

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

Servicio de Oncología, Hospital de Alta Complejidad Pte. Juan Domingo Perón, Formosa, Argentina

Resumen

El índice pronóstico nutricional (IPN) combina valores de linfocitos circulantes y albúmina sérica y se ha relacionado con mejor pronóstico en algunos tumores. Son poco conocidos los mecanismos que relacionan valores de IPN ≥ 40 con mejor pronóstico, uno podría ser la asociación con la inflamación.

Los objetivos del trabajo fueron determinar la utilidad del IPN como indicador pronóstico en cáncer gástrico, identificar si valores ≥ 40 del IPN al momento del diagnóstico se asocia a mayor supervivencia global (SVG) y analizar su relación con las variables de ajuste (edad, sexo y estadio).

Es un estudio retrospectivo, analítico y descriptivo de 47 pacientes consecutivos durante el período 2011-2018. El IPN se determinó con análisis de laboratorio realizado dentro de los 7 días previos al diagnóstico.

La edad mediana fue de 61 años, hombres: 33 (70.2%), índice de masa corporal (IMC) normal: 24 (51%), localización: gástrico: 36 (75.5), unión esófago-gástrica: 11 (24.5%), Lauren difuso: 31 (66%), grado 2: 23 (48.9%), estadio III: 25 (53.2%), estadio IV: 22 (46.8), IPN ≥ 40 : 30 (63.8%). La curva ROC para IPN mostró un área bajo la curva de 68.3% (51.8-84.8%) y para IPN ≥ 40 ajustado por edad y sexo de 77.5% (62.9-92.1%). SVG para IPN ≥ 40 de 27 meses versus 13 meses para IPN < 40 ($p = 0.05$). SVG ajustada por edad y sexo: $p = 0.040$.

En nuestra serie se observó en pacientes con IPN ≥ 40 una tendencia a mayor SVG. IPN podría ser una variable pronóstica en cáncer gástrico, requiriendo mayor número de pacientes para su validación.

Palabras clave: índice pronóstico nutricional, linfocitos, albúmina

Abstract

The prognostic nutritional index (PNI) combines values of circulating lymphocytes and serum albumin and has been associated with a better prognosis in some tumors. The mechanisms that relate values of PNI ≥ 40 with a better prognosis are little known, one could be the association with inflammation.

The objectives of the study were to determine the utility of the PNI as a prognostic indicator in gastric cancer, to identify if values ≥ 40 of the PNI at the time of diagnosis are associated with better overall survival (OS) and to analyze its relationship with the adjustment variables (age, sex and stage).

It is a retrospective, analytical and descriptive study of 47 consecutive patients during the period 2011-2018. PNI was determined with laboratory analysis performed within 7 days prior to diagnosis.

The median age was 61 years, men: 33 (70.2%), body mass index: 24 (51%), location: gastric: 36 (75.5 %), esophagogastric junction: 11 (24.5%), Lauren diffuse: 31 (66%), grade 2: 23 (48.9%), stage III: 25 (53.2%), stage IV: 22 (46.8), PNI ≥ 40 : 30 (63.8%). The ROC curve for PNI showed an area under the curve of 68.3% (51.8-84.8%) and

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

for PNI ≥ 40 adjusted for age and sex of 77.5% (62.9-92.1%). OS for PNI ≥ 40 of 27 months versus 13 months for PNI <40 ($p = 0.05$). OS adjusted to age and sex: $p 0.040$.

In our series, patients with PNI ≥ 40 showed a trend towards better OS. PNI could be a prognostic variable in gastric cancer, requiring a greater number of patients for validation.

