

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Medicina Oncológica



**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO ELEVADO COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO
AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO
SEGUÍN ESCOBEDO ESSALUD DURANTE EL PERÍODO
ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016.**

Trabajo académico presentado por el
M.C. Carpio Luna, César Anselmo
para optar el Título de Segunda
Especialidad Profesional en Medicina
Oncológica.

Asesor: M.C. Álvarez Barreda, Renzo.

AREQUIPA – PERÚ

2018

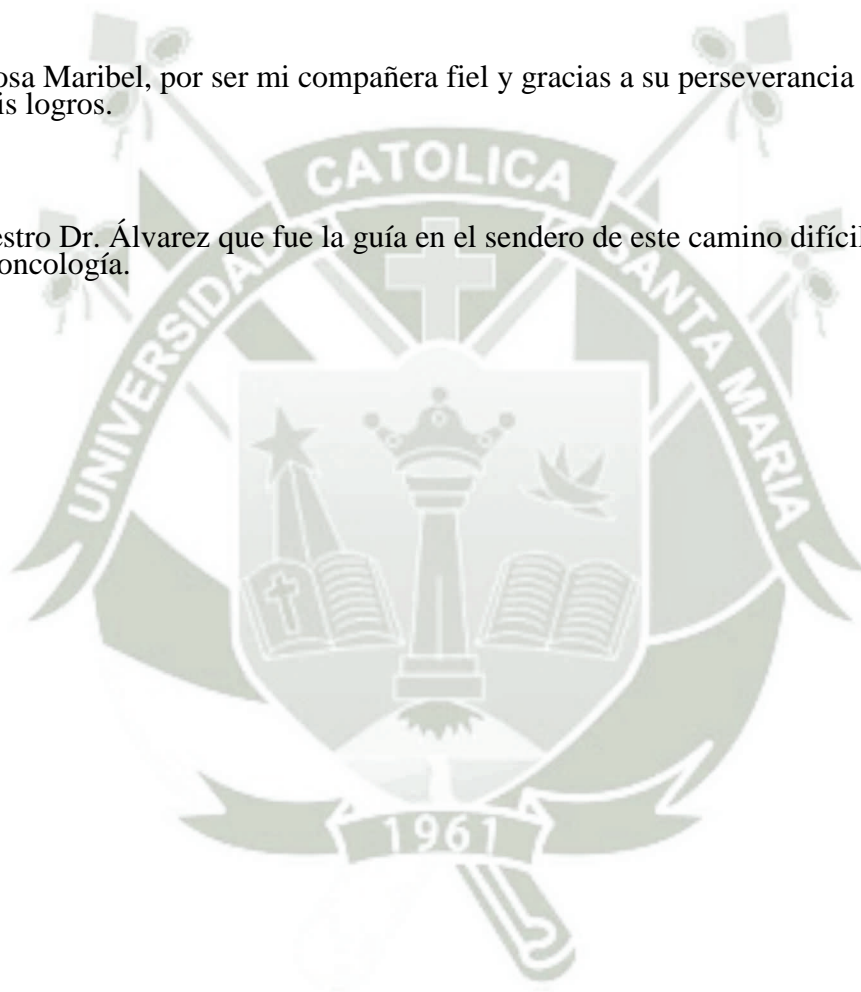
DEDICATORIA

Agradecer a Dios, como creador de todo y artífice de cada uno de mis caminos a lo largo de mi vida.

A mis padres Anselmo y Deny por amor, comprensión y apoyo incondicional en cada paso de mi destino.

A mi esposa Maribel, por ser mi compañera fiel y gracias a su perseverancia en cada uno de mis logros.

A mi maestro Dr. Álvarez que fue la guía en el sendero de este camino difícil y arduo que es la oncología.



INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de parámetros y/o indicadores pronósticos para el cáncer gástrico se han utilizado valores y parámetros, muchos de ellos costosos e incluso de difícil acceso e interpretación. El valor del siguiente trabajo estaría en poder encontrar un parámetro pronóstico que sea no solo barato y fácil de interpretar sino también ser accesible sobretodo tratándose de una enfermedad que es severamente castigada por el alto costo del tratamiento y por los métodos intrusivos que desmejoran la calidad de vida del paciente y su familia.

Siendo a la luz de otros estudios donde se valoró el índice leucocito neutrófilo como factor pronostico en los diferentes tumores sólidos, es conveniente estimar y predecir que este instrumento matemático sirva de igual manera en el cáncer gástrico avanzado, así como lo fuese para otras tumoraciones solidas e incluso algunas liquidas.

El parámetro analítico, como lo es un hemograma constituye así un instrumento accesible y que brinda información sumamente oportuna que permite valorar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico; lo cual ha sido corroborado recientemente en numerosas investigaciones.

Este reconocimiento es reciente y a la vez creciente en el mundo de la ciencia, acerca del mejor entendimiento del cáncer.

Estudios clínicos llevados a cabo de la comprensión del proceso inflamatorio y su rol con el cáncer, da el sustento teórico para darle valor a este marcador inflamatorio, como es el índice neutrófilo/linfocito elevado y su asociación con estadíos tumorales avanzados; en este sentido resulta útil para el médico tratante, el poder contar con un marcador que le brinde información y de esta forma pueda planificar el tratamiento según la expectativa de vida, así como pronóstico.

Este trabajo espera marcar un referente para estudios similares a nivel local y nacional, además de impulsar mayor búsqueda la validez del mismo y ser un aporte al conocimiento científico

RESUMEN

Objetivo: Determinar el índice neutrófilo/ linfocito elevado como factor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico avanzado en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud.

