

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA**

**Factor pronóstico de la Expresión RacGAP1 en la sobrevida actuarial a 5
años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Sánchez Milián, Willy Edinson

Asesor:

Yan Quiroz, Edgar Fermín

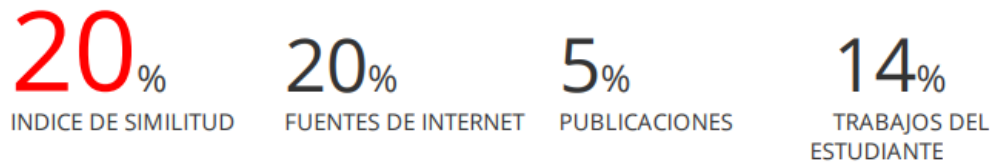
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

TRUJILLO - PERU

2023

Factor pronóstico de la Expresión RacGAP1 en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	17%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	sisbib.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, **EDGAR FERMÍN YAN QUIRÓZ**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "**Factor pronóstico de la Expresión RacGAP1 en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado**", autor **WILLY EDINSON SÁNCHEZ MILIÁN**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de **20%**. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el **03** de **Julio** del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "**Factor pronóstico de la Expresión RacGAP1 en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado**", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, **11** de **julio** del 2023


Edgar Fermín Yan Quiroz
CIRUJANO ONCÓLOGO
CMP. 41041 RNE. 30405

YAN QUIROZ EDGAR FERMÍN
ASESOR

DNI: 18138813

COD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>



SÁNCHEZ MILIÁN WILLY EDINSON
AUTOR

DNI: 43851915

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Factor pronóstico de la expresión ragap1 en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado.

2. LINEA DE INVESTIGACIÓN

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Willy Edinson Sánchez Milián

5.2. Asesor: Edgar Fermín Yan Quiroz

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:

Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta"

7. DURACIÓN

7.1. Fecha de inicio: 1 de setiembre del 2022

7.2. Fecha de término: 30 de julio del 2023.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Introducción: El carcinoma gástrico es la segunda causa de muerte más común por cáncer en el mundo (1) (2). Su diagnóstico se retrasa por la falta de síntomas específicos tempranos, El pronóstico sigue siendo pobre (3). La identificación de marcadores predictivos de la progresión del cáncer y el pronóstico sería ayudar en la evaluación el resultado clínico y la potencial estratificación de tratamiento. La proteína activadora RacGAP1, pertenece a la familia de proteínas de activación de GTPasa, ésta interactúa con las proteínas G pequeñas unido a GTP de la familia Rho y estimula la hidrólisis de GTP (4) (5). La RacGAP1 regula la actividad de Cdc42 y Rac1, conocida como Rho GTPasas y es esencial para la inducción de la citocinesis y conduce a la proliferación celular (6) (7). Está implicada en la transformación celular, la motilidad, migración y metástasis (8) (9) (10) (11). Su alta expresión RacGAP1 está reflejada en un aumento de la agresividad del tumor en pacientes con carcinoma gástrico, además tienen una supervivencia global significativa más baja que aquellos que no lo presentan.

Objetivos: Determinar si la Expresión de la proteína RacGAP1 es un factor de mal pronóstico en la supervivencia actuarial a 5 años en pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo en el periodo de setiembre del 2022 a julio del 2023

Hipótesis:

La expresión de la proteína RacGap1 si es un factor de mal pronóstico en la supervivencia actuarial a 5 años en pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo en el periodo de setiembre del 2022 a julio del 2023

Materiales y métodos: Estudio de cohortes, incluye a Pacientes de sexo femenino y masculino de 18 años a más, con diagnóstico histopatológico de carcinoma gástrico en etapa avanzada en quienes se practicó linfadenectomía extendida D2 con expresión positiva o negativa para la proteína RacGap1 y estén incluidos dentro de los criterios de selección (censo muestral) en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", Trujillo Perú en el periodo setiembre del 2022 a julio del 2023.

