

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

DISEMINAZIO LINFATIKOAREN ERAGIN PRONOSTIKOA URDAILEKO MINBIZIAN

Barreiadura linfatiakoaren hiru estadifikazio-sistemaren balio
pronostikoa urdaileko minbiziaren biziraupenean.

Egilea /Autor:

Ainhoa Marcaida Salazar

Zuzendaria / Director/a:

Aingeru Sarriugarte Lasarte

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	1
1.2. SAILKAPEN ANATOMIKOA.....	1
1.3. SAILKAPEN ANATOMOPATOLOGIKOA.....	1
1.4. ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK.....	2
1.5. KLINIKA.....	3
1.6. DISEMINAZIO TUMORALA.....	3
1.7. DIAGNOSTIKOA ETA HEDADURA AZTERKETA.....	5
1.8. ESTADIFIKAZIO SISTEMAK.....	6
1.9. TRATAMENDUA.....	9
1.10. KONPLIKAZIOAK.....	11
1.11. ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA.....	11
2. HIPOTESIA ETA HELBURUAK	12
3. MATERIAL ETA METODOAK	13
3.1. PAZIENTEAK.....	13
3.2. DISEMINAZIO LINFATIKOAREN KLASIFIKAZIOAK.....	13
3.3. ANALISI ESTADISTIKOAK.....	14
3.4. ALDERDI ETIKOAK.....	15
4. EMAITZAK	16
4.1 EZAUGARRI KLINIKOPATOLOGIKOEN ETA BIZIRAUPENAREN ANALISIA.....	16
4.2. AZTERTUTAKO ESTADIFIKAZIO SISTEMEN BIZIRAUPEN INPAKTUA ETA AHALMEN PRONOSTIKOA.....	19
4.3. ESTADIFIKAZIO-SISTEMEN BALIO PRONOSTIKOAREN EBALUAZIOA, ERAUZITAKO GONGOIL LINFATIKOEN KOPURUAREN ARABERA.....	22
5. EZTABAIDA	24
6. ONDORIOAK	30
7. BIBLIOGRAFIA	31
ERANSKINAK	33

1. SARRERA

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Urdaileko minbizia seigarren neoplasia arruntena da eta mundu mailan minbiziarekin erlazionatutako heriotzen kausa nagusienetako bat: urtero diagnostikatzen diren 1.000.000 kasuetatik 700.000-tan heriotza eragiten du, batz-beste (1,2). Nahiz eta gure inguruan intzidentzia murriztu den (3), bere prebalentzia globala eta hilkortasun altuagatik urdail-minbizia osasun arazo larria kontsideratzen da gaur egun (4).

1.2. SAILKAPEN ANATOMIKOA

Kokapenari dagokionez, minbizi gastrikoa bi multzo nagusitan sailkatzen da: tumore proximalak, lotura esofagogastrikoan eta kardiasean sortzen direnak, eta tumore distalak, fundusean, gorputzean eta antroan kokatzen direnak. Sarritan, zaila izaten da lotura gastroesofagikoko tumoreen jatorrizko kokapena esofagiko edo gastriko gisa sailkatzea, bereziki tumorea tamaina handikoa denean; hala ere, haien agresibitatea eta portaera-antzekotasunak direla eta, loturako tumoreak eta urdailaren lehen 5 cm-ak inplikatzen dituztenak tumore esofagikotzat hartzen dira (4,5). Azken 20 urteetan, tumore distalen intzidentzian murrizketa bat gertatu dela ematen du, minbizi proximalak gorakada esanguratsu bat jasaten ari duten bitartean, seguraski Barret-en esofagoaren eta beste arrisku faktoreen intzidentziaren gorakadarekin erlazionatuta (3, 4).

1.3. SAILKAPEN ANATOMOPATOLOGIKOA

Adenokartzinomak urdaileko tumoreen %90a baino gehiago dira (4); horien barruan, Lauren sailkapenaren arabera, bi azpimota histologiko bereizten dira, ezaugarri epidemiologiko eta pronostiko desberdinekin: adenokartzinoma intestinala eta kartzinoma difusoa. **Intestinalak** heste-guruinak gogorarazten dituzten guruin-antzeko egitura tubularrak eratzeagatik bereizten dira; alde distalean agertu ohi dira, paziente nagusietan, eta orokorrean arrisku faktore eta minbizi-aurreko lesioekin erlazionatuta egoten dira. Ingurumen-faktoreekiko erlazio horrek urdail minbizi intzidentzia handiko herrialdeetan (ekialde asiaticoa) gailentzen den forma histologikoa izatera bultzatzen du. **Difusoa**, berriz, adhesio zelularren falta du ezaugarri, ez du egitura glandularrik eta urdaileko horma infiltratzen duten zigilu-

eraztun erako mukiz betetako zelulez osatuta dago; adin goiztiaragoetan agertu ohi da eta pronostiko okerrago batekin erlazionatzen da. Azpimota hau ez dago arrisku faktoreekin hain erlazionatuta, eragile genetikoekin baizik (E-kadherina kodetzen duen CDH1 geneko mutazioak, besteak beste), eta beraz, bere frekuentzia antzekoa da mundu osoan (4,6). Afekzio lausoak urdail zurrun eta handiagotua eragin dezake, linitis plastikoa bezala ezagutzen dena. Azkenik, tumore talde txiki bat indeterminatua da, intestinalen eta difusoen ezaugarri mistoekin (4).

Beste neoplasia gastrikoak estromako tumoreak, tumore kartzinoidea eta urdaileko linfoma dira.

Bestalde, tumorearen leinu histologikoaz gain, tumorearen bereizketa maila edo graduari (G) buruzko informazioa ere esanguratsua izan daiteke; izan ere, zenbat eta diferentziazio maila baxuagoa izan edota gradu edo G altuagoa izan, orduan eta erasokorragoa izaten da tumorearen jokaera.

1.4. ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK

Orokorrean adin aurreratuetan agertzen diren tumoreak dira, 7. hamarkada inguruan; sexuari dagokionez, klasikoki gizonezkoetan gehiago azaltzen dira, baina azken urteotan kartzinoma difusoen intzidentzia berdindu da emakume eta gizonetan (7). Arrisku faktoreen artean tabakismoa eta nitrato eta nitritoetan aberatsak diren elikagaiak ditugu (ketuak, jaki gazituak edo txarto egindako kontserbak). Era berean, aurretiko gastrektomia partziala, gastritis kroniko atrofikoa, metaplasia intestinala eta polipo adenomatosoak edota hauekin erlazionatutako sindromeen (poliposi adenomatoso familiarra, Lynch II sindromea) aurrekariak adenokartzinoma gastrikoa garatzeko probabilitatea handitzen dute. Halaber, azken urteetan hainbat ikerketa epidemiologikok agerrarazi duten legez, *H. pylori*-z infektatutako pertsonen urdail neoplasia distalak sufritzeko joera areagotuta dute, gaixotasuna garatzeko arrisku faktore nagusienetako bat izanik (4,6,7,8).

Gaixotasun askotan gertatzen den bezala, minbizi gastrikoaren jatorria multifaktoriala da, ingurune faktoreen zein faktore genetikoaren inplikazioarekin. Hainbat saiakera egin dira kartzinoma gastrikoaren sailkapen molekularra garatzeko. AEB-ko Minbiziaren Genomaren Atlas proiektuak lau azpimota molekular definitu zituen: EBV-rekin infektatutako tumoreak (%9), mikrosateliten desegonkortasuna duten

tumoreak (%22), genomikoki egonkorak direnak (%20) eta kromosomen ezegonkortasuna dutenak (%50); patroi hauek ez dira biziraupen desberdintasunekin lotu, baina zuzendutako terapia molekularrak gida ditzakete (6,7,8). Maila molekularrean, analisi proteomiko eta genomikoen garapenarekin batera ikusi da HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2) minbizi gastriko aurreratuen %20en patogenesisian inplikaturik egon daitekeela. Molekula honi zuzendutako farmako berriek, Trastuzumab esate baterako, paziente hauen biziraupena eta gaixotasun gabeko epea handitu dezaketela aztertzen ari da (9).

1.5. KLINIKA

Azalekoak eta beraz, erauzkarriak diren tumoreak asintomatikoak izan ohi dira; sintomatologia azaltzea, ordea, gaixotasun aurreratuaren adierazlea izaten da (10). Gehiengoak, hau da, %60ak, III edo IV estadioetan diagnostikatzen dira: diagnostikoaren atzerapen horrek urdaileko minbiziaren pronostikoa orokorrean nahiko iluna izatea eragiten du, %15-20 bitarteko biziraupen-tasekin kirurgia egin eta 5 urtetara (2). Aurkezpen seinale adierazgarrienak ultzera gastrikoak, dispepsia, min epigastrikoa eta argaltzea dira; tumore proximaletan disfagia ere azal daiteke, distaletan gorakoak ohikoagoak izaten diren bitartean. Askotan neoplasia susmo bakarra kartzinoma difusoei eragiten duten distentsibilitate falta da. Anemia ez da aurkikuntza ezohikoa izaten; orokorrean ezkutuko odoljario gastrointestinalak eragindako anemia normozitikoa izaten da, ageriko hemorragiak (hematemesia edo melenak, adibidez) kasuen %20an baino gutxiagotan ikusten direlarik (10).

1.6. DISEMINAZIO TUMORALA

1.6.1. Drainatze linfatikoa

Adenokartzinoma gastrikoaren barreiadura, funtsean, loko-erregionala da, bide linfatikoen bidez (11). Aitzitik, urdailaren drainatze linfatikoa konplexua da ikuspuntu anatomikotik eta zaila izaten da minbizian inbasio linfatikoak jarraituko duen eredia aurreikustea. Hori dela-eta, Urdail Minbiziaren Asoziazio Japoniarrek (JGCA), urteetan zehar linfaren bidezidorrak ikertu ostean, urdailaren drainadura erregionala 33 gongoil estazioetan banatu du, era berean, 4 maila nagusietan sailkatzen direnak: I. mailak gongoil perigastrikoak hartzen ditu barne, II. maila urdaileko enbor

arterial nagusietako gongoilei egiten die erreferentzia eta III eta IV. mailek nagusiki odol-hodi handien ingurukoak biltzen dituzte. Maila hauen arabera sailkatzen dira linfadenektomia motak, segun eta erresekzioak barne hartzen dituen gongoilen lokalizazioa zein den. Estazio linfatiko horien definizio anatomikoak eta horiek osatzen dituzten mailak **1.Taulan** laburbiltzen dira (12).

1.Taula. Urdaileko minbiziaren estazio linfatikoen definizio anatomikoak JGCA-ren 3.edizioaren arabera. 1-12 gongoil estazioak eskualdeko gongoil linfatiko gisa definitzen dira; beste edozein gongoil-estazioen metastasiak M1 gisa sailkatzen dira. Esofagoa inbaditzen duten tumoreetan, 19, 20, 110 eta 111 estazioetako gongoilak eskualdeko gongoil linfatikotzat hartzen dira.