Material y Métodos: Se llevará a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, seccional y transversal en el periodo Enero del 2014 a Diciembre del 2016. Se analizarán historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado, que cumplirían con los criterios de inclusión, la distribución de los pacientes será en grupos de acuerdo al resultado del índice neutrófilo – linfocito. El índice neutrófilo-linfocito se valorará como elevado (≥ 2) en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Palabras claves: índice neutrófilo/linfocito, cáncer gástrico avanzado.

ABSTRACT

Objective: To determine whether the neutrophil / elevated lymphocyte index as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer at the Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud Hospital

Material and Methods: An analytical, observational, cross-sectional, cross-sectional study will be carried out in the period January 2014 to December 2016. Clinical histories corresponding to patients with advanced gastric cancer, who met the inclusion criteria, will be reviewed. It was distributed to patients in groups according to the result of the neutrophil-lymphocyte index. The neutrophil-lymphocyte index will be considered elevated (≥ 2) in patients with advanced gastric cancer.

Key words: neutrophil index - lymphocyte, advanced gastric cancer.

INDICE

INTRODUCCIÓN	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
CAPITULO I	
1. Planteamiento del problema.....	1
1.1 Problema de investigación.....	1
Interrogantes básicas.....	1
Tipo de investigación.....	1
1.4 Nivel de investigación.....	1
2. Objetivo general.....	2
3. Objetivos específicos.....	2
4 Justificación.....	2
4.1 Origen y planteamiento del problema.....	2
5. Marco teórico.....	4
5.1 Cáncer gástrico.....	4
5.1.1 Epidemiología.....	4
5.1.1.1 Epidemiología en el mundo.....	4
5.1.1.2 Epidemiología en el Perú.....	4
5.1.2 Etiología.....	5
5.1.3 Cuadro clínico.....	5
5.1.4 Patología y vías de diseminación del cáncer gástrico.....	5
5.1.4.1 Patología.....	5
5.1.4.2 Vías de diseminación.....	6
5.1.5 Métodos diagnósticos.....	6
5.1.6 Estadificación.....	7
5.1.7 Tratamiento.....	7
5.1.7.1 Cirugía.....	7
5.1.7.2 Radioterapia.....	7
5.1.7.3 Quimioterapia.....	8
5.1.8 Mejor soporte de vida.....	8
5.1.9 Índice neutrófilo/linfocito.....	9
CAPITULO II	
1.Marco metodológico.....	12
1.1Tipo de estudio.....	12
1.2 Poblaciones.....	12
1.3 Procedimientos y recolección de datos.....	13
1.4 Hipótesis.....	14
1.5 Variables.....	15
1.6 Análisis de antecedentes investigativos.....	15
CAPITULO III	
Discusión.....	17
CAPITULO IV	
Bibliografía.....	18

CAPITULO V

Anexo 1.....	22
Anexo 2.....	25



CAPITULO I: MARCO CONCEPTUAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.1- Problema de investigación: Índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronostico en pacientes con cáncer gástrico avanzado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo Enero 2014 a Diciembre 2016.

- a) Campo: Ciencias de la Salud
- b) Área: Medicina Humana
- c) Especialidad: Oncología Médica
- d) Línea: Oncología

1.2.- Interrogantes básicas:

- ¿Es el índice neutrófilo/ linfocito elevado un factor pronostico asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo Enero 2014 – Diciembre 2016?
- ¿Cuáles son las características de los pacientes con cáncer gástrico avanzado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo enero 2014 a Diciembre del 2016?
- ¿Cuáles son las frecuencias de índice neutrófilo/ linfocito elevado entre estadio tumoral avanzado y no avanzado en pacientes con cáncer gástrico?
- ¿Existe relación del índice neutrófilo leucocito elevado con empeoramiento del pronóstico en pacientes con cáncer gástrico avanzado del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo enero 2014 a diciembre del 2016?

1.3.- Tipo de investigación:

De campo

1.4.- Nivel de investigación:

Descriptivo, Transversal.

2. OBJETIVO GENERAL:

- 2.1 Determinar si el índice neutrófilo/ linfocito elevado está asociado a mal pronóstico en el estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el periodo enero 2014 a diciembre 2016

3. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 3.1 Determinar la frecuencia del índice neutrófilo/ linfocito elevado en pacientes con estadio tumoral avanzado de cáncer gástrico del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- 3.2 Comparar las frecuencias resultantes del índice neutrófilo/ linfocito elevado entre estadio tumoral avanzado y estadio tumoral no avanzado en pacientes con cáncer gástrico del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.
- 3.3 Determinar el grado de asociación entre índice neutrófilo/ linfocito elevado en estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo y su sobrevida.

4. JUSTIFICACION

4.1 Origen y Planteamiento del problema

El cáncer gástrico es la quinta Neoplasia Maligna más diagnosticada a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, mama y colorrectal; y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial. En Japón es el tipo de cáncer más común en varones. Sin embargo la incidencia de este cáncer ha declinado desde la segunda guerra mundial. En 2017 se estima que 28 000 personas serán diagnosticadas y 17 750 personas estarán eventualmente muertas en los Estados Unidos.¹ En el Perú, es la neoplasia más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos.²

El Perú atraviesa por una situación crítica, sobretodo en el área económica que genera desempleo, hambre y violencia. Las poblaciones de escasos recursos cuentan con muy pocas maneras de subsistir y pocas maneras de poder costear un tratamiento, así como el seguimiento de alguna enfermedad, sobretodo de tipo oncológico.

Ante una realidad donde los exámenes auxiliares de tipo imagenológico y laboratorial son la piedra angular para el seguimiento del tratamiento oncológico, así como poder tener el pronóstico de la enfermedad; Se hace por demás costoso para una realidad nacional inclusive para países de primer mundo.