Palabras clave: carcinoma gástrico avanzado, expresión de RacGAP1, sobrevida global.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el norte del Perú, en la región La Libertad el Hospital Alta complejidad Virgen de la Puerta, el único centro de referencial de pacientes oncológicos asegurados de EsSalud. Siendo el carcinoma gástrico la segunda neoplasia que causa muerte en todo el mundo a pesar de una disminución en su incidencia (1) (2). Su diagnóstico se retrasa por falta de síntomas tempranos y su pronóstico aun es pobre debido a la falta de marcadores predictivos de progresión y pronóstico (2). La proteína activadora de GTPasa 1 de Rac (RacGAP1) pertenece a la familia de proteínas de activación de GTPasa, es esencial para la inducción de citocinesis y conduce a la proliferación celular, Además está involucrado en la transformación celular, la motilidad, la migración y la metástasis (3) (4). La importancia clínica de RacGAP1 se ha reportado en varias neoplasias malignas como meningioma, cáncer de mama y carcinoma hepatocelular (5). Los estudios previos sugirieron que la alta expresión de RacGAP1 reflejaba una mayor agresividad del tumor mal pronóstico e impacto clínico negativo (6) (7). En el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta, no se ha realizado ningún análisis para estudiar los diferentes aspectos de la expresión y el comportamiento de este gen RacGAP1, siendo un gen altamente expresado en varios tipos de tumores relacionado con un mal pronóstico en varios tipos de cánceres humano (15) incluyendo el carcinoma gástrico avanzado que es lo que se pretende demostrar.

Problema

¿Es la Expresión de la proteína RacGAP1 un factor de mal pronóstico en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo en el periodo de setiembre del 2022 a julio del 2023?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Estudios previos sugirieron que la alta expresión RacGAP1 reflejada en un aumento de la agresividad del tumor. Se cita a Ke et al (12) donde informan que los altos niveles de ARNm RACGAP1 se asociaron significativamente con la recidiva tumoral y mal pronóstico en meningioma. Llegaron a la conclusión de que RacGAP1 podría contribuir a los siguientes mecanismos de recurrencia tumoral. En primer lugar, RACGAP1 podría regular la activación de Rac y Cdc42 para activar la reorganización del citoesqueleto y, en consecuencia, influye en la morfología celular, migración celular, la quimiotaxis, y el establecimiento de la polaridad celular que podría conducir a la recurrencia del tumor. En segundo lugar, RacGAP1 podría contribuir a la recurrencia del cáncer y la metástasis a través del complejo represivo Polycomb 1 mediante la modulación del citoesqueleto y la transcripción vías para incrementar la motilidad celular.

Saigusa et al (15) realizaron un estudio en el Hospital Universitario de Mie – Japón, evaluaron a 232 pacientes con carcinoma gástrico operados, sin tratamientos neoadyuvantes, entre los años 2001 al 2011. Del total de pacientes, 81 presentaron expresión del Racgap1. Dichos autores encontraron correlaciones significativas de la expresión de las proteínas Racgap1 en carcinoma gástrico avanzado relacionadas con edad ≥ 68 años ($p < 0.0001$), tamaño tumoral > 5 cm ($p < 0.0001$), profundidad de invasión T3/T4 ($p < 0.0001$), compromiso ganglionar ($p < 0.0001$), infiltración linfática ($p < 0.0001$), compromiso vascular ($p < 0.0001$) y estadio avanzado III – IV ($p < 0.0001$). Además, aunque fue un punto final secundario, observan que los pacientes con Racgap1 muestran una sobrevida global significativa más baja que aquellos que no lo presentan, aunque no precisan cifras ($p < 0.0001$). Este es el único estudio que evalúa la significancia pronóstica de esta proteína en esta neoplasia gástrica maligna. Este resultado indica que es altamente efectiva porque $P=0.0001$

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El pronóstico del carcinoma gástrico resecable se encuentra supeditado a los hallazgos intraoperatorios y principalmente a los hallazgos anatomopatológicos, lo que determina finalmente el estadio clínico TNM, siendo sus componentes importantes la profundidad de invasión tumoral (T) y el compromiso ganglionar regional (N). Esto determina una estratificación de los pacientes para así reconocer que subgrupo poblacional podría beneficiarse de terapia adyuvante, consistente en quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, a pesar de instaurar el tratamiento, el pronóstico es sombrío en la mayoría de los casos, lo cual nos plantea la interrogante si estamos considerando todas las variables pronósticas de esta neoplasia. De ahí que es necesario identificar con prontitud que otras variables o marcadores están influenciando clínicamente y anatomopatológicamente a este grupo de pacientes, para así reconocerlos en primera instancia y estratificarlos correctamente y garantizar, a la larga, un pronóstico más certero y a futuro ver si son tributarios de un tratamiento más específico por su condición.