Key words: prognostic nutritional index, lymphocytes, albumin

Introducción

La mortalidad por cáncer gástrico, a pesar de los avances en los tratamientos quirúrgicos y oncológicos, sigue siendo muy elevada, con tasas de supervivencia a 5 años de sólo un 20-30% en los países occidentales y aún menores en países en desarrollo¹. Existe una gran variabilidad individual en cuanto a la supervivencia, por lo cual es muy importante conocer factores pronósticos y predictivos^{2,3}. El índice pronóstico nutricional (IPN) es un cociente entre los valores de linfocitos circulantes en sangre periférica con los de albúmina sérica [$10 \times$ albúmina sérica (g/dl) + 0.005 x cifra de linfocitos circulantes/mm²], presentando características de marcador nutricional e inmunológico, y se ha empleado fundamentalmente en estudios de países asiáticos⁴. Está incluido dentro de los parámetros que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica antitumoral^{5,6}, por lo cual se ha relacionado con el pronóstico de diversas neoplasias del tracto digestivo⁷. El IPN ha sido inicialmente empleado como indicador del estado nutricional, por ser la albúmina el principal componente de las proteínas del plasma⁸ y como factor predictivo de aparición de complicaciones tras la resección gástrica⁹. La hipoalbuminemia se relaciona con un aumento de la síntesis de interleuquina-6, esta citoquina estimula la angiogénesis y la capacidad de infiltración y metástasis del tumor, empeorando el pronóstico. Asimismo, la interleuquina-6 actúa sobre la médula ósea promoviendo el aumento de neutrófilos y el descenso de linfocitos, lo que disminuye el estado inmunológico del huésped^{10,11}. En la literatura se encuentran principalmente 9 artículos, todos ellos retrospectivos, publicados entre 2010 y 2016, que analizan el valor pronóstico del IPN en cáncer gástrico. En la actualidad, en nuestro medio todavía carecemos de datos suficientes acerca de las variables con valor pronóstico y/o predictivo que puedan utilizarse en el momento del diagnóstico. Por ello hemos planteado este estudio con los siguientes objetivos: determinar la utilidad del IPN como indicador pronóstico en cáncer gástrico, identificar si valores ≥ 40 del IPN al momento del diagnóstico se asocian a mayor supervivencia global (SVG) y analizar su relación con las variables de ajuste (edad, sexo y estadio).

Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, analítico y descriptivo donde fueron seleccionados 53 pacientes con diagnóstico de carcinomas gástricos localmente avanzados o metastásicos, registrados en forma consecutiva en nuestro servicio durante el período enero 2011-marzo 2018. El diagnóstico se efectuó mediante video endoscopia digestiva alta con toma de biopsias. De los 53 pacientes se excluyeron 6 casos por datos incompletos de analítica, estadificación tumoral pre-tratamiento o seguimiento clínico, por lo que el número de pacientes finalmente incluidos para el análisis quedó reducido a 47. El IPN, también denominado índice de Onodera, se cuantificó empleando la fórmula: [$10 \times$ albúmina sérica (g/dl) + 0.005 x cifra de linfocitos circulantes/mm²], determinándose en un plazo

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

dentro de los 7 días del diagnóstico del tumor. Siguiendo las indicaciones de su autor, consideramos como de buen pronóstico los valores del IPN ≥ 40 . Se realizó un análisis descriptivo de la población en estudio. Se estimó el alcance del IPN como indicador pronóstico en cáncer gástrico y se estableció como valor de utilidad de curva ROC valores de área bajo la curva entre 0.5 a 1. Se llevó a cabo un análisis de la curva de supervivencia mediante los tests de Kaplan Meier y log Rank y se consideró como factor de buen pronóstico para SVG los valores del IPN ≥ 40 y de mal pronóstico < 40 , considerando significativos los valores de $p > 0.05$.

Para evaluar predictores de muerte se construyeron modelos uni y multivariados de riesgo proporcional de Cox, con la muerte como variable dependiente y la edad, el sexo, el estadio y el índice pronóstico nutricional como variables independientes. Se utilizó para el análisis estadístico Programa R versión 3.4.3 para MacOs y el programa SPSS.