Zenbakia	Definizioa	Maila
		I (Gongoil perigastrikoak)
1	Eskuin gongoil kardialak.	
2	Ezker gongoil kardialak.	
3	Kurbadura txikiko gongoilak.	
4	Kurbadura handiko gongoilak.	
5	Gongoil suprapilorikoak.	
6	Gongoil infrapilorikoak	
		II (Urdaileko enbor arterial nagusietako gongoilak)
7	Ezker arteria gastrikoko gongoilak.	
8	Arteria hepatikoko gongoilak.	
9	Enbor zeliakoko gongoilak.	
10	Hilio esplenikoko gongoilak.	
11	Arteria esplenikoko gongoilak.	
		III (Urdailetik aldendutako gongoilak)
12	Ligamentu hepatoduodenaleko gongoilak.	
13	Gongoil erretropankreatikoak.	
14	Goiko arteria mesenterikoko gongoilak.	
15	Erdiko arteria kolikoko gongoilak	
		IV (Gongoil metastasikoak)
16	Gongoil paraaortikoak.	
17	Gongoil peripankreatikoak.	
18	Gongoil peripankreatikoak, pankreasaren beheko ertzean zehar.	
19	Gongoil infradiafragmatikoak.	
20	Gongoil paraesofagikoak.	
110-111-112	Gongoil torazikoak.	

Hala ere, tumore primarioaren lokalizazioaren eta hormaren inbasioaren sakontasunaren arabera, zenbait gongoil-eremu maiztasun handiagoarekin afektatzen dira. Tumorearen kokapenaren eta nodulu linfatikoen estazioen arteko erlazio hori **2.Taulan** ageri da (13).

2.Taula. Tumorearen lokalizazioaren arabera drainadura linfatikoan pate hartzen duten estazio linfatikoak.

Tumorearen lokalizazioa	Estazio ganglionarrak	Maila ganglionarrak
Goiko herena	1-4, 5-6 eta 7-11	I eta II
Gorputza	1 eta 3-6	I eta II
Antro gastrikoa	1, 3-6 eta 7-9	I eta II

1.6.2. Diseminazio tumoral

Urdaileko adenokartzinomaren afektazio metastasikoa, beraz, askotakoa da. Linfa bidez hedatu egiten da eskuarki, gongoil intraabdominaletara (N) eta urruneko gongoiletara (M), Virchow-en gongoil supraklabikularra kasu. Gainazal peritonealetik barreiatzekotan, adenopatia periunbilikalak eman ditzake (Maria Jose ahizparen nodulua), baita erasan obarikoa (Krukenberg tumorea) edota kartzinomatosi peritoneala aszitis gaiztoarekin. Gibela eta birika dira diseminazio hematogenoaren organo diana sarrienak, ohikoa ez izan arren (10).

1.7. DIAGNOSTIKOA ETA HEDADURA AZTERKETA

Nahiz eta atzerapen diagnostikoa ez den pronostiko okerrago batekin erlazionatu, ebaluazio oso eta goiztiar bat burutu behar da aurretik deskribatutako sintomak aurkezten dituzten pazienteetan (10).

1.7.1. Konfirmazio diagnostikoa

Hautazko teknika gastroskopia eta lesioen biopsia da, tumore primarioaren tamaina eta lokalizazioa ikusteko eta behin-betiko diagnostiko histologikoa lortzeko teknika sentsible eta espezifikoa baita. Hala ere, askotan bariodun estudio esofago-gastro-duodenala egiten da lehenengo froga moduan, susmo diagnostikoa sendotzeko (10).

1.7.2. Estadiatze-frogak

Hedaduraren ikasketari dagokionez, OT (Ordenagailu bidezko Tomografia) torakoabdominala, ekografia endoskopikoa eta PET dira eskatzen diren froga osagarriak (10).

OT torakoabdominala gaixotasun metastasikoa (M) ikertzeko indikatuta dago, ez ordea tumorearen sakontasuna edo inplikazio linfatiko erregionala (T edo N, hurrenez hurren). Helburu horretarako ekografia endoskopikoak aproposagoa izatea frogatu du, urdaileko hormaren afektazioaren sakontasuna hobeto neurtu eta orratz-fineko aspirazio bidez inguruko adenopatia metastasikoen laginak hartzeko aukera ematen baitu, besteak beste. Hedapen lokala eta erregionala neurtzea bereziki garrantzitsua da, hasierako kirurgia ordez kimioterapia edo terapia neoadjubantea jasoko duten pazienteak hautatzeko. Ebaluazio erradiologikoa erasan metastasikorako negatiboa bada, kirurgikoak izan daitezkeen kasuetan, PET/OT integratu osagarri bat burutu daiteke, batez ere tumore handietan (T3-T4) (10).

Bestalde, aszitisa azaltzen duten gaixoetan parazentesia eta erauzitako likidoaren ikerketa zitologikoa eta biokimikoa egitea indikatuta dago. Azkenik, kartzinomatosi peritonealaren susmoa dagoen kasuetan laparoskopia esploratzailea egiteko aukera dago, konfirmatzekotan kirurgia sendagarria baztertu eta tratamendu paliatiboa planteatzeko (10).

1.8. ESTADIFIKAZIO SISTEMAK

Estadifikazio arduratsu batek pazientearen emaitzak aurreikusten laguntzeaz gain, terapia egokiena aukeratzen laguntzen du, beharrezkoa ez den kirurgia minimizatzen du eta aukeratutako tratamenduaren abantailengandik baliatzeko probabilitatea handitzen du (10).

Urdail minbizia gongoil metastasietarako joera handiko gaixotasun loko-erregionala da, gongoilen afektazioa faktore pronostiko garrantzitsuenetako bat delarik: diagnostikatzeko momentuan pazienteen %50 baino gehiagok adenopatia metastasikoak dituzte. Hala ere, gaur egun ez dago adostasunik urdail minbizi kirurgikoa duten pazienteetan erauzi beharreko gongoilen zenbaki zehatz edo mailaren inguruan, estadifikazio doia lortzeko (14).

1.8.1. Egungo estadifikazio sistemak

Gaur egun bi dira urdail minbiziaren estadifikazioan erabiltzen diren sistemak: American Joint Committee on Cancer asoziazioaren Tumor Node Metastasis (UICC/AJCC-TNM) klasifikazioaren 8.edizioa eta Japoniar Minbizi Gastrikoaren Asoziazioaren (JGCA) 3. edizioa. TNMaren kasuan, gutxieneko 15 gongoilen erauzketa beharrezkoa da estadio esleipena fidagarritasunez kalkulatzeko, eta afektatutako adenopaten zenbakia kontuan hartzen du N estadioa ezartzeko. Sistema Japoniarrak, ordea, erresekzio zabalago bat eskatzen du eta linfaren barreiadura anatomikoari jarraituz, afektatutako gongoilen lokalizazioa ebaluatzen du (2,14).

Urdail hormaren afektazioa neurtzeko arazorik ez dagoen bitartean, linfadenektomiaren hedadurak zuzenean du eragina estadifikazioarako eskuragarri egongo diren gongoilen zenbakian, eta beraz, N estadioaren ebaluazioan (2). Asian, eta bereziki Japonen, DII (I eta II. mailetako gongoilak) linfadenektomia errutinaz burutzen den arren, mendebaldeko ikerketen arabera, teknikak morbi-mortalitate asoziatu areagotua azaltzen du, biziraupenean abantaila nabarmenik adierazi gabe (11). Hori dela-eta, mendebaldeko hemisferioan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gida klinikoaren aholkuei jarraituz, DI+ linfadenektomia egiten saiatzen da, urdail inguruko eta arteria hepatikoko gongoilak erauziz (7. estazioa), pankreatektomia eta esplenektomia burutu gabe, teknikaren arriskua murriztuz baina ebaluaziorako eskuragai dauden gongoil kopuru txikiago bat inplikatur (2,15).

Aipatutako sistema bietatik hedatuena TNM klasifikazioa da; honek tumore primarioaren inbasio lokalaren sakontasuna (T), gongoil metastasiko erregionalen zenbakia (N) eta urruneko metastasien (M) presentziaren arabera pazienteak estadioetan klasifikatu egiten ditu (**3.Taula**) (2,16). Nahiz eta erraz-errepikagarria eta merkea izan, askotan ez da lortzen 15 gongoil disekatuen minimora heltzea, eta horrenbestez, sailkapenak iragarpen ahalmena galtzen du (14). Horretaz gain, estadio migrazioaren fenomenoak, bi metodoentzako, %15 baino gehiagokoa da (2,14).

3.Taula. AJCC-ren TNM estadifikazio sistemaren 8. edizioa eta estadio pronostikoen esleipena tumore primarioaren inbasioaren hedaduraren (T), gongoil metastasiko erregionalen zenbakiaren (N) eta urruneko metastasien presentizaren (M) arabera.

	M0					M1 (urruneko metastasiak)
	N0 (Ez nodulu metastasirik)	N1 (1-2 nodulu)	N2 (3-6 nodulu)	N3a (7-15 nodulu)	N3b (≥16 nodulu)	
T1a (lamina propioa edo muscularis mukosa)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T1b (submukosa)						
T2 (muskularra)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4a (serosa, peritoneo biszerala)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b (aldameneko estrukturak)	IIIA	IIIB		IIIC		

1.8.2. Nodulu Metastasikoen Ratioa (NR)

Horrenbestez, zenbait autorek Nodulu Metastasikoen Ratioaren (NR) erabilera proposatu dute, DI edota DII disezioa jasan duten urdail minbizidun pazienteetan estadifikazio sistema alternatibo gisa erabiltzeko. Nodulu Ratioa gongoil metastasikoen erlazioa neurtzen du disekatutako gongoil kopuru totalarekiko, eta uste den moduan, ostalariaren immune sistemaren defentsa mekanismoen (erauzitako gongoilak izendatzaile moduan) eta tumorearen agresibitatearen (gongoil metastasikoen kopurua zenbakitzaile moduan) interakzioaren isla izan daiteke (14).

Bestalde, NR balizko faktore pronostiko independentea izatea frogatu du (14,17,18,19), eta beraz, ez dago hain influentziatuta kendutako eta aztertutako nodulu zenbakiagatik eta dotazio linfatiko indibidualagatik, pazienteen estadio-migrazio fenomenoak murriztuz (2,14). Izan ere, erlazioa ikusi da NR eta gongoil metastasikoen zenbakiaren artean, ez ordea NR eta disekatutako gongoilen artean; honek esan nahi du NR berdineko pazienteek nahiz eta nodulu metastasikoen kopuru desberdina izan, antzeko emaitza izango dutela. Azken urteotan egindako ikerlanen arabera, NR klasifikazioak TNM eta klasifikazio Japoniarraren arabera talde nodal berdinekoak

diren baina 5 urteko biziraupen tasa desberdinak dituzten pazienteen azpimultzoak diskriminatzeko ahalmena du (14).

