores.

La muestra de 381 pacientes, de los 4 principales hospitales de nuestro país, tuvo como objetivo principal definir el INL como marcador pronóstico de supervivencia global. La edad promedio en años al momento del diagnóstico fue de 61.2 años; un promedio menor en comparación con las estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, cuyo valor es de aproximadamente 68 años al momento del diagnóstico. (20)

Asimismo, en el caso de esta investigación, fue mayor la cantidad de hombres con diagnóstico de esta enfermedad con respecto a las mujeres (57.2 vs 42.8%), tendencia que también se presenta cuando se revisan las estadísticas internacionales. (1,20)

Los pacientes según estadio, también mostraron características porcentuales similares con respecto al nivel mundial; es así como los pacientes con enfermedad metastásica representan un 30.7%, corroborando los datos porcentuales de otras latitudes, donde los pacientes con EC IV son aproximadamente el 35% (20)

Por otra parte, la disección ganglionar en la mayoría de los pacientes fue de tipo D2, alrededor del 45% del total; no obstante, se debe anotar que a un porcentaje importante de estos pacientes, prácticamente la mitad, no se les logró recabar la información con respecto a este dato. Aun así, es trascendente recordar lo controversial de la evidencia con respecto al tipo de disección ganglionar; por consiguiente, talvez el estudio DUTCH es el que ha brindado mayor evidencia de la realización de una linfadenectomía más extensa; con un beneficio en disminución de las recurrencias locoregionales en un 22% en pacientes con disección D1, vs 12% en disecciones D2, además de disminuir la mortalidad relacionada al cáncer gástrico. (21)

Otras características o variables demográficas que se incluyó en el estudio fueron los márgenes de resección, la mayoría de los pacientes con márgenes libres de tumor o R0. Esta característica también se ha considerado como pronóstica en cáncer gástrico y, pone en evidencia sin duda que los pacientes con resecciones sin compromiso de márgenes tienen mayor sobrevida (22)

Al analizar la supervivencia general de los pacientes con cáncer gástrico avanzado metastásico, se obtuvo una mediana aproximada de 6 meses, un valor menor a los 10-12 meses que se reporta generalmente (23). Esta disminución

puede estar relacionada al hecho de que se incluyó pacientes que no recibieron ningún tratamiento quirúrgico o farmacológico al momento del diagnóstico; además, que la muestra fue del 2009 al 2012; época en la cual se evidencia que en cuanto a la gama terapéutica probablemente no era tan robusta.

Por otra parte, los promedios de las variables hematológicas obtenidas se encontraron dentro de rangos normales de laboratorio. Sin embargo, al momento de compararlas con el estudio de Azab en sujetos hispano estadounidenses (10), se puede observar en esta población norteamericana un valor promedio menor de neutrófilos ($4\ 390/\text{mm}^3$), mayor de linfocitos ($2\ 260/\text{mm}^3$) y un INL promedio menor a 2.08. Estos datos en población sin diagnóstico de alguna enfermedad neoplásica podrían ir estableciendo que existen procesos inflamatorios en cáncer gástrico asociados a neutrofilia y linfopenia.

Justamente, al analizar el INL en relación con la mediana de supervivencia global, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, en la cual los pacientes con INL mayor a 5 tuvieron una menor sobrevida (18.2 meses vs 5.0 meses, HR 3.89, $p < 0.002$).

Estos resultados son coherentes con lo analizado en los estudios previos, como en el metaanálisis de Chen et al (4). Dicha investigación indicó que niveles elevados pretratamiento del INL se relacionaba con pobre SG y SLP, con HR de 2.16 y 2.78, respectivamente y; que incluso las disminuciones en sobrevida se lograron reproducir tanto al año 1, como a los años 2 y 3.

En cuanto al IPL también se logró apreciar una significancia estadística, con un valor de corte del índice de 350. En este caso, la mediana de SG fue de 14.5 meses con un IPL menor al discriminante, versus 5.6 meses si el IPL era mayor a 350.