Resultados

Se analizaron un total de 47 pacientes con diagnóstico de carcinomas gástricos localmente avanzados o metastásicos, con una media de edad de 60.9 años, distribuidos en 71.1% de hombres y 28.3% de mujeres. En cuanto al índice de masa corporal, sólo el 51% se encontraba dentro de valores considerados normales. Las localizaciones se distribuyeron en tumores de la unión gastro- esofágica en un 24.5% y del resto del estómago el 75.5%. La estadificación fue, localmente avanzados 53.2% y metastásicos en 47.8% al momento del diagnóstico (Tabla 1). En 17 de ellos (37.2%) se identificó IPN < 40 y en 30 (63.8%) un IPN ≥ 40 (Tabla 2). Se construyeron dos curvas ROC (receiving operator characteristic) y se estimaron las áreas bajo las curvas para evaluar el poder de discriminar la ocurrencia de muerte. Una de las curvas se construyó con el mejor modelo predictivo del IPN, con resultado de área bajo la curva de 68.3% (51.8%-84.5%) (Figura 1). La otra con el IPN como variable continua a partir de un IPN ≥ 40 ajustado para edad y sexo con área bajo la curva de 77% (62.9%-92.1%) La supervivencia global de IPN no ajustada a las variables de edad y sexo mostró un Hazard ratio de 0.50 y ajustado de 0.42 (Tabla 3, Figura 2).

Tabla 1. Características de los pacientes al momento del diagnóstico

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

Variables	47 pacientes	%
Edad media		60.9
< 70	38	80.4
> 70	9	19.6
Sexo		
Masculino	33	71.7
Femenino	14	28.3
IMC		
Obesidad	3	6.3
Exceso de peso	12	25.5
Normal	24	51
Bajo	8	17.2
Localización		
UGE	11	24.5
Estómago	36	75.5
Tipo de Lauren		
Intestinal	16	34
Difuso	31	66
Grado de diferenciación		
Bien - moderadamente diferenciado	28	59.5
Poco diferenciado	19	40.5
Estadio tumoral		
III	25	53.2%
IV	22	47.8%

IMC: Índice de masa corporal; UGE: Unión gastroesofágica

Tabla 2. Características poblacionales según el índice pronóstico nutricional

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

Variables	47 pacientes	IPN < 40	IPN > 40
Pacientes		17 (37.2%)	30 (63.8%)
Edad media			
< 70	38	12	26
> 70	9	5	4
Sexo			
Femenino	14	6	8
Masculino	33	10	23
IMC			
Normal o bajo	32	23	9
Exceso de peso/obesidad	15	9	6
Localización			
Estómago	36	12	24
UGE	11	4	7
Tipo de Lauren			
Intestinal	16	8	8
Difuso	31	8	23
Grado de diferenciación			
Bien - mod. diferenciado	28	12	16
Poco diferenciado	19	9	10
Estadio tumoral			
III	25	6	19
IV	22	10	12

IPN: Índice pronóstico nutricional; IMC: Índice de masa corporal;
UGE: Unión gastroesofágica

Figura 1. Curva ROC para el índice pronóstico nutricional

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

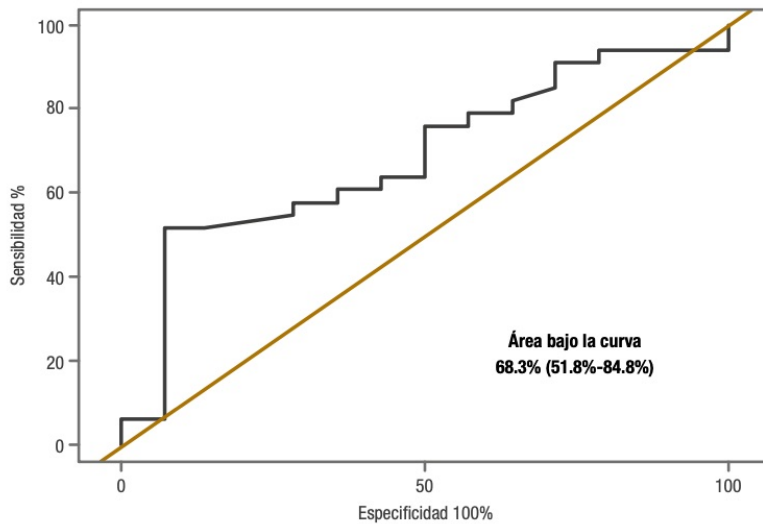


Tabla 3. Modelo 1: Índice pronóstico nutricional como variable dicotómica, ajustado por edad y sexo