Ondorioz, Nodulu Ratioa erraz errepikatu ahal den estadifikazio metodo fidagarria kontsideratu daiteke, pazienteen bilakaera igartzeko ahalmen indartsuarekin, batez ere linfadenektomiaren etekina 15 nodulu baino gutxiagokoa denean eta linfadenektomia hedatua prozedura estandarra ez den zentroetan (2,11,14,17,18,19).

1.8.3. LODDS

Berriki nodulu positiboen eta aztertutako nodulu negatiboen arteko ratioaren logaritmoa edo LODDS sistemaren erabilera proposatu da. NR-aren aldaeratzat har daiteke, eta bere aurrekoak bezala, faktore pronostiko independentea izatea frogatu du hainbat argitalpenetan. Modu honetan, minbizi gastrikoaren estadifikazio linfatikoan erabiltzeko etorkizun handiko sistema berritzaile bat bezala aurkezten da, izan ere, nodulu metastasirik gabeko pazienteengan diskriminazio-gaitasun hobea erakutsi du (19).

1.9. TRATAMENDUA

Tumorearen erresekzio kirurgiko osoa eta eskualdeko adenopatiaren linfadenektomia osoa (R0) da egun eskaintzen den aukera terapeutiko sendagarri bakarra. Kirurgikoak ez diren kasuetan, hau da, afektazio metastasikoa edo odol-hodi nagusien inplikazioa dutenetan, tratamenduaren helburua paliatiboa izaten da, kimioterapia edo radioterapiaren erabilpenarekin, eta hautatutako kasuetan, ondorengo kirurgia baloratz (15).

1.9.1. Tratamendu kirurgikoa

Kasu kirurgikoetan erresekzioaren hedadura urdailaren hormaren inbasioak eta tumore primarioaren tamainak eta lokalizazioak zehazten dute. Gastrektomia laparoskopikoa da gaur egun hobesten den abordaia kirurgikoa, nahiz eta minbizi goiztiar kasuetan, non mukosa eta submukosa afektatuta dauden, erresekzio endoskopikoa egin daitekeen. Tumore proximaletan gastrektomia osoa burutzen da, lotura esofagogastrikoa afektatzen badute esofagektomiarekin batera, tumore distaletan gastrektomia partziala saiatzen den bitartean; hala ere, lesioa handia bada edo

pazienteak linitis plastikoa badu gastrektomia totala egitea beharrezkoa izan daiteke. Jarraipen digestiboaren berregituratzea egiteko esofago-jejunostomia edo Roux-en Y gastrojejunostomia teknikak erabiltzen dira (15).

Kirurgia erradikalak eremu linfatikoen erauzketa gehitu behar dio gastrektomiari. Helburua sendakorra eta diagnostikoa da, erauzitako gongoilak estadifikazioa burutzeko erabiliko baitira. D0 linfadenektomia onartezina da gaur egun, gutxieneko D1 linfadenektomia (15 adenopaten erauzketa gutxienez) beharrezkoa baita estadifikazio postoperatorioa doia izateko. D2 linfadenektomiak, ordea, epe luzera berragerpen loko-erregionala izateko arriskua murriztu dezakeela ikertzen ari da, batez ere gaixotasunaren tarteko faseetan (II eta IIIA estadioak); hala ere, handitu dezake morbi-mortalitate perioperatorioa D1 linfadenektomiarekiko (13,15).

Aipatutako prozedura kirurgiko guzti hauek laparotomia, laparoskopioa edo robotika bidez egin daitezke (15).

1.9.2. Terapia adjuvantea eta neoadjuvantea

Kirurgia da epe luzerako superbibentzian inpaktu handiena daukan neurri terapeutikoa; halaber, terapia adjuvante edo neoadjuvantearekin konbinatzerakoan, kimioterapia edo radioterapia erabiliz, gaixotasunik gabeko epea eta biziraupena % 10-15an luzatu daiteke (6,15).

Biziraupenaren gorakada hori frogatzea helburu zuen lehen ikerketako bat MAGIC saiakuntza izan zen, kirurgia aurretik eta ondoren ECF (epirubizina, zisplatinoa eta fluorouraziloa) bidezko tratamendu kimioterapikoak gaixotasunaren biziraupen espezifikoa hobetzen duela erakutsi zuena. Ondoren, beste saiakuntza kliniko batek frogatu zuen FLOT bidezko kimioterapia perioperatorio erabiltzeak (docetaxel, oxaliplatinoa eta fluorourazilo/leucovorinoa) biziraupena are gehiago hobetzen duela (emaitzak American Society of Clinical Oncology kongresuan aurkeztu ziren 2017an). Beste erregimen eraginkor batzuen artean daude ebakuntza ondoko kimioterapia S-1ekin (ACTS-GC entsegu klinikoak proposatutako eskema) eta kirurgia eta kimio-erradioterapia postoperatorioa 5-fluorouraziloarekin (SWOG ikerketa) (6,9).

1.10. KONPLIKAZIOAK

Orokorrean, momentu akutuko konplikazioak kirurgiatik deribatuak izaten dira, ohikoenak hemorragia eta zauri kirurgikoaren infekzioa eta larriena sutura anastomotikoaren dehiszentzia izanik, gastrektomiaren morbiditate nabarmen areagotzen duena.

Linfadenektomiak espezifikoki eragindako konplikazioei dagokienez, morbiditate eta hilkortasun areagotua DII motako linfadenektomietan disezio nodal osoa lortzeko burutzen den esplenektomia eta pankreatektomiarekin lotu izan da (DII %46 vs DI %28 morbiditateari dagokionez eta DII %13 vs DI %6 mortalitateari dagokionez, MRC saio klinikoaren datuen arabera). Hori dela-eta, disezio ganglionar agresiboa hautatutako zentroetan baino ez da gomendatzen, paziente-bolumen handia dutenetan eta talde adituen eskutik, morbiditate perioperatorioaren tasa %2 baino txikiagoa izanik. Errutinazko esplenektomia eta pankreatektomia distala, berriz, kasu guztietan adoregabetu egin beharko litzateke, organoen inbasio parietalaren ebidentziak daudenean izan ezik (15).

1.11. ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA

Azken hamarkadetan, adenokartzinoma gastrikoaren garapenean eragina duten ingurumen- eta genetika-faktore asko identifikatu dira, prebentzioan eta terapia berriak bideratzen lagunduko duena (3,6). Screening kanpainak modu orokorrean egiten ez badira ere (10), intzidentzia handiko herrialde batzuk, Japonia kasu, detekzio goiztiarreko programak ezartzen ari dira, izan ere, tratamendu goiztiarrak, tumoreak geruza muskularra inbaditzera heldu ez denean, 5 urterako biziraupen-tasak %90n areagotu dezake (6). Detekzioan, estadifikazioan eta tratamenduan egindako aurrerapenek gaixotasuna hobeto ulertzeko, maneiatzeko eta bere pronostiko iluna hobetzeko interesa eta ahaleginaren isla dira, etorkizuna argitzen duena.

2. HIPOTESIA ETA HELBURUAK

Gongoil linfatikoen erasana urdail minbiziaren faktore pronostiko garrantzitsuenetako bat da; hala ere, erauzketa linfatikoaren hedapenak eta erabilitako estadifikazio-sistemak eragin zuzena izan dezakete N estadioaren esleipenean.

Nodulu metastasikoen Ratioa (NR) estadifikazio-sistema egoki eta alternatibo gisa planteatu izan da, minbizi gastrikoa diagnostikatuta duten eta DI edo DII linfadenektomiak jasan dituzten pazienteetan, eta bereziki, linfadenektomia urriak (15 gongoil baino gutxiago erauzi) dituztenetan.

Hau jakinda, Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean (EEGurutzeta ESI) 2010ko urtarriletik 2014ko abendura bitartean operatutako adenokartzinoma gastriko kasu guztiak aztertu dira, azterketaren helburuak hurrengoak izanda.

Helburu nagusia:

1. Diseminazio linfatikoak minbizi gastrikoan duen eragin pronostikoa baloratzea.
2. Kirurgia bidez tratatutako eta linfadenektomia eskasak (<15 gongoil erresekatuta) jasan duten minbizi gastrikodun pazienteengan NRaren rola ebaluatzea, faktore pronostiko independente gisa eta egungo estadifikazio-sistemekin alderatuta.

Bigarren mailako helburuak:

1. Bigarren helburu gisa, minbizi gastrikoaren tratamenduan balio pronostikoa izan dezaketen prozesu diagnostiko-terapeutikoaren beste aldagai batzuk baloratzea ezartzen da.

3. MATERIAL ETA METODOAK

3.1. PAZIENTEAK

Ikerlan honetan erretrospektiboki aztertu dira Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean (EEGurutzeta ESI), 2010ko urtarriletik 2014ko abendura bitartean, adenokartzinoma gastrikoa zuten eta asmo sendagarriarekin operatutako paziente guztien erregistro medikoak. Diagnostikoaren unean gaixotasun metastasikoa zuten pazienteak eta ez operagarritzat jo ziren pazienteak azterketatik kanpo utzi dira. Lan honen helburua barreakadura linfatikoaren eragin pronostikoa ikertzea denez, gure zehaztapenetan alborapenik egon ez dadin, 222 pazienteren hasierako hautaketatik, kirurgia ostean M1 patologikoa aurkeztu zuten 14 paziente eta ebakuntza-ondoko lehen 4 hilabeteetan hildako 9 paziente kendu dira. Azkenean, guztira 199 pazienteren datuak landu dira.

Pazienteei gastrektomia partziala edo osoa egin zitzairen, tumorearen kokapena eta tamaina kontuan hartuz; bestetik, elikadura-traktua berreraikitze teknika erabiliena Roux-en Y izan zen. Gehienek JGCA sailkapen sistema japoniarraren arabera DI linfadenektomia jasan zuten eta gongoil bakoitzaren kondizio metastasikoa patologo adituek aztertu zuten.