El presente estudio está dirigido a determinar si el índice neutrófilo/ linfocito podrá servir como índice pronóstico para el cáncer gástrico avanzado en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo y así poder ser una herramienta de fácil acceso y barata sobre todo para una realidad donde es importante tener en cuenta los costos ante una enfermedad oncológica.

Originalidad debido a que en el Perú se han reportado algunos trabajos pero en población pediátrica, así como su relación con otras patologías oncológicas y no con el cáncer gástrico. Y no en poblaciones regionales.

Relevancia científica porque de los resultados obtenidos en la investigación se obtendrá conocimientos para utilizar esta nueva herramienta en el pronóstico de esta enfermedad.

Relevancia social pues es de fácil acceso además de un costo que permitiría ahorrar para la utilización de estos recursos en el tratamiento que por el momento son de muy alto costo. Esto ayudara a la sociedad en su conjunto ya que el cáncer como enfermedad emergente significa también un duro golpe a la economía de países incluso de primer mundo.

Contribución académica será el aporte de una nueva herramienta pronostica acerca del cáncer gástrico, que podrá ser analizada incluso en entidades hospitalarias de bajo nivel de resolución, de forma rápida y barata. Por tanto, podría ser un parámetro asociado al desbalance de la actividad antitumoral en el micro ambiente tumoral donde la inflamación juega un papel preponderante.

Factible de realizar la investigación, puesto que la población de estudio se encuentra en controles del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, donde es accesible. Se realizara de manera anónima, los instrumentos están al alcance y cuenta

con la aprobación de la muestra.

Motivación personal al encerrar en si un problema en aumento dentro del país así como el hecho de contar con herramienta que no permita aumentar los costos sobre una población ya golpeada económicamente con una enfermedad de alto costo, y poder encaminar dichos recursos hacia el tratamiento.

Trascendencia biopsicosocial y económica puesto que en otros trabajos se manejan en base a nuevas herramientas que significarían mayor costo, así como de fácil acceso y fácil interpretación.

5. MARCO TEORICO

5.1 CANCER GASTRICO

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial, en la región de las Américas y en nuestro país, por su alta mortalidad como por la discapacidad que produce. Más del 60% de los nuevos casos anuales totales del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica. Según la Organización Panamericana de la Salud, un tercio de las muertes a nivel mundial se producen en la Región de las Américas donde el número de muertes aumentará por efecto del envejecimiento poblacional y por el cambio de los estilos de vida (Consumo de tabaco, alcohol, dieta poco saludable, inactividad física), así como por la exposición a contaminantes ambientales, cancerígenos y radiación solar. ³

5.1.1 EPIDEMIOLOGIA

5.1.1.1 EPIDEMIOLOGIA EN EL MUNDO

El cáncer gástrico es la quinta Neoplasia Maligna más común de cáncer a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, mama y colorrectal; y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial. En Japón es el tipo de cáncer más común en varones. Sin embargo la incidencia de este cáncer ha declinado desde la segunda guerra mundial. En 2017 se estima que 28 000 personas serán diagnosticadas y 17 750 personas estarán eventualmente muertas en los Estados Unidos. ¹

5.1.1.2 EPIDEMIOLOGIA EN EL PERU

En el Perú, es la neoplasia más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos. ⁴

Según Análisis De La Situación Del Cáncer En El Perú, en Arequipa, el cáncer gástrico en el registro del número de casos por localización topográfica y sexo ocupaba el tercer

lugar para ambos sexos, siendo el segundo después del cáncer próstata en el género masculino y el cuarto después del cáncer de cérvix, mama y piel respectivamente en el género femenino. ⁶

5.1.2 ETIOLOGIA

Los factores de riesgo ambientales incluyen infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, una alta ingesta de sal, la presencia de nitrosaminas en los alimentos consumidos y otros factores dietéticos. En un metaanálisis no hubo asociación con ingesta de moderado ingesta de alcohol y riesgo de cáncer gástrico, sin embargo la asociación es positiva con grandes cantidades de alcohol, particularmente para cáncer gástrico no cardial. ¹

Existen síndromes hereditarios que predisponen y que están asociados al incremento de riesgo de cáncer gástrico. Alrededor de 5 a 10% tienen un componente familiar y 3 a 5% estarían asociados a síndromes hereditarios predisponentes. Los síndromes hereditarios predisponentes mas comunes serian:

Cáncer gástrico difuso hereditario, síndrome de Lynch, síndrome poliposis juvenil, síndrome de Peutz Jeghers, poliposis adenomatosa familiar, síndromes predisponentes de cáncer menos comunes. ¹

5.1.3 CUADRO CLINICO

Los síntomas y signos de presentación más comunes son pérdida de apetito, malestar abdominal, pérdida de peso, debilidad (debido a anemia), náuseas y vómitos, y melena. La duración de los síntomas es de menos de 3 meses en casi el 40% de los pacientes y más de 1 año en solo el 20%. ⁷

5.1.4 PATOLOGIA DEL CANCER GASTRICO Y VIAS DE PROPAGACIÓN

5.1.4.1 Patología: El cáncer gástrico en términos generalmente se refieren al adenocarcinoma, que representa el 90% y el 95% de todas las neoplasias gástricas. Otros tipos histológicos incluyen el linfoma, leiomioma, carcinoide, adenoacantoma, y carcinomas de células escamosas. El sistema de clasificación de Lauren incluye un tipo intestinal con un mejor pronóstico que predomina en las regiones con alta prevalencia de cáncer gástrico, así como un tipo histológico difuso, con un mal pronóstico, que se produce más comúnmente en los países con baja prevalencia de cáncer de estómago. ⁷

5.1.4.2 Vías de diseminación del tumor:

5.1.4.2.1 Extensión directa: El estómago está rodeado por una serie de órganos y estructuras que pueden estar involucrados por extensión directa una vez que una lesión se ha extendido más allá de la pared gástrica.⁷