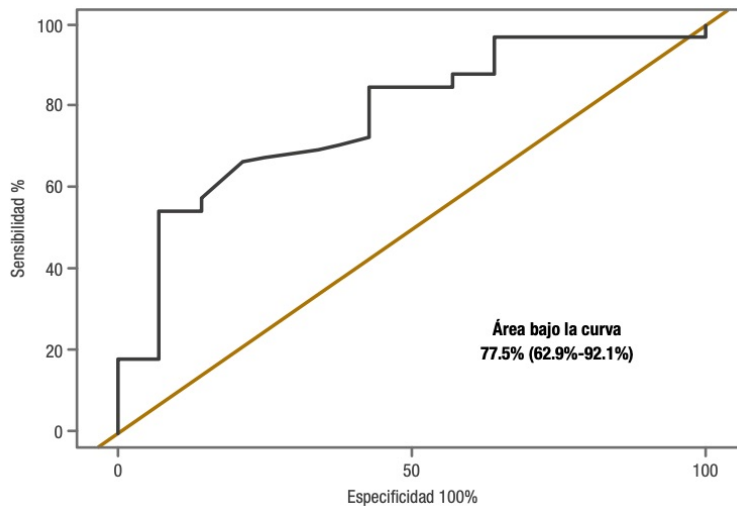
Variable	HR no ajustado (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p
Edad	1.01 (0.98 – 1.05)	0.389	0.99 (0.95 – 1.03)	0.636
Sexo masc.	1.55 (0.72 – 3.34)	0.268	1.80 (0.81 – 3.99)	0.151
IPN > 40	0.50 (0.25 – 1.01)	0.052	0.42 (0.19 – 0.96)	0.040

IPN: Índice pronóstico nutricional

Figura 2. Curva ROC para el índice pronóstico nutricional >40 ajustado para edad y sexo

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo



El análisis de supervivencia global demostró una mediana de 27 meses para el grupo IPN ≥ 40 versus 13 meses para el de IPN < 40 (Tabla 4) y las curvas de supervivencia según el valor del IPN como variable no ajustada se observan en la Figura 3. Las curvas de supervivencia según el valor del IPN como variable ajustada a las variables de edad y sexo pueden verse en la Figura 4.

Tabla 4. Análisis de supervivencia global

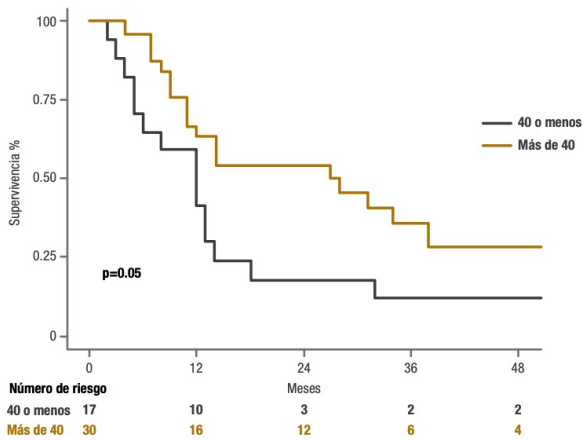
IPN	Media			Mediana		
	Estimación	Error típico	IC 95%	Estimación	Error típico	IC 95%
	Lim. Inferior	Lim. Superior		Lim. Inferior	Lim. Superior	
< 40	16.443	5.518	5.617	27.246	13.000	1.867 9.340 16.660
≥ 40	28.536	4.427	19.858	37.213	27.000	9.519 8.343 45.657