3.2. DISEMINAZIO LINFATIKOAREN SAILKAPENAK

Pazienteen erregistroetan erabiltzen den sistema denez, nahiz eta adenokartzinoma gastrikoaren inguruko bertsio eguneratu bat dagoen (8.edizioa), estatus nodala AJCC-TNM estadifikazio-sistemaren 7.edizioaren arabera sailkatu da (pN), gongoil metastasikoen kopuruan oinarrituta, N0 estadioa esleituz gongoil metastasirik aurkitu ez bazen, N1 1-2 nodulu linfatiko positiboentzat, N2 3-6 nodulu positibo izanez gero, eta azkenik, N3a/b estadioa >6 gongoil positibo izatekotan. Bestalde, bi dira ikerketa honetan erabili diren NR kontzeptuarekin lotutako sailkapenak: NR kategorikoa (NR) eta NR logaritmikoa edo log-odds (LODDS). NR nodulu linfatiko metastasikoen eta aztertutako nodulu guztien arteko ratio moduan definitzen da; azken urteotako hainbat ikerketen arrazoia izan arren, sistema berria den heinean, gaur egun heterogeneotasun handia dago kategoriei dagokienez, bere aplikazioa eta azterlanen arteko alderaketa zailduz. Hasiera batean, lan honetan hurrengo tarteak erabiltzea erabaki zen, aurreko ikerlanetan ezarri eta onartutakoaren arabera: NR0=%0, %1≤NR1<%9,

$9 \leq NR_2 < 25$ eta $NR_3 \geq 25$. Hala ere, datuak aztertu eta sailkapen horrek laginean duen adierazgarritasun eskasa egiaztatu ondoren (analisi honen emaitzak **I. Eranskinen** azaltzen dira), beste autoreek egin duten moduan, Nodulu-Ratioaren mozketak-puntuak aldatzea erabaki zen, intuitiboagoak eta erabiltzeko errazagoak diren batzuk proposatuz, kategoriak tertzioetan banatuz; horrela proposatu zen NRt edo NR terziletan modifikatuta. Katetoria berriak, beraz, honako hauek dira: $NR_t=0$, $0 < NR_t1 \leq 0.33$, $0.33 < NR_t2 \leq 0.66$, $NR_t3 > 0.66$. Nodulu linfatiko positiboen log-odds edo LODDS gongoil linfatiko positiboen eta gongoil linfatiko negatiboen kopuruaren arteko ratioaren logaritmoa da eta $\log([pLN + 0.5] / [nLN + .5])$ moduan definitzen da, pLN nodulu positiboen kopurua eta nLD negatiboen kopurua izanik; singularitatea saihesteko asmoz 0.5 zenbakitzailean zein izendatzailean gehitu da. LODDS estadioak ebaketa-puntu hauekin sailkatu dira: $LODDS1 \leq -1.5$, $-1.5 < LODDS2 \leq -1$, $-1 < LODDS3 \leq 0$ eta $LODDS4 > 0$.

3.3. ANALISI ESTADISTIKOAK

Aztertutako aldagaiak hurrengoak dira: adina (<65 urte edo >65 urte), sexua (emakumeak vs. gizonak), tumorearen lokalizazioa gastrokopiaren arabera (goiko herena, gorputza eta antroa), tumorearen histologia Lauren sailkapenaren arabera (adenokartzinoma intestinala, kartzinoma difusoa eta indeterminatua), tumorearen diferentziazio maila (ondo diferentziatuak, neurritz diferentziatuak eta pobreak diferentziatuak edo indiferentziatuak), TNM sailkapenaren T eta N estadioak, NR modifikatua edo herenetan banatuta, NR logaritmikoa eta azkenik, linfadenektomiaren etekina (>15 gongoil edo <15 gongoil erazita). Aldagai kategorikoak maiztasun-taula eta proportzioen bidez aurkezten dira.

Lehenik eta behin, laginaren analisi deskriptibo bat burutu da. Kaplan-Meier metodoa erabili da biziraupen-kurbak kalkulatzeko eta irudiztatzeko; ondoren, log-rank proba erabili da biziraupenari dagokionez taldeen arteko desberdintasun estatistikoak ebaluatzeko. Biziraupenean zein aldagaik eragiten duten ikusteko, lehendabizi aldagai-bakarreko azterketa egin da, eta esanguratsuak direla frogatu duten horiek aldagai-anitzeko analisi batean sartu dira gerora, Cox-en arrisku proportzionaleko eredua erabiliz, biziraupena iragartzeko faktore independenteak zeintzuk diren zehazteko. Azkenik, eredu bakoitzak hilkortasuna aurreikusteko duen gaitasuna

baloratzeko ROC testa burutu da, sistema bakoitzaren kurbaren azpiko azalera kalkulatu. Aldeak Hazard Ratio-aren (HR) bidez adierazi dira, konfiantza tartea (CI) %95-an eta esangura estatistikoaren maila $p < 0.05$ -n finkatuz. Analisi guztiak R estatistika-programaren bidez egin dira (R 3.6.1 bertsioa: A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Amaitzeko, nabarmentzeko da zentro bakarreko ikerketa retrospektiboa izanez, laginaren tamainari dagozkion mugak aurkeztu ahal dituela.

3.4. ALDERDI ETIKOAK

Lanaren alderdi etikoei dagokienez, datuak ospitaleko Kirurgia Orokorra eta Aparatu Digestiboa zerbitzuaren datu-base asistentzialetik atera dira. Datu-base horrek EEGurutzeta ESI IKBE-ren onespina du eta pazienteen datuen konfidentzialtasuna kasu bakoitzaren kodifikazioaren bidez ziurtatu da. Ikerketaren ezaugarriak eta informazioa anonimoki bildu eta tratatu direla-eta, ez da planteatu azterketa egiteko Baimen Informatu espezifikiko berri bat lortzea; izan ere, datu-basean barneratutako pazienteek onartu zuten beren informazioa irakaskuntzarako eta ikerketarako erabili zitekeela. Ikerketa Munduko Medikuntzaren Elkartearen Helsinkiko Adierazpenaren estandar etikoen arabera egin da.

4. EMAITZAK

4.1. EZAUGARRI KLINIKOPATOLOGIKOEN ETA BIZIRAUPENAREN ANALISIA

Aztertutako pazienteen erregistro kliniko eta histopatologikoak, behatutako 5 urterako biziraupenaren tasak **4.Taulan** deskribatzen dira.

Ikerlan honetan, guztira, 199 paziente aztertu dira: 134 gizon (%67.3) eta 65 emakume (%32.7). Horietatik 76k (%38.2) 65 urte edo gutxiago zituzten eta 123 paziente (%61.8) 65 urtetik gorakoak ziren diagnostikoaren unean. Gastroskopia bidez aztertutako tumorearen kokapenari dagokionez, gehienak tumore distalak ziren, antro gastrikoa izanik lokalizazio sarriena (106 kasu, laginaren %53.3), bere atzetik gorputza (54 kasu, laginaren %27.1) eta azken lekuan heren proximaleko tumoreak (39 kasu, laginaren %19.6) daudela. Gehien behatutako tumorearen histologia mota, Lauren sailkapenaren arabera, adenokartzinoma intestinala izan zen, 82 kasurekin (%42.7), kartzinoma difusoa (63 kasu, %32,8) eta zehaztu-gabeko adenokartzinoma (47 kasu, %24.5) atzetik zituela. Ezaugarri histopatologikoekin jarraituz, tumoreak batez ere pobreaki diferentziatuak edo indiferentziatuak ziren (91 paziente, %49.7), neurritz bereziak %24.6a (45 paziente) eta ondo diferentziatuak %24.7a (47 paziente) ziren bitartean. Tumore primarioaren inbasio lokalaren (T) banaketa hurrengoa da: 25 paziente Tis edo T1 moduan diagnostikatuak izan ziren (%12.6), 40 paziente T2 (%20.1), 94 T3 (%47.2) eta 40 gehiago T4 (%20.1). Linfadenektomiaren etekina 15 gongoil edo gehiagokoa izan zen kasuen erdian baino gehiagotan (109 paziente, hau da, laginaren %55,9); gainerako 86 pazientei (%44.1) 15 gongoil baino gutxiagoko linfadenektomiak egin zitzaizkien, gomendatutako gutxienera heltzea lortu gabe. Diseminazio linfatikoari dagokionez, paziente gehienek adenokartzinoma gastrikorako positiboak izan ziren adenopatiak aurkeztu zituzten. Laginaren banaketa hobea lortu duen eredia NRt izan da, gainerakoekin baino azpitaldeen arteko banaketa homogeneoagoa lortu baita (NRt0 %29.1, NRt1 %28.6, NRt2 %29.1 eta NRt3 %13.1 vs. LODDS2 %7.77, besteak beste).

4.Taula. Aztertutako pazienteen erregistro kliniko eta histopatologikoak eta 5 urterako biziraupenaren analisia.

Aldagaiak	Pazientek (%)	5 urterako biziraupena	p balioa
Adin kategorikoa			0.048
≤65 urte	76 (%38.2)	%55.2	
>65 urte	123 (%61.8)	%43.1	
Sexua			0.416
Gizonak	134 (%67.3)	%45.5	
Emakumeak	65 (%32.7)	%52.3	
Lokalizazioa (gastroskopia)			0.035
Goiko herena	39 (%19.6)	%30.7	
Gorputza	54 (%27.1)	%59.2	
Antroa	106 (%53.3)	%48.1	
Histologia Lauren			0.085
Adeno. Intestinala	82 (%42.7)	%52.4	
Difusoa	63 (%32.8)	%36.5	
Indeterminatua	47 (%24.5)	%57.4	
G			0.001
Ondo diferentziatua	47 (%25.7)	%70.2	
Neurritz diferentziatua	45 (%24.6)	%46.6	
Pobreki dif. edo indif.	91 (%49.7)	%36.2	
T patologikoa (TNM)			<0.001
<Tis/T1	25 (%12.6)	%88.0	
T2	40 (%20.1)	%72.5	
T3	94 (%47.2)	%39.3	
T4	40 (%20.1)	%17.5	
N patologikoa (TNM)			<0.001
N0	58 (%28.6)	%77.6	
N1	37 (%18.9)	%59.4	
N2	52 (%26.5)	%28.8	
N3a/N3b	51 (%26.0)	%25.5	
NRt			0.000
NRt0	58 (%29.1)	%75.8	
NRt1	57 (%28.6)	%61.4	
NRt2	58 (%29.1)	%25.8	
NRt3	26 (%13.1)	%3.84	
LODDS			<0.001
LODDS1	87 (%45.1)	%72.4	
LODDS2	15 (%7.77)	%60.0	
LODDS3	55 (%28.5)	%29.1	
LODDS4	36 (%18.7)	%13.9	

4.Taula (jarraipena). Aztertutako pazienteen erregistro kliniko eta histopatologikoak eta 5 urterako biziraupenaren analisia.

Aldagaiak	Pazienteak (%)	5 urterako biziraupena	p balioa
Erauzitako gongoilak			0.820
<15	86 (%44.1)	%47.7	
≥15	109 (%55.9)	%48.6	

Biziraupen analisisian pronostiko okerragoa hauteman da <65 urteko pazienteetan, urdaileko goiko hereneko tumoreetan eta tumore bereizgabeetan edo pobreki diferentziatuetan. Sexua, Lauren sailkapenaren arabera leinu histologikoa eta erauzitako gongoil linfatikoen kopurua (<15 vs. ≥15) ez dira biziraupenarekin modu estatistikoki esanguratsu batean lotu; dena den, gizonen taldean eta kartzinoma difusoen kasuan biziraupen txikiagoko joera bat atzeman da. Bestalde, ikus dezakegu T handituz doan heinean, 5 urterako biziraupena eta biziraupen globala pixkanaka murrizten doazela: Tis/T1 tumoreetan 5 urterako biziraupen tasa %88koa da, T4 tumoreetan, berriz, %17.5koa.