5.1.4.2.2 Linfáticos: Canales linfáticos abundantes están presentes dentro de la submucosa y subserosos de la pared gástrica. Diseminación microscópica o subclínica mucho más allá de la lesión macroscópica visible (propagación intramural) se produce a través de estos canales linfáticos.⁷

5.1.4.2.3 La diseminación hematógena: Para tumores malignos confinados al estómago, el drenaje venoso es principalmente en el hígado a través del sistema portal. La exploración inicial, existe afectación hepática en hasta el 30% de los pacientes, predominantemente como resultado de metástasis hematógenas pero a veces debido a la extensión del tumor directa. Para las lesiones que se extienden proximalmente a afectar al esófago o posteriormente, el pulmón puede estar en riesgo de metástasis a distancia.⁷

5.1.4.2.4 Participación peritoneal: Debido a que el estómago es un órgano intraperitoneal, diseminación peritoneal es posible una vez que la lesión se extiende más allá de la pared gástrica a un (serosa) superficie libre peritoneal. Diseminación peritoneal puede ser inicialmente un proceso localizado limitado por órganos y ligamentos circundantes.⁷

5.1.5 METODOS DIAGNOSTICOS

Las radiografías de doble contraste pueden revelar pequeñas lesiones limitadas a las capas superficiales (internas) de la pared gástrica. La endoscopia es ahora la prueba de diagnóstico inicial preferida, ya que permite la visualización directa del tumor, las pruebas citológicas y la biopsia directa para la histología que producen el diagnóstico en el 90%. Los cánceres ulcerosos y las lesiones linitis plástica pueden ser más difíciles de diagnosticar por vía endoscópica. La ecografía endoscópica (EUS) tiene un alto grado de precisión para determinar la profundidad de la invasión tumoral. Pero es menos precisa para detectar metástasis ganglionares regionales.

La aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido para la prueba citológica permite la evaluación de ganglios linfáticos regionales y algunos sitios metastásicos distantes, mejorando aún más la capacidad de la USE para determinar la etapa del tumor y la resecabilidad.⁷

La tomografía computarizada abdominal es usada rutinariamente para la estadificación

pre operatoria. Con un rango de asertividad del 43% a 82% para la estadificación.⁷

5.1.6 ESTADIFICACION

La laparoscopia es más sensible y precisa en la estadificación de los pacientes con respecto a las metástasis intraabdominales que la ecografía o la tomografía computarizada. Actualmente, muchos cirujanos realizan laparoscopia rutinariamente en todos los pacientes con cáncer gástrico que se consideran candidatos para la resección quirúrgica, para evitar la laparotomía no terapéutica.⁷

5.1.7 TRATAMIENTO

5.1.7.1 CIRUGIA

La cirugía es el tratamiento primario para pacientes en estadio clínico temprano de cáncer gástrico. La completa resección con márgenes adecuados (4cm o más) es considerada la meta estándar dependiendo del tipo de resección (subtotal versus gastrectomía total) con disección extendida de ganglios linfáticos.¹

La escisión quirúrgica ha sido tradicionalmente el primer tratamiento para el carcinoma gástrico. Debido a que muchos pacientes tienen metástasis distantes ocultas en presentación y mejores resultados se han demostrado con preoperatorio quimioterapia, el tratamiento neoadyuvante es apropiado cuando la estadificación preoperatoria es consistente con $\geq T3$ tumores primarios y / o $\geq N1$ enfermedad. La creciente prevalencia de gástrico proximal cánceres, especialmente en el mundo desarrollado, ha resultado en más operaciones que abarca un componente torácico de la resección para obtener un margen proximal adecuado y eliminar los ganglios linfáticos intratorácicos en riesgo de metástasis.⁷

5.1.7.2 RADIOTERAPIA

La terapia con radiación ha sido utilizada en estudios randomizados en pruebas pre y post operatorios en pacientes con cáncer gástrico resecable. Los estudios de revisiones sistemáticas y un meta análisis mostro un beneficio de sobrevida a 5 años estadísticamente significativo el sumar radioterapia en pacientes con cáncer gástrico resecable. Sin embargo, los estudios necesitan confirmar estos resultados en el hemisferio occidental.¹

5.1.7.3 QUIMIOTERAPIA

5.1.7.3.1 Quimioterapia pre operatoria: El uso de la quimioterapia perioperatoria fue abordado recientemente en un ensayo de fase III denominado MAGIC. Un total de 503 pacientes con adenocarcinoma de estómago resecable (372 pacientes), fueron asignados aleatoriamente a cirugía solo o a la quimioterapia perioperatoria con tres ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-FU de infusión continua (FEC) antes de la cirugía y tres ciclos de FEC después de la cirugía. Con una mediana de seguimiento de 4 años, los pacientes asignados al azar para recibir quimioterapia perioperatoria mejoraron significativamente la SG en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente para recibir cirugía sola (SG a 5 años 36% vs. 23%).⁷

5.1.7.3.2 Quimioterapia post operatoria:

Ensayos iniciales para evaluar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en Estados Unidos fueron conducidos por la Administración de Veteranos en 1957 probando agentes individuales. Estudios posteriores realizados por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y la Administración de Veteranos no pudieron confirmar una ventaja de supervivencia para los pacientes tratados con la misma quimioterapia adyuvante. Los ensayos de fase III que probaron el uso de FAM o FAMTX en un contexto de adyuvante tampoco lograron demostrar una ventaja de supervivencia cuando se compararon con un brazo de control solo de cirugía.⁷

Muchos de los ensayos informados en América del Norte, Europa y Asia tenían poco poder estadístico para evaluar adecuadamente las posibles diferencias entre los brazos de control y de tratamiento con respecto a la sobrevida global. En consecuencia, es posible que se haya pasado por alto un resultado clínicamente significativo.⁷