Posiblemente el IPL no ha sido tan validado en otros estudios como el INL; sin embargo, uno de los que evaluó este y otros valores pronósticos fue el estudio chino de Pan y colaboradores (7). Dicha investigación evaluó el valor de distintas variables inflamatorias y su relación con el TNM. Consideraron intervalos de IPL de menos de 150, de 150 a 300 y los mayores de 300; evidenciaron que a mayores niveles de IPL, menor era la sobrevida global de los pacientes operados por cáncer gástrico.

A nivel de SLE se obtuvo resultados también estadísticamente significativos, tanto para el INL como para el IPL. Cabe destacar que en estos casos, las medianas de supervivencia fueron similares que las de SG, lo cual supondría una limitación de esta investigación, ya que eventualmente estos pacientes al momento de la progresión de su enfermedad fallecían rápidamente.

Finalmente, mediante los análisis multivariados, se obtuvo que ambos índices y además el estadio clínico, constituyen variables independientes de supervivencia global. No así, el estado de los márgenes de resección o el tipo de disección ganglionar.

En cuanto al estado de los márgenes, la no significancia estadística de dicha variable como factor pronóstico independiente de supervivencia, pudo haber estado en relación con la baja proporción de pacientes con márgenes positivos (8.4% del total). Similar hipótesis se puede plantear en el caso de los pacientes con disección ganglionar tipo D1 (5.2% del total); se ha de tener en consideración que la evidencia en la linfadenectomía gástrica, como se expuso anteriormente, es aún más controversial en cuanto al beneficio en los pacientes.

Cuando se analizan los valores de INL y de IPL, de acuerdo a los estadios clínicos de la enfermedad; se puede observar una tendencia tanto al aumento en el promedio de INL, como en el porcentaje de pacientes con corte de INL mayor de 5. Importante destacar, que la cantidad de pacientes en estadios tempranos

era menor que en los avanzados; sin embargo, se podría plantear que los procesos inflamatorios en la enfermedad metastásica se reflejan más en las variables inflamatorias hematológicas.

CONCLUSIONES

Se concluye que tanto el INL como el IPL se pueden considerar variables pronósticas, tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad, en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico durante los años 2009 al 2012.

Además, tanto el INL, como el IPL y el estadio clínico se pueden considerar variables pronósticas independientes de supervivencia global en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico durante los años 2009 al 2012.

Asimismo, demográficamente el promedio de edad al diagnóstico y la frecuencia según sexo correlacionan adecuadamente con lo descrito por la literatura mundial.

Por último, es necesario también plantear como tal las limitaciones de dicho estudio. Se trata de información retrospectiva basada en información previamente documentada, por lo que pudieron existir sesgos a la hora de la inclusión de los pacientes. No existe como tal un valor predeterminado y concreto con respecto a los valores de corte del INL o del IPL. Se desconoce cuál es el momento idóneo para la recolección de la muestra de hemograma, o si el cambio de las variables hematológicas antes o después de los tratamientos respectivos supone también una diferencia en el valor pronóstico de estos factores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Country statistics and global health estimates by WHO. Recuperado de: <http://www.who.int/gho/en>.
2. World Cancer Report 2014. Editors Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. Recuperado de: Página Web www.who.int/cancer/publications.
3. Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017. Primera Edición. San José, Costa Rica. Ministerio de Salud de Costa Rica. 2012.
4. Chen, J.; et al. Meta-analysis of associations between neutrophil to lymphocyte ratio and prognosis of gastric cancer. *World Journal Of Surgical Oncology*. (2015) 13:122.
5. Zhang X, Zhang W, Feng L-j (2014) Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(11): e111906doi: 10.1371/journal.pone.0111906.
6. Arnoud T.; et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) 106:6.
7. Qun Xiong, P.; et al. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *OncoTargets and Therapy* 2015;8 1375–1385.
8. Chang-Young, O.; et al. Prognostic implication of antitumor immunity measured by the neutrophil–lymphocyte ratio and serum cytokines and angiogenic factors in gastric cancer. *Gastric Cancer* DOI
9. Meng-Che, H.; et al. A Prognostic Model Using Inflammation- and Nutrition-Based Scores in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma Treated With Chemotherapy. *Medicine*, Volume 95, Number 17, April 2016.
10. Azab Basem, Camacho-Rivera M, Taioli E (2014) Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio Among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS ONE* 9(11): e112361. doi: 10.1371/ journal.pone .0112361 .