Demostrar la expresión de la proteína RacGAP1 es un factor de mal pronóstico en pacientes con carcinoma gástrico avanzado tendrá un impacto positivo en toda la población asegurada que se atiende en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo, permitirá caracterizar mejor a los pacientes para tomar una adecuada decisión terapéutica.

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

Determinar si la Expresión de la proteína RacGAP1 es un factor pronóstico en la supervivencia actuarial a 5 años en pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo en el periodo de setiembre del 2022 a julio del 2023

Objetivos específicos:

1. Determinar la proporción de pacientes que expresan RacGAP1 en el carcinoma gástrico avanzado a nivel del tumor primario

2. caracterizar clínica y anatomopatológicamente a los pacientes con carcinoma gástrico avanzado que expresan RacGAP1
3. Estimar y comparar la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con carcinoma gástrico avanzado que expresan y no expresan RacGAP1.

6. MARCO TEORICO

El carcinoma gástrico la segunda neoplasia que causa muerte en todo el mundo a pesar de una disminución en su incidencia (1) (2). El diagnóstico de carcinoma gástrico se retrasa por la falta de síntomas específicos tempranos y, en consecuencia, la invasión tumoral en la muscularis propia y más allá de esta, los denominados carcinomas gástricos avanzados, se encuentra en muchos pacientes en el momento del diagnóstico inicial. El pronóstico del carcinoma gástrico avanzado sigue siendo pobre (3). La identificación de marcadores predictivos de la progresión del cáncer y el pronóstico sería ayudar en la evaluación el resultado clínico y la potencial estratificación de tratamiento para pacientes con cáncer gástrico.

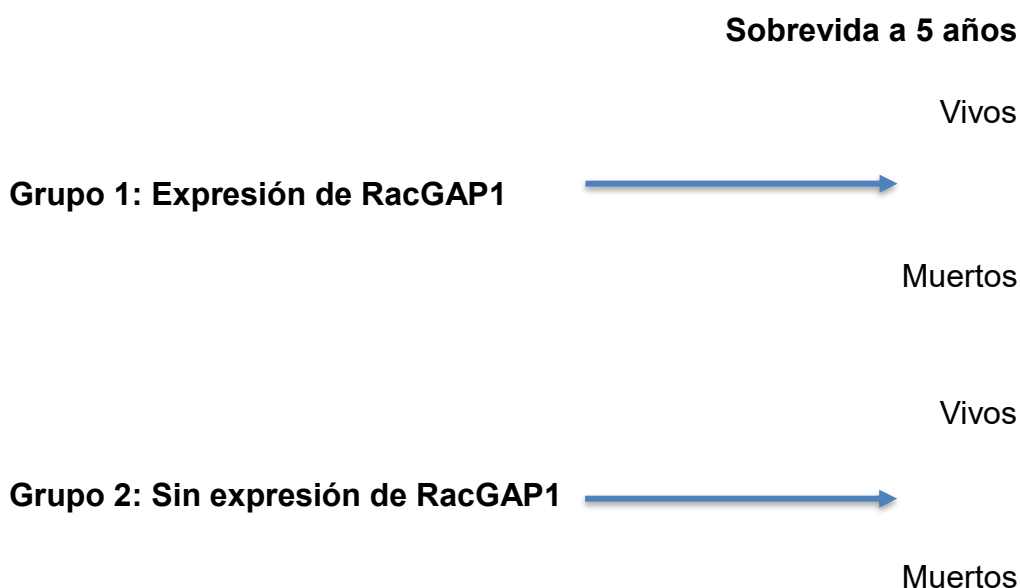
La proteína activadora GTPasaRac1 (RacGAP1), pertenece a la familia de proteínas de activación de GTPasa. La RacGAP1 interactúa con las proteínas G pequeñas unido a GTP de la familia Rho y estimula la hidrólisis de GTP (4) (5). La RacGAP1 regula la actividad de Cdc42 y Rac1, conocida como Rho GTPasas. La RacGAP1 es esencial para la inducción de la citocinesis y conduce a la proliferación celular (6) (7). La RacGAP1 está implicada en la transformación celular, la motilidad, migración y metástasis (8) (9) (10) (11). La importancia clínica de RacGAP1 se ha informado en varios tumores malignos tales como meningioma, cáncer de mama, y carcinoma hepatocelular (12) (13) (14)