5.1.7.3.3 Quimioterapia en enfermedad avanzada y/o metastásica: La tasa de supervivencia general a 5 años de los pacientes con cáncer gastro intestinal superior es inferior al 5%. El estándar es la quimioterapia. El perfil molecular de los tumores puede permitir enfoques más individualizados para la atención del paciente. Con este tipo de enfoque, es más probable que se produzcan avances mediante el uso de terapias dirigidas, como se demostró con trastuzumab.⁷

5.1.8 MEJOR SOPORTE DE VIDA

El objetivo para el soporte de vida es prevenir, reducir y aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores independientemente de la etapa de

la enfermedad. En pacientes con enfermedad avanzada o irrecusable, intervenciones paliativas sirven para mejorar los síntomas.¹

5.1.9 INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

La inflamación es parte relevante de la carcinogénesis, dado que contribuye al estrés oxidativo que causa daño celular conducente a alteraciones en el genoma, resultando en alteraciones de la expresión génica como en la acumulación de mutaciones.⁸

Parámetros medibles habitualmente en sangre y que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica, tales como PCR, hipoalbuminemia, citoquinas, niveles de leucocitos y sus subtipos, han sido asociados a pronóstico en varias neoplasias. Adicionalmente, marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria se han incorporado en las puntuaciones de pronóstico para varios tipos de cáncer⁹

La inflamación inducida por los cambios genéticos de la célula neoplásica o producida por el estroma tumoral puede ser parte importante de la evolución de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas.¹⁰

Chen y cols. Realizaron un metaanálisis para establecer el valor pronóstico de la relación RAN/RAL en cáncer de mama. Analizaron 8 estudios que incluían 4.293 pacientes. Sus resultados también confirman el valor de RAN/RAL como un factor pronóstico en cáncer de mama.¹¹

Los linfocitos tienen un rol clave en la inmuno vigilancia y en la inducción de la respuesta inmune adquirida, la cual puede restringir la proliferación celular neoplásica y el proceso de metástasis. La presencia de linfocitos infiltrantes de tumores ha sido descrita en variados tipos de neoplasias y relacionada a pronóstico.¹²

Se ha observado que un aumento en los niveles de neutrófilos podría inhibir la actividad citolítica de linfocitos T y de las células natural killer, así como suprimir la proliferación de los linfocitos T.¹³

La relación RAN/RAL, por tanto, podría ser un parámetro asociado al desbalance de la actividad antitumoral en el micro-ambiente tumoral.¹⁴

Virchow, en la mitad del siglo XIX, fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral, y planteó la hipótesis que la inflamación tiene un rol importante en el desarrollo de tumores malignos.¹⁵

Sin embargo, no fue hasta la presente década que se comenzó a entender el

microambiente inflamatorio tumoral, y la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el tejido tumoral. La relación entre un NLR elevado y malos resultados oncológicos no está completamente comprendida, sin embargo, se han postulado varios mecanismos posibles. Se cree que los neutrófilos son la fuente primaria de factor de crecimiento endotelial (VEGF), al cual se le ha atribuido un rol fundamental en la angiogénesis, proceso que aumenta la capacidad del tumor para diseminarse.¹⁶

La respuesta inmune hacia los tumores está determinada por la inmunidad celular, la cual es dependiente de la población linfocitaria. Una linfocitopenia relativa podría afectar el pronóstico. En la misma línea, algunos estudios han demostrado que los pacientes con menos infiltrados linfocitarios en los márgenes tumorales tienen peor pronóstico.¹⁷

Un mayor infiltrado linfocitario en el tumor está asociado a una mejor chance de supervivencia. Otros estudios han validado el hecho que un tumor tenga mayor infiltrado inflamatorio, principalmente compuesto por linfocitos, se correlaciona con mejor pronóstico.¹⁸

Los glóbulos blancos (GB) periféricos son uno de los biomarcadores inflamatorios más útiles en la práctica clínica y pueden ser cuantificados fácilmente a través de un hemograma. La relación neutrófilos/linfocitos (RAN/RAL) se ha utilizado como parámetro para determinar inflamación sistémica.^{19,20}

Peter Rous fue el primero en reconocer que el desarrollo del cáncer involucra alteraciones en el ADN («iniciación»), un daño irreversible y que puede persistir en el tejido normal de manera indefinida hasta que ocurra una segunda estimulación («promoción»), que resulta de la exposición de las células «iniciadas» a químicos irritantes, factores liberados en el sitio de heridas, resección parcial de un órgano, hormonas, irritación crónica e inflamación.²¹

Para entender la conexión entre la inflamación y el cáncer se pueden distinguir 2 procesos:

- Una vía extrínseca: dirigida por las condiciones inflamatorias o infecciosas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer.²²
- Una vía intrínseca: dirigida por alteraciones genéticas que son capaces de desarrollar inflamación y cáncer (activación de oncogenes por mutación, rearrreglos cromosómicos y la inactivación de genes supresores del tumor).²²

Estas 2 vías convergen, lo que resulta en la activación de factores de transcripción, principalmente factor nuclear-kappa B, transductor de señal y activador de la transcripción³ y el factor 1 inducido por hipoxia. En células tumorales, estos factores de transcripción coordinan la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo citosinas y quimiocinas, así como la producción de la ciclooxygenasa 2 (que, a su vez, resulta en la producción de prostaglandinas). Estos factores reclutan y activan diversos leucocitos, más notablemente las células del linaje mielomonocítico; las citosinas activan los mismos factores clave de transcripción en las células inflamatorias, las células del estroma y las células tumorales, lo que resulta en más producción de mediadores inflamatorios, generando así un microambiente inflamatorio óptimo para el desarrollo del cáncer.²²