AJCC-TNM estadifikazio-sistemaren N patologikoaren bidez sailkatutako pazienteen 5 urterako biziraupen-tasak hurrengoak dira: %77.6 N0-rentzako, %59.4 N1, %28.8 N2 eta %25.5 N3a/b-rentzako; hala ere, 5 urterako pronostiko-diskriminazio ahalmen txikia ikusten da N2 eta N3a/b taldeen artean. Pazienteak NR oinarritutako ereduaren arabera sailkatzean, estadioen igoerarekin batera ematen den biziraupenaren jaitsiera nabarmenagoa da, batez ere estadio aurreratuagoetan: %75.8 NRt0ren kasuan, %61.4 NRt1ren kasuan, %25.8 NRt2rentzako eta %3,84 NRt3ren kasuan. Azkenik, LODDSren kasuan, joera logiko hori mantendu egiten da, emaitza apalagoekin: LODDS1 %72.4, LODDS2 %60, LODDS3 %29.1 eta LODDS4 %13.9ko biziraupenarekin. Beraz, datu hauek aztertzean ondoriozta dezakegu, T patologikoarekin gertatzen den bezala, N estadio altuagoek pronostiko okerragoa baldintzatzen dutela.

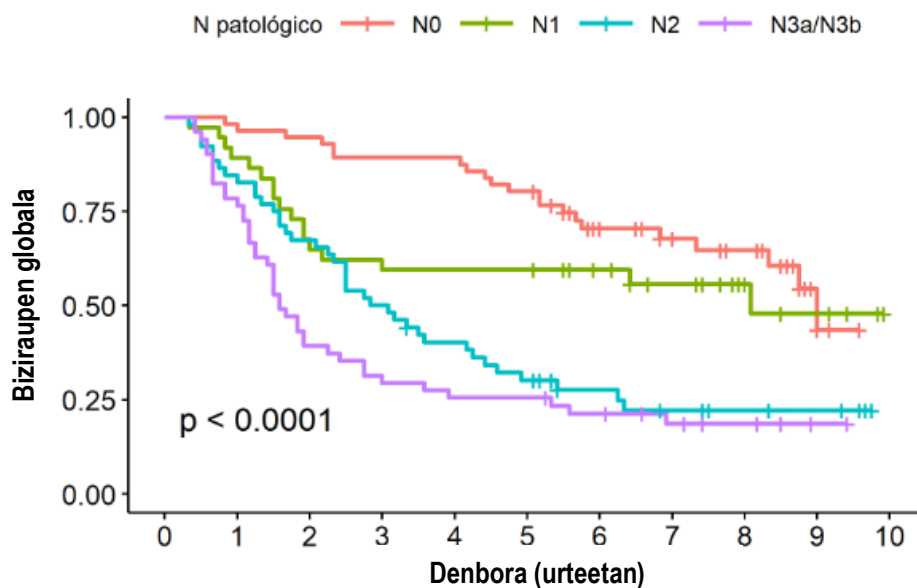
4.2. AZTERTUTAKO ESTADIFIKAZIO SISTEMEN BIZIRAUPEN INPAKTUA ETA AHALMEN PRONOSTIKOA

4.2.1. TNMren N, NRt eta LODDS-ren biziraupen inpaktua

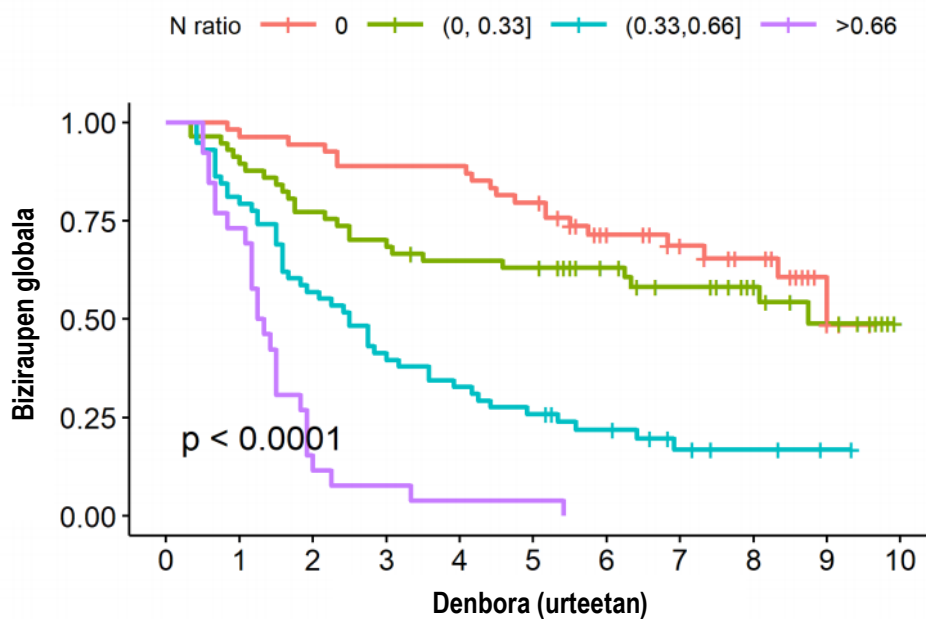
Kaplan-Meierren analisia eta pazienteen biziraupen-kurbak N, NRt eta LODDS sistemen arabera **1.Irudian** azaltzen dira.

1.Irudia. Biziraupen globalaren Kapla-Meier analisia minbizi gastrikodun pazienteetan, gongoil linfatikoen estadifikazio-sistema ezberdinen arabera:

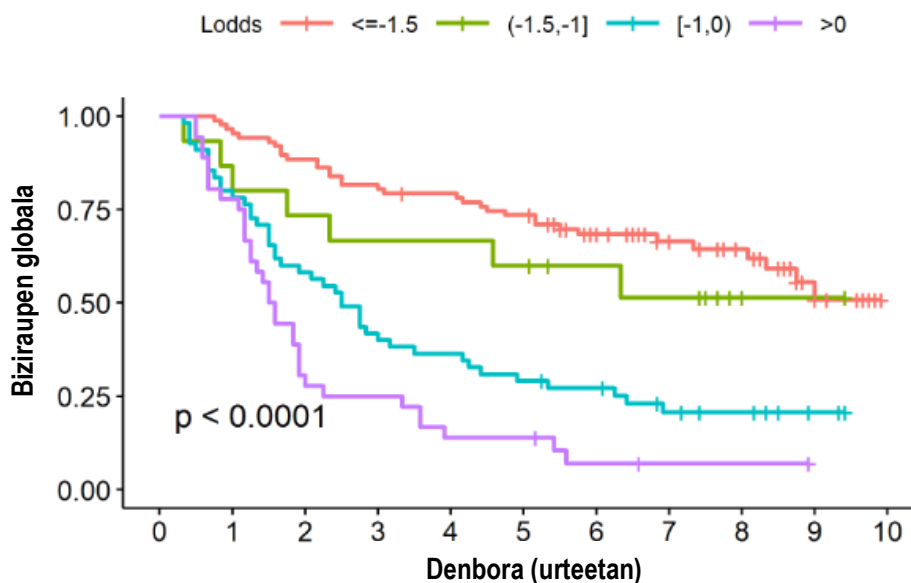
a) Pazienteen biziraupen-kurbak, TNM sailkapenaren N estadioaren arabera:



b) Pazienteen biziraupen-kurbak, NRt sistemaren arabera:



c) Pazienteen biziraupen-kurbak, LODDS sistemaren arabera:



TNMren N estadioa, NRt eta LODDS araberako pazienteen biziraupen-kurbek desberdintasun esanguratsuak adierazi dituzte, hiru kasuetan $p < 0.0001$ balioa lortuz. Hala ere, grafikan ikus dezakegu pN ereduak N1 eta N2 kategorien arteko gainjartzea duela 2 urterako biziraupenean, beste ereduakiko estadioen arteko biziraupenaren diskriminazio-gaitasun txikiago bat adieraziz.

Aldagai bakarreko analisisan adina, tumore primarioaren lokalizazioa (goiko herena vs. goprutza), histologia mota (adenokartzinoma intestinala vs. kartzinoma difusoa), tumorearen diferentziazio-maila, TNM sailkapenaren arabeko T eta N estadioek eta NRt eta LODDS estadiifikazio-sistemen estadio altuek korrelazio esanguratsua adierazi dute biziraupen globalarekin. Analisi honen emaitzak **5.Taulan** ageri dira.

Emaitzen artean, honako aurkikuntza hauek nabarmendu behar dira: hasieran uste zenaren kontra, estadio nodal baxu bat edo N1 ez da estatistikoki heriotza-arrisku areagotu batekin lotzen N0 egoerarekin alderatuz; joera hori errepikatu egiten da eredu desberdinen artean. Aitzitik, afekzio nodal zabala pronostiko okerragoarekin erlazionatzen da, arrisku erlatiboa 10.3 aldiz handiagoa izanik NRt3 taldearen kasuan.

5.Taula. Diseminazio linfatikoaren estadifikazio-sistemen biziraupenaren analisi unibariantea.

Aldagaiak	Biziraupen globala		
	HR	%95 CI	p balioa
Adin kategorikoa			
≤65 urte		Ref.	
>65 urte	1.54	[1.05;2.24]	0.027
Sexua			
Gizonak		Ref.	
Emakumeak	0.93	[0.63;1.35]	0.689
Lokalizazioa (gastroskopia)			
Goiko herena		Ref.	
Gorputza	0.59	[0.35;1.00]	0.049
Antroa	0.67	[0.43;1.05]	0.080
Histologia Lauren			
Adeno. Intestinala		Ref.	
Difusoa	1.61	[1.05;2.47]	0.028
Indeterminatua	1.32	[1.05;2.47]	0.243
G			
Ondo diferentziatua		Ref.	
Neurriz diferentziatua	1.86	[1.02;3.38]	0.041
Pobreki dif. edo indif.	2.56	[1.52;4.32]	<0.001
T patologikoa (TNM)			
<Tis/T1		Ref.	
T2	1.48	[0.60;3.64]	0.389
T3	3.74	[1.71;8.17]	0.001
T4	7.93	[3.49;18.0]	<0.001
N patologikoa (TNM)			
N0		Ref.	
N1	1.55	[0.82;2.93]	0.181
N2	3.21	[1.88;5.49]	<0.001
N3a/N3b	4.41	[2.59;7.50]	<0.001
NRt			
NRt0		Ref.	
NRt1	1.25	[0.71;2.21]	0.433
NRt2	3.66	[2.21;6.06]	<0.001
NRt3	10.3	[5.66;18.8]	<0.001
LODDS			
LODDS1		Ref.	
LODDS2	1.48	[0.65;3.34]	0.349
LODDS3	3.38	[2.14;5.34]	<0.001
LODDS4	5.98	[3.64;9.85]	<0.001

5.Taula (jarraipena). Disseminazio linfatikoaren estadifikazio-sistemen biziraupenaren analisi unibariantea.

Aldagaiak	Biziraupen globala		
	HR	%95 CI	p balioa
Erauzitako gongoilak			
<15			Ref.
≥15	0.81	[0.56;1.16]	0.241

Aldagai bakarreko analisisian identifikatutako faktore pronostiko potentzial guztiak aldagai anitzeko azterketan sartu dira (**6.Taula**).