IC: Intervalo de confianza; IPN: Índice pronóstico nutricional

Figura 3. Supervivencia no ajustada (índice pronóstico nutricional de 40 o menos vs. más de 40)

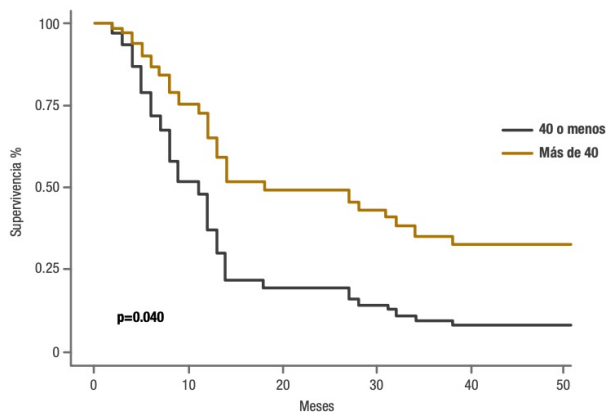
Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo



IPN: Índice pronóstico nutricional

Figura 4. Supervivencia ajustada por edad y sexo



IPN: Índice pronóstico nutricional

Discusión

Las variables pronósticas del cáncer gástrico tienen una precisión limitada, a lo que se suma, en un elevado porcentaje de casos, la imposibilidad de disponer de una pieza quirúrgica del tumor para la determinación del estadio pTNM^{10,12,13} que sigue siendo el principal parámetro predictivo de la probabilidad de supervivencia¹⁰. Por ello, una vez diagnosticada la lesión necesitamos disponer de otros factores o variables independientes de la

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

estadificación tumoral, que nos orienten precozmente sobre el posible pronóstico, no sólo para poder responder a las necesidades de información de los pacientes, sino para decidir acerca de la opción terapéutica más adecuada^{2,3}.

En los tumores malignos del aparato digestivo, las variables que influyen sobre el pronóstico dependen del estado del enfermo, éstas son edad y comorbilidad, las características histológicas del tumor, el grado de crecimiento y extensión de la neoplasia y también de la respuesta inflamatoria sistémica del paciente frente al tumor^{6,10,13}. Debido a la relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y la progresión del tumor, se ha valorado la utilidad de diversos índices inflamatorios sobre el pronóstico en tumores de esófago, estómago, colon y recto, páncreas e hígado. Dentro de los parámetros que miden la respuesta inflamatoria destacaremos el denominado IPN o índice de Onodera⁴, que ha sido el objeto de nuestro estudio.

El IPN se basa en los valores de la albúmina sérica y los linfocitos circulantes. En estos últimos años se ha valorado como un parámetro de la respuesta inflamatoria sistémica del huésped frente al tumor⁴ [$10 \times$ albúmina sérica (g/dl) + $0.005 \times$ cifra de linfocitos circulantes/ mm²]. La hipoalbuminemia se relaciona con un aumento de la síntesis de interleuquina-6. Esta citoquina estimula la angiogénesis y la capacidad de infiltración y metastatización del tumor, empeorando por tanto el pronóstico¹⁴. Asimismo, la interleuquina-6 actúa sobre la médula ósea promoviendo el aumento de neutrófilos y el descenso de linfocitos, lo que disminuye el estado inmunológico del huésped¹⁵.

El cáncer gástrico en los países asiáticos registra una mayor incidencia del tumor y un mejor pronóstico del mismo⁴, por lo que los trabajos realizados en Japón o China acerca del posible valor predictivo del IPN sobre la supervivencia, podrían no ser extrapolables y todavía no se han confirmado en nuestro medio.