En la actualidad, es ampliamente aceptado que las células inflamatorias, que están presentes en el microambiente tumoral, y la respuesta inmune tumoral, que es activada por la radiación ionizante, afectan significativamente el desarrollo del tumor. Esta respuesta inflamatoria generada por el tumor puede resultar en una propensión aumentada a la apoptosis, la angiogénesis y el daño del ADN mediante la regulación positiva de citocinas y mediadores inflamatorios.¹³

El INL se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, obtenido a través de un equipo automatizado. Estudios anteriores han demostrado que un INL elevado está asociado a un aumento en la concentración de varias citosinas proinflamatorias, que consecuentemente provocan un daño al ADN celular.²³

CAPITULO II MARCO

1. METODOLOGICO

Donde se mencionara la tipología de estudio, universo o población diana, criterios de inclusión y de exclusión, técnicas de recolección de datos, unidad de análisis, plan de análisis y recolección de datos y etapas de la investigación.

1.1. Tipo de Estudio:

Estudio analítico, observacional, y transversal

1.2. Poblaciones:

Población diana: Constituida por los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico avanzado.

Población de estudio: Constituida por los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico avanzado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud en el periodo Enero 2014 – Diciembre 2016 y que cumplan los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer gástrico. (adenocarcinoma gástrico)

Pacientes de ambos sexos, no límite de edad.

Pacientes con historias clínicas completas y se encuentren los estudios necesarios para precisar las variables en estudio así como la estadificación correcta.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con diagnóstico de anatomía patológica de cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico) que hayan sido transferidos hacia otros nosocomios por motivos diversos.

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico y/o metástasis.

Muestra: La muestra en este estudio será hallada de la siguiente manera:

i. Unidad de Análisis:

La unidad de Análisis son cada uno de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud en el periodo Enero 2014 – Diciembre 2016 y que cumplan los criterios de selección correspondientes.

ii. Unidad de Muestreo:

La unidad de Muestreo será cada una de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de anatomía patológica de cáncer gástrico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo EsSalud en el periodo Enero 2014 a Diciembre del 2106, que cumplan los criterios de selección correspondientes.

iii. Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizara la siguiente fórmula:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Dónde:

n₀: Tamaño inicial de muestra.

Z_α: Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

Pe: Prevalencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (Estadío tumoral avanzado): 0.94¹

qe = 1-pe

peqe: Variabilidad estimada

1.3. Procedimientos, Recolección Y Análisis De La Información:

El proyecto de investigación, se presentara a la Universidad Católica de Santa María, una vez aprobado, se solicita la autorización para la ejecución en la institución referida, se ingresara al estudio pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el periodo Enero 2014 – Diciembre 2016, que cumplan los criterios de inclusión.

El desarrollo será de la siguiente forma: todos los pacientes con cáncer gástrico demostrado histológicamente previo a la cirugía y que se corrobora con las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmatorio patológico postquirúrgico, quienes serían sometidos a cirugía, según el tipo, paliativa o curativa, ejecutada por el servicio de cirugía oncológica del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, entre Enero de 2014 a Diciembre 2016.

Se excluirán pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer gástrico que hayan sido transferidos hacia otros nosocomios y pacientes con diagnóstico de

Linfoma Gástrico y/o metástasis.

Se revisara las variables de estudio: valor del índice neutrófilo/linfocito del hemograma preoperatorio y resultado anatomopatológico del estadio tumoral; las cuales se recogerán en la hoja de recolección de datos. (Anexo 2); completando con el llenado de las hojas de recolección de datos hasta el tamaño muestral requerido.

Estos datos serán recolectados por el autor y/o investigador.

Registrada la información, las fichas se archivarán en orden y posteriormente se creara la base de datos en Excel 2015 y luego se trasladara la información al programa estadístico SPSS V.22, para su posterior análisis.

Para el análisis se emplearan:

- i. Estadística Descriptiva:** Obtiene datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas.
- ii. Estadística Analítica:** Mediante la prueba Chi Cuadrado, esto para variables cualitativas; existirá asociación y esta será significativa si la posibilidad de equivocarse resultaría en menor al 5% ($p < 0.05$).
- iii. Estadígrafo de estudio:** para determinar el grado de asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y el estadio tumoral avanzado, seria por medio del odss ratio con el intervalo de confianza al 95%.

Odss ratio: $a \times d / c \times b$

1.4. Hipótesis:

Hipótesis nula: El Índice neutrófilo/ linfocito elevado seria el factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo enero 2014 a diciembre del 2016.

Hipótesis alternativa: El Índice neutrófilo/linfocito elevado no es factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo enero 2014 a diciembre del 2016.

1.5. Variables:

Variable	Indicador	Sub indicador
Índice neutrófilo/linfocito	-Cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el de los linfocitos -Características séricas: hemograma	<2 >2 Numero de leucocitos Numero de neutrófilos Numero de linfocitos
Paciente con cáncer gástrico avanzado	Edad Sexo Características del tumor Extirpación quirúrgica	Años Mujer- hombre Estadio avanzado , EC IV Cirugía <ul style="list-style-type: none"> • Curativa <ul style="list-style-type: none"> Gastrectomía total Gastrectomía parcial • Paliativa

1.3. Análisis de antecedentes investigativos: Para conocer con mayor amplitud el fenómeno de estudio se realizó una revisión bibliográfica como fuente de información sobre el tema y así entender mejor el fenómeno en cuestión.

a. “Utilidad del índice neutrófilo linfocito como factor asociado a estadios avanzados en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, expuestos a gastrectomía terapéutica”. Yuan D, et al (China, 2014); estudio de sobrevida en el cual se incluyeron a 327 pacientes y tomando como punto de corte un índice neutrófilo linfocito superior e igual a 5, el cual fue observado en el 37.6% de los pacientes se relacionó esta condición con la presencia de estadios avanzados de cáncer gástrico, además un INL predijo independientemente pobre supervivencia libre de enfermedad (HR = 2.551, $p < 0.0001$) así como supervivencia global de este cáncer (HR = 2.743, $p < 0.0001$)²⁴.