7. HIPÓTESIS

La expresión de la proteína RacGap1 es un factor de mal pronóstico en la sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" de Trujillo en el periodo de setiembre del 2022 a julio del 2023.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño de Estudio: Estudio de cohortes



- b. **Población de estudio, muestra y muestreo:** Todos los pacientes en quienes se realizó linfadenectomía extendida D2 por carcinoma gástrico avanzado en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", Trujillo Perú en el periodo setiembre del 2022 a julio del 2023 y que estén incluidos en los criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de sexo femenino y masculino de 18 años a más, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico en etapa avanzada en quienes se realizó linfadenectomía extendida D2.
- Pacientes que cuenten con material histológico en el Departamento de Patología del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", Trujillo Perú en el periodo setiembre del 2022 a julio del 2023 (bloques de parafina y láminas del tumor primario y de la metástasis)

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de cáncer gástrico precoz y/o estudio histopatológico distinto al Adenocarcinoma (p.e. linfoma, GIST, etc.)

Muestra: Se contará con toda la población que cumplan los criterios de selección durante el periodo de estudio (censo muestral).

Unidad de Análisis: Paciente con diagnóstico histopatológico de carcinoma gástrico.

c. Definición operacional de variables

Cuadro de Operacionalización de Variables

Variab les	Dimensiones	Indicador	Índice	Tipo de Variable	Escala de Medición
Expresión de RacGAP1		Expresión positiva a la Inmunohistoquímica	Positivo Negativo	Categórica	Nominal
Sobrevida actuarial		Paciente se encuentra vivo durante el seguimiento realizado post tratamiento.	Vivo Fallecido	Categórica	Nominal

d. Procedimientos y técnicas

El sistema de estadificación para la neoplasia gástrica epitelial primaria se basará en lo dictado por la AJCC en el 2018 (16) y por tipos histológicos de acuerdo a la clasificación de Laurén y Jarvi (17) (18). Un personal de Patología del Servicio supervisará y cotejará el material a estudiar conjuntamente con el Laboratorio de Investigación Multidisciplinario (LABINM) de la UPAO donde se llevará a cabo el proyecto.

Inmunohistoquímica

Las muestras de tejido gástrico incluidas en parafina fijadas con formalina se obtendrán de pacientes con carcinoma gástrico avanzado a quienes se realizó gastrectomía durante el periodo setiembre del 2022 a julio del 2023

Los especímenes de los bloques de parafina serán procesados para el diagnóstico histológico y secciones secuenciales adicionales serán retenidas para inmunohistoquímica en el LABINM

Evaluación inmunohistoquímica

Las muestras seccionadas serán observadas con un microscopio de luz. Se definirá la presencia de la expresión RacGAP1 en los núcleos de las células del carcinoma gástrico como expresión positiva.

En primer lugar, se calcularán las puntuaciones de inmunohistoquímica(IHC) modificado (15), multiplicando el porcentaje de células positivas epiteliales (0-100%) mediante la intensidad de la tinción, que se puntuará como sigue:

- 0, negativo;
- 1, débil;
- 2, fuerte.

Las puntuaciones de IHC por tres campos con una ampliación de 100x se calcularán, y se registrará el valor medio de cada puntuación de IHC.