Analisi horren emaitzen arabera, TNM sistemaren N2 eta N3 estadioak, LODDS3 eta LODDS4, NRt2 eta NRt3 estadioek faktore pronostiko independenteak izatea frogatu dute aztertutako laginean.

6.Taula. Disseminazio linfatikoaren estadifikazio-sistemen biziraupen globalaren analisi multibariantea.

Aldagaiak	1 ANALISI MULTIBARIANTEA			2 ANALISI MULTIBARIANTEA			3 ANALISI MULTIBARIANTEA		
	HR	%95CI	p	HR	%95CI	p	HR	%95CI	p
Adina	1.79	[1.16;2.76]	0.009	1.75	[1.18;2.58]	0.005	1.86	[1.24;2.79]	0.003
Lokalizazioa									
Gorputza	0.57	[0.33;0.99]	0.046				0.51	[0.29;0.89]	0.018
Antroa	0.83	[0.5;1.35]	0.446				0.79	[0.5;1.26]	0.326
Neurriz dif.	1.27	[0.66;2.46]	0.476						
Pobre dif./ indif.	1.86	[1.05;3.3]	0.033						
T2	0.85	[0.929;2.54]	0.776	1.08	[0.43;2.74]	0.871	0.93	[0.36;2.37]	0.874
T3	1.62	[0.58;4.53]	0.36	2.4	[1.02;5.64]	0.044	2.03	[0.9;4.59]	0.09
T4a/T4b	3.01	[1.01;8.95]	0.048	4.07	[1.64;10.01]	0.002	4.12	[1.71;9.91]	0.002
N pato. (TNM)									
N0			Ref.						
N1	1.84	[0.86;3.92]	0.116						
N2	2.75	[1.43;5.3]	0.002						
N3a/N3b	6.23	[2.89;13.41]	<0.001						
NRt						Ref.			
NRt0				0.9	[0.49;1.64]	0.725			
NRt1				2.36	[1.35;4.13]	0.003			
NRt2				6.17	[3.18;11.97]	<0.001			
NRt3						Ref.			
LODDS									
LODDS1									Ref.
LODDS2							1.55	[0.66;3.64]	0.315
LODDS3							2.6	[1.6;4.2]	<0.001
LODDS4							4.9	[2.86;8.38]	<0.001

4.2.2. TNMren N, NRt eta LODDS-ren ahalmen pronostikoaren alderaketa

Eredu bakoitzak hilkortasuna aurreikusteko duen gaitasuna baloratzeko estadifikazio-sistema bakoitzarekin ROC testa burutu. Konparazio hori **7.Taulan** adierazten da.

Sistema guztiek 0,75tik gorako kurbaren azpiko azaleraren balioa lortu dute, eta, beraz, guztiak jo beharko lirateke sistema egokitzat. Dena den, badira bi gainerakoak baino hobeak direnak: TNM eta LODDS.

7.Taula. Ahalmen pronostikoaren alderaketa minbizi gastrikoan diseminazio linfatikoa estadifikatzeko sistemen artean.

	ROC testa	%95 CI
N patologikoa (TNM 7.edizioa)	0.764	[0.724;0.804]
NRt	0.755	[0.716;0.794]
LODDS	0.76	[0.722;0.799]

4.3. ESTADIFIKAZIO-SISTEMEN BALIO PRONOSTIKOAREN EBALUAZIOA, ERAUZITAKO GONGOIL LINFATIKOEN KOPURUAREN ARABERA

TNM sistemaren N estadioak, NRt eta LODDSren gaitasun pronostikoa ebaluatzeko linfadektomiaren hedaturaren arabera, paziente guztiak bi azpitaldetan banatu dira: <15 gongoil atera zitzaizkien pazienteak eta ≥ 15 gongoil erazuta dituztenak. Horretaz gain, eredu desberdinen hilkortasuna aurreikusteko ahalmena kalkulatu nahian, estadifikazio sistemen ROC testa kalkulatu da azpitalde nodal bakoitzean. **8.Taulan** analisi horren emaitzak ageri dira.

TNMren N estadioa, NRt eta LODDS ereduak gongoil linfatikoen azpitaldeen artean pronostikoa estratifikatzeko gaitasuna erakutsi dute. Hilkortasun ereduaren iragarpenari dagokionez, TNMren N estadioak, LODDS eta NRt sailkapenek egokiak izatea frogatu dute <15 baino gutxiagoko azpitaldean, gaitasunik handiena LODDS ereduarekin lortuz. ≥ 15 gongoileko linfadektomien kasuan, berriro ere, eredu guztiek pronostikoa iragartzeko orduan baliozkoak izatea adierazi duten arren, TNMko N estadioak nagusitasuna erakutsi du arlo honetan.

8.Taula. Diseminazio linfatikoaren estadifikazio-sistemen balio pronostikoaren ebaluazioa, erazutako gongoil linfatiko kopuru desberdinekin.

Aldagaiak	Pazienteak	5 urterako biziraupena	ANALISI UNIBARIANTEA			ANALISI MULTIBARIANTEA		
			HR	%95CI	p balioa	HR	%95CI	p balioa
<15 gongoil		N=86						
N pato. (TNM)								0.711 (0.644;0.777)
N0	35 (%36.1)	%71.42	Ref.			Ref.		
N1	21 (%21.6)	%42.8	2.60	[1.12;6.02]	0.026	1.85	[0.85;4.06]	0.123
N2	29 (%29.9)	%20.7	3.87	[1.83;8.17]	<0.001	3.13	[1.54;6.34]	0.002
N3	12 (%12.4)	%8.33	8.69	[3.63;20.8]	<0.001	20.1	[6.77;59.9]	<0.001
NRt								0.706 (0.641;0.77)
NRt0	33 (%34.0)	%69.7	Ref.			Ref.		
NRt1	19 (%19.6)	%52.6	1.88	[0.76;4.63]	0.170	0.35	[0.15;0.86]	0.021
NRt2	31 (%32.0)	%22.6	3.49	[1.66;7.33]	0.001	1.36	[0.58;3.23]	0.48
NRt3	14 (%14.4)	%7.14	7.62	[3.27;17.8]	<0.001	3.3	[1.46;7.47]	0.004
LODDS								0.734 (0.675;0.794)
LODDS1	45 (%46.4)	%64.4	Ref.			Ref.		
LODDS2	4 (%4.12)	%75.0	0.63	[0.08;4.77]	0.657	0.57	[0.07;4.43]	0.594
LODDS3	27 (%27.8)	%22.2	3.01	[1.56;5.79]	0.001	2.01	[1.08;3.73]	0.027
LODDS4	21 (%21.6)	%14.3	4.36	[2.20;8.63]	<0.001	2.74	[1.39;5.43]	0.004
≥15 gongoil		N=109						
N pato. (TNM)								0.759 (0.7;0.818)
N0	23 (%21.1)	%82.6	Ref.			Ref.		
N1	17 (%15.6)	%76.5	1.58	[0.40;6.32]	0.517	1.27	[0.34;0.47]	0.721
N2	26 (%23.9)	%34.6	5.39	[1.81;16.0]	0.002	4.6	[1.67;12.7]	0.003
N3	43 (%39.4)	%28.0	8.05	[2.82;22.9]	<0.001	7	[2.71;18.1]	<0.001
NRt								0.753 (0.701;0.805)
NRt0	24 (%22.0)	%83.3	Ref.			Ref.		
NRt1	41 (%37.6)	%61.0	3.00	[1.00;8.98]	0.049	1.66	[0.63;4.38]	0.307
NRt2	29 (%26.6)	%27.6	7.99	[2.73;23.4]	<0.001	4.71	[1.79;12.4]	0.002
NRt3	15 (%13.8)	%0.00	26.9	[8.35;86.4]	<0.001	9.7	[3.32;28.3]	<0.001
LODDS								0.746 (0.692;0.8)
LODDS1	47 (%43.9)	%72.3	Ref.			Ref.		
LODDS2	11 (%10.3)	%54.54	2.06	[0.73;5.78]	0.170	1.74	[0.7;4.33]	0.238
LODDS3	30 (%28.0)	%33.3	3.63	[1.80;7.32]	<0.001	3.07	[1.58;5.98]	<0.001
LODDS4	19 (%17.8)	%10.5	7.61	[3.61;16.0]	<0.001	5.09	[2.48;10.4]	<0.001

5. EZTABAIDA

Minbizi gastrikoak mundu-mailan minbiziarekin lotutako heriotza-kausa nabarmena izaten jarraitzen du, eta adenokartzinoma gastrikoa duten pazienteen 5 urterako biziraupen-tasak pobrea izaten jarraitzen du, detekzio goiztiarraren, linfadenektomia egokiaren eta zenbait modalitate terapeutikoren ondorioz biziraupenak hobera egin duen arren (2).

Diseminazio linfatiko tumoralak faktore pronostiko garrantzitsuenetakoa bat da (14), aitzitik, gongoil linfatiko metastasikoen inplikazioari buruzko informazioak eragin kliniko handia du tratamendu-erabakietan eta biziraupenari dagokionean (19); hala ere, minbizi gastrikoan erabili beharreko metastasi linfatikoen sailkapena eztabaidan dago (2). Tumoreen estadifikazio-sistemek gaixotasunaren hedadura ebaluatzen dute, errekurrentzia arriskua eta biziraupen orokorra zehazten dituzte, aukera terapeutikoei eragiten diete eta hainbat erakunde eta herrialdetan pazienteen datuak partekatzea eta alderatzea ahalbidetzen dute (2). Mundu osoan gehien erabiltzen diren estadifikazio-sistemak Japoniako Minbizi Gastrikoaren Elkartearen klasifikazioa (JGCA) eta UICC/AJCCren TNM dira: biak askotan alderatuak izan dira, eta alderapen horietatik ondorioztatu daiteke TNMa gaur egun sailkapen sistema pronostiko ona, segurua eta merkea kontsideratzen dela, eta sistema japoniarrak, berriz, minbizi gastrikoaren metastasi erregionalen eta anatomian oinarritutako tratamenduaren gida integral eta banaezina ematen jarraitzen duela (14). Bi ereduetatik, TNM da maila globalean aplikaziorik zabalena duena; afektatutako gongoilen kopuruan oinarritzen da N estadioa esleitzeko, eta bere muga nagusia da zehaztasun pronostikoa erauzitako gongoil kopuruagatik influentziatuta egon daitekeela (19). AJCCk gutxienez 15 noduluko erresekzioa eskatzen du estadifikazio egoki baterako (2), hala ere, EEUUko eta Txinako datuak aztertu ondoren azken ikerketek adierazi duten lez, kasuen %29 eta %60.2an, hurrenez-hurren, baino ez da lortzen kirurgian ≥ 15 gongoil erauztea (19). Gure laginean, berriz, tarteko emaitzak lortu dira, pazienteen %55.9k 15 nodulu edo gehiagoko etekina izan duten linfadenektomiak jasan baitituzte. Erauzi beharreko gongoil kopuru optimoak, ordea, eztabaidagarria izaten jarraitzen du; 15 gongoileko mozketa-balioa DI linfadenektomia bidez lor daitekeen arren, espero izatekoa denez, DII disezioek erraztasun handiagorekin lor dezakete helburu hori (2,11), morbilitate