11. Tsutoumu, N.; et al. Evaluation of Systemic Inflammatory Response Biomarkers in Patients Receiving Chemotherapy for Unresectable and Recurrent Advanced Gastric Cancer. *Oncology*. DOI: 10.1159/000446373. Publicado Mayo, 2016.
12. Suee, L.; et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013, 13:350.
13. Fatma, YM. et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio is an Independent Prognostic Factor in Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 17, 2016.
14. Yasuhiko, M.; et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Medicine*. Volume 95, Number 11, March 2016.
15. Grenader, T.; et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in advanced oesophago-gastric cancer: exploratory analysis of the REAL-2 trial. *Annals of Oncology Advance*. Publicado Enero, 2016.
16. Graziosi, L.; et al. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *The American Journal of Surgery*. 2014.
17. Zhi-De, H.; et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Ann Transl Med* 2015;3(4):5
18. Jingxu, S.; et al. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*. Volume 2016, p.10
19. Contal C, O'Quigley J. An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer, *Comput Statist Data Anal*, 30: 253–270, 1999.
20. Cancer Stat Facts: NIH. Recuperado de:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>

21. Songun, I; et al. Surgical Treatment of Gastric Cancer: 15-year follow up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 Trial. *Lancet Oncology* Vol 11.5: 439-449
22. Roder, J; Bottcher, K. Prognostic Factor in Gastric Carcinoma: results of the German gastric carcinoma study. *Mayo*, 1993.
23. Digkha, A; Wagner, D. Advanced Gastric Cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 February 28; 22 (8): 2403-2414.

ANEXOS

ANEXO 1. Clasificación TNM de cáncer gástrico, según AJCC, 7ma Edición

Tabla 1 – Resumen de los principales cambios TNM 7.^a edición 2009 vs 6.^a edición 2002

7. ^a edición 2009	6. ^a edición 2002
T1a Lámina propia	T1
T1b Submucosa	T1
T2 Muscularis mucosa	T2a
T3 Subserosa	T2b
T4a Perforación de la serosa	T3
T4b Invasión estructuras adyacentes	T4
N1 (1-2 ganglios)	N1
N2 (3-6 ganglios)	N1
N3a (7-15 ganglios)	N2
N3b (>16 ganglios)	N3

Tabla 2 – Estadios TNM 7.^a edición 2009 (UICC/AJCC)^a

	N0	N1(1-2)	N2(3-6)	N3a(7-15)	N3b(≥16)
T1 Mucosa/submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB
T2 Muscularis propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA
T3 Subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T4a Serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC
T4b Órganos vecinos	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC

Cualquier T o N, M1: Estadio IV.

a Adoptada por la JCGC.

Cartago, 8 de febrero del 2018

Universidad de Costa Rica

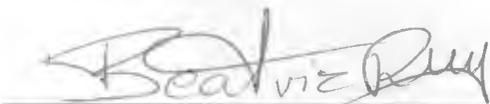
Sistema de Estudios de Posgrado

Estimado señor:

Por este medio yo, Beatriz Ramírez Montero, mayor, casada, filóloga de profesión, incorporada al Colegio de Licenciados y Profesores, con el número de carné 012143, vecina de Cartago, portadora de la cédula de identidad 3 255 316, hago constar:

1. Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de Especialista en Oncología Médica, titulado *EVALUACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y DEL ÍNDICE PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO MARCADORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER GÁSTRICO EN LOS HOSPITALES CALDERÓN GUARDIA, SAN JUAN DE DIOS, MÉXICO Y MAX PERALTA; DURANTE LOS AÑOS 2009 AL 2012.*
2. Que el Proyecto de Graduación es sustentado por el estudiante: Dennis Brenes Redondo, portador de la cédula número 3 0396 0720
3. Que se le han hecho las correcciones en redacción, acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras pertinentes del campo filológico, por ello doy fe de que se encuentra lista para ser presentada.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica, se suscribe atentamente



Licda. Beatriz Ramírez Montero
Carné No. 012143
Filóloga