En nuestra serie, las curvas ROC mostraron el grado de utilidad del índice, y las curvas de supervivencia global difieren de modo significativo, mostrando cómo el hecho de presentar un IPN ≥ 40 en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico se acompaña de un mejor pronóstico. Al efectuar un análisis multivariante de la supervivencia, se confirma que el valor del IPN resulta independiente de otras variables clínicas pronósticas conocidas.

En la revisión bibliográfica efectuada hemos encontrado 9 artículos, todos ellos retrospectivos, publicados entre 2010 y 2016, que analizan el valor pronóstico del IPN en el cáncer gástrico^{5,13,16-20}. Un estudio checo del año 2014, otro español del 2016 y el resto de los trabajos corresponden a Japón, Corea y China y se limitan a casos en los que se efectuó una gastrectomía con resección R0, registrando en el análisis multivariante un valor pronóstico significativo del IPN sobre la supervivencia^{5,21-23}.

A diferencia de los estudios en países asiáticos, nuestra serie incluye a la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico en el momento de su diagnóstico, e independientemente de su estadio de extensión y del tratamiento aplicado posteriormente.

Por todo ello, consideramos que el IPN es una variable disponible, sencilla de elaborar y de bajo costo, ya que sólo precisa de dos parámetros analíticos rutinarios que, en nuestra serie, ha mostrado un significativo valor pronóstico sobre la supervivencia del cáncer gástrico. En el caso de confirmarse nuestros resultados, el registro de un IPN patológico en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico podría ayudar a seleccionar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico inicial, facilitando la toma de decisiones terapéuticas.

En conclusión, el IPN es una variable disponible, sencilla de elaborar y de bajo costo, que en nuestra serie ha

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

mostrado utilidad para establecer pronóstico en cáncer gástrico más allá de las variables pronósticas conocidas. Se requiere mayor número de pacientes para su validación y una evaluación en un estudio prospectivo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23:700-13.
2. Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2647-54.
3. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, Siewert JR, Ott K. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2119-27.
4. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:1537-49.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10-29.
6. Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, Tago K, Tanaka G, Kubota K. Prognostic nutritional index is associated with survival after total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2014; 34:4223-9.
7. Pan QX, Su ZJ, Zhang JH, Wang CR, Ke SY. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8:1375-85.
8. Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, Ishimoto T, Baba Y, Baba H. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly. *World J Surg* 2012; 36: 1632-9.
9. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85:1001-5.
10. Viudez-Berral A, Miranda-Murua C, Arias de la Vega F, et al. Current management of gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104:134-41.
11. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation- based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; 104:726-34.
12. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23:231-41.
13. Sakurai K, Ohira M, Tamura T, et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:525-33.
14. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2001; 14: 433-9.
15. Li QQ, Lu ZH, Yang L, Lu M, Zhang XT, Li J. Neutrophil count and the inflammation-based Glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 945-50.
16. Ardanaz E, Moreno-Iribas C, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra. Evolución en los últimos 30 años. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30:245-70.
17. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6:149-63.
18. Jiang N, Deng JY, Ding XW, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10537-44.
19. Sun YK, Xu JB, Chen SL, et al. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer. *World J*

Índice pronóstico nutricional en cáncer gástrico

Pablo Companys, Rosa M. Penayo, Silvana Rompato, Mabel Gill, Laura Perelli, y Silvia Acevedo

Gastroenterol 2015; 21: 5961-71.

20. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. Nutr Cancer 2014; 66:1362-70.

21. Borda A, Borda F, Vila J, Fernández-Urién I, Zozaya JM, Guerra A. Valor predictivo pre-tratamiento del Índice Pronóstico Nutricional sobre la supervivencia del carcinoma gástrico. Anales Sis San Navarra 2016; 39:227-35.

22. Borda F, Borda A, Zozaya JM, Urman J, Jiménez J, Ibáñez B. Valor pronóstico del Índice de Onodera en la supervivencia del cáncer colorrectal. An Sist Sanit Navar 2014; 37:213-21

23. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. Surg Today 2010; 40: 440-3.