asoziatuak eta teknikari lotutako hilkortasunak bere erabilera mendebaldeko herrialdeetan mugatzen duen arren (2). Bestalde, aztertutako gongoil linfatikoen kopurua nahikoa ez denean, estadio-migrazioaren fenomenoak gerta daiteke (2,11,19), kasuen %15ean baino gehiagotan eman daitekeena (2). Estadio-migrazioaren fenomenoak minbizi populazio jakin batean, estadioen banaketan emandako aldaketa bat da, orokorrean irizpide-aldaketak edo gaixotasunaren hedadura detektatzeko sentikortasunaren hobekuntza batek eraginda. Kontzeptu hau urdaileko minbiziari aplikatuta, estadio-migrazioaren fenomenoak linfadenektomiaren hedaduraren ondorioz gertatu egiten da batez ere; izan ere, gongoil erresekzio urri batek pazienteak erasan linfatiko eskasa duelaren ondorio faltsua ekar dezake. Hori dela-eta, minbizi gastrikoaren TNM sailkapenak hainbat berrikuspen garrantzitsu jasan ditu bere mende-erdiko historian, batez ere N kategoriei dagokienez; 7. edizioan (2010), N kategoriako mozketak N1 = 1-2 nodulu, N2 = 3-6 nodulu eta N3 = 6 nodulu baino gehiagora aldatu ziren, baina estadioen taldekatzea ebaluatzean, N3a (7-15 gongoil positibo) eta N3b (15 gongoil positibo baino gehiago) azpisailkapena sortzeko beharra agerrarazi zen, estadioen antzekotasun pronostikoen ondorioz (21). Ondorio gisa, AJCC TNM sailkapena gaur egun araua izan arren (21), bere aplikazioak zenbait muga aurkezten ditu, disekzio ganglionarraren mendekotasuna, estadio-migrazioa eta erasan nodal zabala duten pazienteen zehaztasun pronostiko eskasa, besteak beste.

Bere aurrekoarekin sortutako arazoei konponbidea emateko asmoz, NR edo nodulu linfatiko metastasikoen ratioa sortu zen. NR sistemak konpromiso linfatikoko informazioa eta aztertutako gongoilen totala hartzen ditu kontuan, eta horregatik, noduluen kontaketa soilean oinarritutako sistemen mugak gainditzeko gai izan daitekeela uste da (19). Era berean, disekzio linfatikoaren hedapenak hainbesteko eraginik ez duenez, hautagai hobetzat jotzen da estadio-migrazioaren fenomenoak murrizteko orduan (2,11,14,19). Alabaina, estadio-migrazioaren fenomenoak murriztu eta hainbat azterlanetan faktore pronostiko independentea dela frogatu arren, zenbait limitazio direla-eta, baliteke egungo TNMren N estadioaren alternatibatzat ezin hartzea; izan ere, alde batetik ez dago diferentziarik bi sistemen artean gongoil metastasiko negatiboak dituzten pazienteetan, hau da, pN0 eta NR0 moduan klasifikatuko ziren pazienteak berdina izango lirateke, eta bestetik, NR kategorien ebaketa-balioen heterogenizitate handia dago ikerketen artean (2,19).

LODDS nodulu linfatikoen konpromisoaren egoera ebaluatzeko sistema berritzaile moduan aurkezten da, eta gaur egungo sistemen alternatiba interesgarria izan liteke gongoil linfatiko metastasikoak ebaluatzeko eta minbizi gastrikoaren biziraupena aurreikusteko. Jian-hui et al (19) LODDSen nagusitasuna frogatu zuten NR eta pNren aurrean, Txinako zentro batean 935 pazienterekin egindako ikerketan. Hala ere, kategoria bakoitza kalkulatzeko metodoa konplikatu izan daiteke, ohiko praktika klinikoan bere aplikazioa zailduz.

Lan honetan, minbizi gastrikoan estadifikazio linfatiko ganglionarra burutzeko hiru eredu desberdin analizatu eta alderatu dira, TNMren N estadioa edo pN, Nodulu Metastasikoen Ratioa terziletan modifikatuta edo NRt eta LODDS. Afekzio ganglionarraren estadifikazio doi bat berebizikoa da, adenokartzinoma gastrikoa funtsean linfa bidez hedatzen den gaixotasun loko-erregionala izatean eta afektazio linfatikoaren hedadurak pazienteen maneia eta tratamendua baldintzatu dezakeen heinean. Egokiena zein litzateke zehazte aldera, lehendabizi estadifikazio-sistema ideal batek bete beharreko baldintzak finkatu dira: pazientearen biziraupenaren murriztea estadioak gora egiten duen heinean (monotonizitatea), talde beraren barruan antzeko pronostikoa (homogeneotasuna) eta taldeen arteko biziraupenean desberdintasunak izatea (bereizketa), baina, gainera, praktika klinikoan erraz aplikagarria izan beharko litzateke.

Ezaugarri horiek aztertzeke, lehendabizi laginaren azterketa deskribatzailea egin da, biziraupenaren analisiarekin batera. Ondoren, aldagai bakarreko azterketa batean aztertu beharreko aldagai guztiak sartu dira, eta faktore pronostiko independenteak zehazte aldera, pronostikoan eragina dutela frogatu dutenak aldagai-anitzeko analisi batean barneratu dira. Hilkortasuna aurreikusteko ahalmenik onena duen ereduak zehazteko asmoz, ondoren, estadifikazio-sistema bakoitzaren ROC testaren emaitzak aztertu dira. Amaitzeko, kirurgian gutxieneko 15 gongoil erauzita ez dituzten pazienteengan sistema pronostiko sentikorrena zehazteko, analisi horiek errepikatu dira pazienteen azpitalde bakoitzean.

Azterlan honetan, hiru ereduak antzeko emaitzak lortu dituzte aldagai bakarreko analisian, eta faktore pronostiko indibidualak izatea frogatu dute aldagai anitzeko analisian, baina badira haien jarduketa bereizten duten aurkikuntzak. Arestian

aipatutako estadifikazio-sistema on batek bete behar dituen irizpideetara itzuliz, eredu bakoitzaren monotonizitatea, homogeneotasuna eta bereizketa-ahalmena aztertu dira. Monotonizitatea aztertzeko, analisi multibarianteko arrisku erlatiboak edo HRak estadioetan gora egin ahala izan duen inkrementu proportzionala analizatu da; homogeneotasuna aztertzeko konfiantza-tarteen zabaltasuna aztertu da, eta azkenik, bereizketa estadioen interbaloen gainjartzearen bidez neurtu da. Aplikagarritasun klinikoak neurtzeko, berriz, sistema bakoitzean laginaren banaketari eta 5 urterako biziraupen-tasei erreparatu zaie.

Ezaugarri horiei dagokienez, **TNMren N** estadioak markatutako eta esperotako heriotza arriskuaren gehikuntza aurkezten du, pN estadioek gora egin ahala areagotzen dena ($N1=HR\ 1.84$, $N2=HR\ 2.75$, $N3a/b=HR\ 6.23$) ; hala ere, N2 estadioko HR aurreko estadioaren konfiantza-tartearekin gainjartzen da, diskriminazio-ahalmen urria adieraziz; ezintasun diskriminatzaile hori adierazten da, halaber, N2 eta N3 estadioen artean 5 urterako biziraupenaren antzekotasunean: % 28.8koa N2ren kasuan eta %25.5koa N3a/b-ren kasuan. Diskriminatzeko gaitasun eza hori Kaplan-Meier grafikoan kategoria bakoitzaren biziraupena grafikoki adierazten duten lerroen gainjartzean ere argi aitortzen da. Hala ere, banaketa orekatua erakusten du aztertutako laginean ($N0=\%28.6$, $N1=\%18.9$, $N2=\%26.5$ eta $N3a/b=\%26.0$). Azkenik, aldeko ditu urteetako esperientzia eta aplikazioa.

Datuak aztertu ondoren, **NRt** estadifikazio-metodo itxaropentsu eta interesgarri gisa aldarrikatzen da: estadioen arteko HRen areagotzea nabarmena da ($NRt1=HR\ 0.9$, $NRt2=HR\ 2.36$, $NRt3=HR\ 6.17$), tartek zehatzagoak dira eta kategorien arteko gainjartzerik ez da antzematen; bestalde, hiru ereduetatik laginean banaketa orekatuena duen sistema da ($NRt0=\%29.1$, $NRt1=\%28.6$, $NRt2=\%29.1$ eta $NRt3=\%13.1$) eta bere erabilera erraza eta intuitiboa da, bere aplikazioa praktika klinikoan erraztuz. Biziraupenari dagokionez, NRt ereduak 5 urterako biziraupenaren aurreikuspen logikoa erakusten du, hilkortasunaren areagotze nabarmena sumatuz estadioek gora egin ahala. Gainera, kasu honetan, biziraupen-kurbetan ez da gainjartzerik hautematen Kaplan Meierren grafikoan.

LODDS sistemari dagokionez, monotonizitatea ikusten da eta bereizketa gaitasuna du -nahiz eta estadioen arteko gainjartze fenomenoak ere agertzen den; laginean duen

banaketa ez da guztiz homogenea eta, bestalde, haren kalkulua zaila izan daiteke. Hala eta guztiz ere, kurbar azpiko azaleraren balio altuena duen sistema da, eta nahiz eta gainerako ereduak 0.75tik gorako balioak izan, eta beraz, sistema egokiak kontsideratu badaitezke ere, nagusitasun horrek pronostikoa iragartzeko eredurik zehatzena bihurtuko luke LODDS.

Teorikoki, NRt eta LODDS sistemak pN gailentzen dute estadio-migrazioaren fenomeno gutxitzeko orduan, bereziki aztertutako gongoil linfatikoen kopurua nahikoa ez denean. Gongoil kopuruaren araberrako subanalisian, azpitalde bakoitzean sistema egokiena determinatzeko, aurretik burututako prozedura berdina eraibli da, sistemen monotonikotasunari, homogeenotasunari eta diskriminazioari erreparatu, bai eta laginean duten banaketari eta 5 urterako biziraupen-tasei ere, aplikagarritasun klinikoari buruzko perspektiba izateko.

15 gongoil baino gutxiagoko azpitaldean LODDS da kurba azpiko azaleraren balio handiena lortu duen eredu; nahiz eta monotonizitatea hain nabarmena ez izan eta diskriminazio-gaitasun txikiagoa aurkeztu. Beste eredu interesgarri bat NRt da; izan ere, monotonizitatea eta homogeenotasuna du, diskriminazio-gaitasuna handiagoa da, laginaren banaketa onena duen eredu da, 5 urteko biziraupen-tasa logiko eta auresangarriak ditu, eta, gainera, bere ROC balioa > 0.6 baino handiago da, hilkortasuna aurreikusteko gaitasuna adieraziz. **≥ 15 noduluko azpitaldean** kurbaren azpiko azalera handiena duen eredu, berriz, TNM sistema da; eta, gainera, aplikazio klinikoari dagokionez, banaketa erregularra du laginean, eta bere 5 urterako biziraupen-tasa logikoa da.