- b. “Utilidad del índice neutrófilo linfocito como factor asociado a la presencia de estadios avanzados en pacientes con cáncer gástrico expuestos a gastrectomía” Zhang X, et al (China, 2014);** metanálisis en el cual se tomaron en cuenta a 10 estudios observacionales que incluyeron a 2952 pacientes encontrando que la supervivencia global y libre de enfermedad fue superior en los pacientes que presentaron índice neutrófilo linfocito menor a 3; siendo los odds ratios de 1.83 ([95% CI], 1.62-2.07) y 1.58 ([95% CI], 1.12-2.21), respectivamente, por otro lado se concluyó que la sobrevida estuvo directamente relacionada con el estadio avanzado de la enfermedad el mismo que se correlaciono directamente con el valor promedio del índice neutrófilo linfocito ²⁵.
- c. “Utilidad del índice neutrófilo linfocito como pronostico en pacientes con diagnóstico de cáncer de gástrico expuestos a gastrectomía” Graziosi L, et al (Italia, 2014);** llevo a cabo un estudio prospectivo en donde los sujetos fueron dicotomizados tomando como punto de referencia un valor de 2.3 del índice concluyendo que los pacientes con valores preoperatorios por encima de este corte se asociaron con peor pronóstico y sobrevida durante el seguimiento ($p < 0.05$). ²⁶
- d. “Índice Neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Victor Lazarte Echegaray”. Anna Benites, (Perú, Trujillo 2015);** Tesis llevada a cabo en la ciudad de Trujillo con un total de 88 casos. Donde el índice neutrófilo/ linfocito preoperatorio elevado no está asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y donde la comparación de las frecuencias de índice neutrófilo/ linfocito preoperatorio elevado entre estadio tumoral avanzado y no avanzado en pacientes con cáncer gástrico, no presentó una variación significativa. ²⁷
- e. “Factores pronósticos y sobrevida en pacientes menores de 18 años con tumores de la familia del sarcoma de Ewing: experiencia de 10 años” Vásquez Liliana, et al (Perú julio 2017);** fue un estudio donde evaluó la relación neutrófilo linfocito y la recuperación del mismo como factor pronostico en sarcomas pediátricos, donde el valor de mas de 2 en la relación neutrófilo linfocito fue un factor pronostico independiente para la sobrevida global en osteosarcoma, así como la recuperación de este valor impacto en la sobrevida global ($p < 0.05$). ²⁸

CAPITULO III: DISCUSION

Aunque ya se ha corroborado el impacto negativo de un índice neutrófilo linfocito elevado, estos estudios difieren en los puntos de corte para establecer un índice neutrófilo linfocito normal. Mientras algunos estudios categorizan a los pacientes con intervalos de índice neutrófilo linfocito (tertiles, cuartiles, quintiles), otros utilizan puntos de corte definitivos ($INL > 2.5$, $INL > 2.7$, $INL > 3$, $INL > 4$). Pero es de destacar que diversos estudios notan este impacto negativo en las diferentes neoplasias, y este al ser mucho mas accesible en términos económicos y de fácil interpretación lo que nos demuestra su real utilidad.

El importante mencionar que su utilidad también será verificada para este tipo de neoplasia.



CAPITULO IV

BIBLIOGRAFIA:

Bibliografía básica

1. Jaffer A. Ajani, Thomas A. D'Amico, Maria Baggstrom, Joseph Chao, Prajnan Das et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer version 3.2017. Washington, PA 19034 pp63-123.

Hemerografía

2. Paul E Goss, Brittany L Lee, Tanja Badovinac-Crnjevic, Kathrin Strasser-Weipl, Yanin Chavarri-Guerra, Jessica St Louis et al. La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe The Lancet Oncology Comisión. Lancet Oncol 2013, (citado julio 2017); 14: 1-52. Disponible en : <http://www.icalma.org.ar/wp-content/uploads/2013/08/latinamericacancer-Lancet-Oncology-2013.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. El cáncer en la región de las Américas 2012 .OPS Washington, DC; 2014 (citado mayo 2017).1: 1-168. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16805&Itemid
4. Icaza G, Núñez L, Torres F, Díaz N, Varela D. Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estómago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. Rev. Medica Chile 2011, (citado junio 2017) 135:1397-1405. Disponible en : [ftp://colbun.ortalca.cl/profesores/gicaza/InformeFinalSA05I20030/Paper enviado a Revista Médica de Chile.pdf](ftp://colbun.ortalca.cl/profesores/gicaza/InformeFinalSA05I20030/Paper%20enviado%20a%20Revista%20Médica%20de%20Chile.pdf)
5. Willy César Ramos Muñoz y Diego Rolando Venegas Ojeda. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Cáp. II Vigilancia Epidemiológica De Cáncer En El Perú. Noviembre 2014, (citado julio 2017) p. 35- 55
6. Poquioma E. Tendencias en las incidencias de cáncer en Lima Metropolitana 1968-1991. Acta Cancerol. 2010; 25(4):147-66.
7. John E. Niederhuber. Abeloff's Clinical Oncology, fifth edition 2014.Philadelphia. Ed. Elsevier. Chapter 75 Cancer of the Stomach and gastroesophageal junction. Pp 1240-1270.
8. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. Yonago Acta Med 2014 (citado en mayo 2017);