Nahiz eta emaitzak interesgarriak eta erabilgarriak diren, azterlan honek zenbait muga dituela izan behar da kontuan. Lehenik, datuak erakunde bakar batetik lortu dira modu erretrospektiboan, eta baliteke beste zentro batzuetako egoera islatzeko gai ez izatea. Beraz, emaitzak tentuz hartu beharrekoak dira eta azterlan gehiago behar dira hemen aztertutako sistemen estandarizazioa eta aplikazioa ebaluatzeko.

6. ONDORIOAK

1. Minbizi gastrikoaren barriadura, funtsean, loko-erregionala da, bide linfatikoen bidez: diagnostikatzerako momentuan pazienteen %50 baino gehiagok adenopatia metastasikoak dituzte. Hala ere, aztertutako laginean, estadio nodal baxu bat ez da estatistikoki erlazionatu pronostiko okerrago batekin edo heriotza-arrisku erlatibo handiagoarekin.

2. Lan honetan, NRt faktore pronostiko independente eta estadifikazio-sistema itxaropentsu eta interesgarri gisa aurkezten da, ohiko praktika klinikoan erraz barneratu daitekeena. Bestalde LODDS eredu dago, emaitza estatistiko hobekak lortu dituen arren, aplikagarritasun zailagoa duena.

3. Nodulu Metastasikoen Ratioa eta LODDS sistemek, erauzitako gongoil kopuruak eragiten ez dutenez, egungo estadifikazio-sistemekin (TNM, JGCA) gertatzen den estadio-migrazioaren fenomeno murriztu dezakeela proposatu da. 15 gongoil baino gutxiagoko linfadenektomia gaur egun bat desagokitzat jotzen bada ere, errendimendu kirurgikoa 15 nodulu baino txikiagoa denean, NRt eta LODDS sistemak arrazoizko balio prediktiboarekin erabil daitezke.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018 [eguneratua 2018ko irailean; kontsulta 2019ko irailaren 17an]. Cancer Today. Eskuragai: <https://gco.iarc.fr/today>.
- (2) Bouliaris K, Rachiotis G et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer patients following D1 resection. Comparison with the current TNM staging system. *EJSO*. 2017; 43(2017):1350-56.
- (3) On On Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. Up to Date. 2018 Mar:1-9. Eskuragai: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer>
- (4) Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42(2):211-217.
- (5) Van Cutsem E, Sagaert X et al. Gastric Cancer. *Lancet*. 2016; 388(10060):2654-64.
- (6) Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updates in Surgery*. 2018; 70:157-159.
- (7) Karimi P, Islami F et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(5):700-13.
- (8) On On Chan A, Wong B. Risk factors for gastric cancer. Up to Date. 2019 Oct. Eskuragai: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer>
- (9) Diglika A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(8):2403-14.
- (10) Mansfield P. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Up to Date. 2019 Aug:1-38. Eskuragai: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
- (11) Kutlu OC, Watchell M et al. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol*. 2015; 24(2015):84-88.
- (12) Rosa F, Costamagna G et al. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(2):1-7.
- (13) Comité de Tumores gastro-esofágicos. Protocolos de actuación para el Manejo del Cáncer Gástrico. Hospital Universitario de Donostia; 2013. Depósito legal: SS-396/2014.
- (14) Persiani R, Rausei S et al. Ratio of metastatic lymph nodes: Impact on staging and survival of gastric cancer. *EJSO*. 2007; 34(2008):519-524.

- (15) Mansfield P. Surgical management of invasive gastric cancer. Up to Date, 2019 Aug. Eskuragai: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer>
- (16) American Cancer Society [Internet]. New York: Springer; 2017 [kantsulta 2020ko otsailaren 5a]. Stomach.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Eskuragai: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/>
- (17) Hung YS, Chang SC et al. A prognostic model based on lymph node metastatic ratio for predicting survival outcome in gastric cancer patients with N3b subclassification.
- (18) Pan S, Wn P et al. Retrieved lymph nodes from different anatomic groups in gastric cancer: a proposed optimal number, comparison with other nodal classification strategies and its impact on prognosis. *Cancer Commun*. 2019; 39(49):1-12.
- (19) Jian-hui C, Shi-rong C et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy. *Tumor Biol*. 2016; 37(8):11105-13.
- (20) Bolliger M, Kroehnert JA et al. Experiences with the stanfarized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg*; 50(6):256-261.
- (21) Sano T, Coit DG et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2016; 20(2017):212-225.

ERANSKINAK

I. NODULU METASTASIKOEN RATIO KATEGORIKOAREN ANALISIA

Azterketa literaturan proposatzen diren NR kategoriak (NR0=%0, %1≤NR1<%9, %9≤NR2<%25 eta NR3≥%25) erabiliz egitean, lortutako emaitzak jarraian azaltzen direnak dira.

I.I. Laginaren analisi deskriptiboa eta 5 urterako biziraupenaren analisi

I.Taulan NR kategorikoaren banaketa laginean eta 5 urterako biziraupenaren analisiaren emaitzak deskribatzen dira. Banaketari dagokionez, eredu honek nahiko xedapen irregularra duela egiazta dezakegu: NR0=%29.1, NR1=%5.03, NR2=%16.6 eta NR3=%49.2. Lortutako 5 urterako biziraupen-tasak, berriz, honako hauek dira: NR0 %75.8, NR1 %80, NR2 %54.5 eta NR3 %25.5; kasu honetan, NR1 taldean ikusten den biziraupen handitzea paradoxiko hori eredu honetako laginak duen banaketa okerragoarekin lotuta egon liteke.

I.Taula. NR kategorikoaren banaketa laginean eta 5 urterako biziraupenaren analisi.

Aldagaiak	Pazienteak (%)	5 urterako biziraupena	p balioa
NR kategorikoa			<0.001
NR0	58 (%29.1)	%75.8	
NR1	10 (%5.03)	%80.0	
NR2	33 (%16.6)	%54.5	
NR3	98 (%49.2)	%25.5	

I.II. NR-ren biziraupen inpaktua eta ahalmen pronostikoa

NR kategorikoak aldagai bakarreko analisisian lortutako emaitzak **II.Taulan** ageri dira, eta aldagai anitzeko analisiaren emaitzak **III.Taulan** adierazten dira.

II.Taula. NR-ren biziraupenaren analisi unibariantea.

Aldagaiak	Biziraupen globala		
	HR	%95 CI	p balioa
NR kategorikoa			
NR0		Ref.	
NR1	0.54	[0.13;2.29]	0.403
NR2	1.40	[0.74;2.66]	0.300
NR3	3.76	[2.36;6.01]	<0.001

III.Taula. NR-ren biziraupen globalaren analisi multibariantea.

Aldagaiak	NR ANALISI MULTIBARIANTEA		
	HR	%95CI	p
Adina	1.61	[1.08;2.4]	0.019
Lokalizazioa			
Gorputza	0.57	[0.33;0.99]	0.046
Antroa	0.83	[0.5;1.35]	0.446
Neurriz dif.	1.27	[0.66;2.46]	0.476
Pobre dif./ indif.	1.86	[1.05;3.3]	0.033
T2	0.83	[0.32;2.17]	0.019
T3	2.24	[0.96;5.22]	0.061
T4a/T4b	4.83	[1.98;11.79]	<0.001
NR		Ref.	
NR0	0.59	[0.13;2.6]	0.487
NR1	1.13	[0.56;2.31]	0.733
NR2	3.01	[1.72;5.24]	<0.001
NR3		Ref.	

NR emaitza apalak lortu ditu aldagai bakarreko eta aldagai anitzeko analisisian, NR3ren kasuan soilik lortu baita faktore pronostiko independentea kontsideratzeko esangura estatistikoaren mailara heltzea.

Eredu bakoitzak hilkortasuna aurreikusteko duen gaitasuna baloratzeko estadifikazio-sistema bakoitzaren kurbaren azpiko azalera kalkulatu eta alderatu da. Konparazio hori

IV.Taulan adierazten da.

IV.Taula. Ahalmen pronostikoaren alderaketa minbizi gastrikoan diseminazio linfatikoa estadifikatzeko sistemen artean.

	ROC testa	%95 CI
N patologikoa (TNM 7.edizioa)	0.764	[0.724;0.804]
NR	0.751	[0.708;0.794]
LODDS	0.76	[0.722;0.799]
NRm	0.755	[0.716;0.794]

I.III. NR-ren balio pronostikoaren ebaluazioa, erazutako gongoil linfatikoen kopuruaren arabera

V.Taula. NR kategorikoaren balio pronostikoaren ebaluazioa, erazutako gongoil linfatiko kopuru desberdinekin.

Aldagaiak	Pazienteak	5 urterako biziraupena	ANALISI UNIBARIANTEA			ANALISI MULTIBARIANTEA		
			HR	%95CI	p balioa	HR	%95CI	p balioa
<15 gongoil		N=86						
NR								0.668 (0.601;0.736)
NR0	33 (%34.0)	%69.7	Ref.			Ref.		
NR1	3 (%3.09)	%0.00	9.71	[2.59;36.4]	0.001	8.42	[2.35;30.2]	0.001
NR2	11 (%11.3)	%63.6	1.20	[0.37;3.81]	0.762	1.01	[0.39;2.61]	0.976
NR3	50 (%51.5)	%22.0	4.36	[2.20;8.63]	<0.001	2.98	[0.39;2.61]	<0.001
≥15 gongoil		N=109						
NR								0.757 (0.702;0.811)
NR0	24 (%22.0)	%83.3	Ref.			Ref.		
NR1	8 (%7.34)	%100	0.00	0;inf.	0.997	0	0;inf	0.996
NR2	23 (%21.2)	%47.8	4.32	[1.39;13.4]	0.011	1.79	[0.63;5.06]	0.272
NR3	54 (%49.5)	%25,9	8.36	[2.98;23.5]	<0.001	4.9	[1.94;12.3]	<0.001

I.IV. Emaizten eztabaida

NR ereduarekin lortutako emaitzei erreparatzen badiogu, gainerako ereduarekin lortutakoak baino apalagoak dira: estadioen arteko arrisku erlatiboaren hazkundera apur bat diskretuagoa da; homogenotasunari dagokionez, kategoria bakoitzaren barruko tarteak estuagoak dira, baina gainjartzea dago, eta, azkenik, NR3 estadioan soilik lortzen da esanahi estatistikoaren maila. Gainera, laginean duen banaketa irregularragoa da (NR0=%29.1, NR1=%5.03, NR2=%16.6, NR3=%49.2) eta honek asko mugatzen du erabilpena; gainera, paradoxikoki 5 urterako biziraupena NR1en kasuan NR0n baino handiagoa da (%75.8 eta %80.0 hurrenez-hurren).