- 57 (2): 65-72. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198572/>
9. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil- to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst* 2014 (citado en junio 2017).106(6) p. dju124. Disponible en:
<https://academic.oup.com/jnci/article/106/6/dju124/951713>
 10. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2015(citado en mayo 2017); 30 (7): 1073-81. Disponible en:
<https://academic.oup.com/carcin/article/30/7/1073/2477107>
 11. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015 (Citado en mayo 2017); 5: 502-7. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-014-0305-0>
 12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015 (citado en junio 2017); 26 (2): 259-271. Disponible en:
<https://academic.oup.com/annonc/article/26/2/259/2800585>
 13. T. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers J-W, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest* 2012 (citado en agosto 2017); 122 (1): 327-336. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248287/>
 14. Ximena Mimica, Francisco Acevedo, David Oddo, Carolina Ibáñez et al. Evaluación del valor pronóstico de la relación neutrófilo/linfocito en cáncer de mama de subtipos agresivos. *Rev Med Chile* 2016 (citado en mayo 2017); 144: 691-696. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n6/art01.pdf>
 15. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001(citado en mayo 2017); 357: 539-45. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600040460>
 16. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Sluiter WJ, Dam WA, Meijer C, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*

- 2003 (citado en mayo 2017); 6: 283-7. Disponible en :
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/hum.2006.17.683>
17. Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izuishi K et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003 (citado en mayo 2017); 82 (1): 28-33. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.10188/full>
18. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005 (citado en mayo 2015); 92 (4): 651-4. Disponible en : <https://www.nature.com/articles/6602419>
19. Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophil slink inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*.2013 (citado en mayo 2017);54(5):948-955.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781000975X>
20. Mallapa S, Sinha A, Gupta S. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio > 5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2013(citado en mayo 2017); 15:323-328. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.12008/full>
21. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 (citado en Julio 2017); 23(7), 1-9. Disponible en:
<http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2014/06/18/1055-9965.EPI-14-0146#>
22. Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Togashi Y, Shirato H, Kitamura H and Nishimura T: Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor- specific CTL: Its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* 2013(citado mayo 2017); 70 (7): 2697–2706. Disponible en:
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/7/2697.short>
23. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga AM, Molina ME, et al. An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer. *Rev Med Chile* 2014; 141 (5): 602-608. Disponible en:
<http://europepmc.org/abstract/med/24089275>

24. Xu A, Huang L, Zhu L. Significance of peripheral neutrophil- lymphocyte ratio among gastric cancer patients and construction of a treatment-predictive model:a study based on 1131 cases. *Am J Cancer Res.* 2014 (citado en junio 2017) 1;4(2):189-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960456/>
25. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg.* 2014(citado en junio 2017); 5(3): 23-28. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961014003699>
26. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2014 (citado en Julio 2017); 13 (11): 759-71. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc3611>
27. Anna Benites, Índice Neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Victor Lazarte Echegaray. Universidad Privada Antenor Orrego. Tesis de medicina. Perú 2015(Citado en julio 2017); Disponible en: [http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/1314/1/BENITES_ANNA_NEUTR%
TR%
FILO_LINFOCITO_PREOPERATORIO.pdf](http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/1314/1/BENITES_ANNA_NEUTR%c3%93FILO_LINFOCITO_PREOPERATORIO.pdf)
28. Liliana Vásquez; Esmeralda León; et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte Recovery: Independent Prognostic Factors for Survival in Pediatric Sarcomas. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2017(citado octubre 2017); 39(7):538-546. Disponible en: https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2017/10000/Pretreatment_Neutrophil_to_Lymphocyte_Ratio_and.10.aspx

CAPITULO V: ANEXOS

ANEXO 1

7MA EDICIÓN 2010. CLASIFICACIÓN TNM Gástrico. ¹

Esta clasificación se aplica sólo al carcinoma. Debe existir confirmación histológica mediante AP.

T Tumor primario:

- Tx** Tumor primario no puede ser evaluado.
- T0** No evidencia de tumor primario.
- Tis** Carcinoma in situ. (Sin invasión de la lámina propia).
- T1** Tumor que invade lámina propia, muscular mucosae o submucosa.
- T1a** Tumor que invade lámina propia o muscular mucosae.
- T1b** Tumor que invade submucosa.
- T2** Tumor que invade muscular propia.
- T3** Tumor que penetra el tejido conectivo de subserosa, sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes.
- T4** Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes.
- T4a** Tumor que invade serosa (peritoneo visceral).
- T4b** Tumor que invade estructuras adyacentes tales como bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

N Ganglios regionales:

- Nx** Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados.
- N0** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1** Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales.
- N2** Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3a** Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.
- N3b** Metástasis de más de 16 ganglios linfáticos regionales.

M Metástasis a distancia:

Mx Metástasis a distancia que no puede ser evaluada.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

AGRUPAMIENTO POR ESTADÍOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0

Estadio IIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Any T	Any N	M1

Lavado citológico peritoneal positivo es considerado M1



ANEXO N° 02

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Ficha N°

1. DATOS DEL PACIENTE:

1.1 Historia clínica :

1.2 Edad :

1.3 Sexo : Masculino ()

Femenino ()

2. VARIABLES :

2.1 Tipo de Cirugía : Curativa () Gastrectomía total ()
Gastrectomía subtotal ()
Paliativa ()

2.2 Estadio Clínico :Según TNM

EC IA ()

EC IB ()

EC IIA ()

EC IIB ()

EC III A ()

EC III B ()

EC III C ()

EC IV ()

3. VARIABLE NEUTROFILO/LINFOCITO

3.1 Fecha:

3.2 Hemograma :

	Valor absoluto	Valor porcentual
Leucocitos		
Neutrófilos		
Linfocitos		

3.3 Índice Neutrófilo /linfocito:

$$(_) < 2 \quad (_) \geq 2$$