En segundo lugar, se evaluará la expresión RacGAP1 en el frente invasivo. El frente invasivo es un área donde las células tumorales migran hacia las células estromales, y donde las células desdiferenciadas tienen características similares a las células madre (19).

Cada muestra será analizada por dos investigadores que no tendrán ninguna información clínica en cuanto al origen de las muestras

Aprobado el proyecto se solicitará autorización en del hospital para usar información de historia clínica,

e. Plan de análisis de datos

Se registrarán los datos de las variables de interés para el estudio en la hoja de recolección elaborada por el autor (Anexo 01) y que permitirá elaborar un banco de datos en el programa EXCEL de donde se migrará al programa SPSS V. 26 para el procesamiento según corresponda.

Estadística descriptiva

Obtenidos los resultados, estos serán mostrados en tablas bivariantes, incluyendo el número de casos en cifras porcentuales y absolutas. Se obtendrá medidas de posición y dispersión a las variables cuantitativas.

Estadística Inferencial

Se emplearán el test Chi cuadrado y el Test exacto de Fisher para realizar la comparación de las variables categóricas. En la comparación de 2 medias aritméticas se utilizará la prueba "t" de Student. El tanto por ciento en la sobrevivencia actuarial a 5 años será valorado por la prueba de Kaplan Meier. Para comparar 2 curvas de sobrevivencia se usará el test de log-rank. Se considerará un valor $p < 0.05$ para aceptar la hipótesis alterna. Se utilizará el paquete estadístico SPSS V 26.0.

f. Aspectos éticos

Se guardará total y absoluta reserva de la información obtenida de los usuarios y se empleará exclusivamente como fines académicos. Se obtendrá la aprobación del Comité Permanente de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N°	ETAPAS	2022					2023						
		S	O	N	D	M	E	F	M	A	M	J	J
1	Elaboración del proyecto.	X											
2	Presentación del proyecto.	X											
3	Revisión bibliográfica.		X	X									

4	Reajuste y validación de instrumentos.				X	X							
5	Trabajo de campo y captación de Información.						X						
6	Procesamiento de datos.							X	X				
7	Análisis e interpretación de datos.									X			
8	Elaboración del informe.										X		
9	Presentación del informe.											X	
10	Sustentación												X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Insumos para la Investigación

Partida	Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
	Papel Bulky	1000	1	20.00	Recursos propios
	Papel Bond A4	1000	2	80.00	Recursos propios
1.4.4.002	Lápices	01	20	50.00	Recursos propios
	USB	01	2	100.00	Recursos propios

	Tinta compatible para impresora HP1210	01	2	140.00	Recursos propios
SUBTOTAL				S/. 390.00	

Servicios:

Partida	Servicios	Unidad	Cantidad	Costo S/.	Financiado
1.5.6.023	Asesoría estadística	Horas	30	1000.00	Recursos propios
1.5.3.003	Transporte y viáticos	Día	90	1000.00	Recursos propios
1.5.6.030	Internet	Horas	100	100.00	Recursos propios
1.5.6.014	Encuadernación	Ejemplar	6	200.000	Recursos propios
1.5.6.004	Fotocopiado	paginas	200	20.00	Recursos propios
1.5.6.023	Procesamiento Automático de datos	Horas	6	100.00	Recursos propios
SUB TOTAL				S/. 2420.00	

SUB TOTAL INSUMOS	S/. 390.00
SUB TOTAL SERVICIOS	S/. 2420.00
COSTO TOAL INVESTIGACION	S/. 2810.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127: p. 2893–917.
2. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1): p. 7 - 30.
3. Gómez MA, Riveros Vega JH, Ruiz O, Concha A, Betancur DMA, Torres M. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano – 2015. *Rev Col Gastroenterol*. 2015; 30 (Supl 1): p. 34 - 42.
4. Toure A, Dorseuil O, Morin L, Timmons P, Jegou B, Reibel L, et al. MgcRacGAP, a new human GTPase-activating protein for Rac and Cdc42 similar to *Drosophila rotund* RacGAP gene product, is expressed in male germ cells. *J Biol Chem*. 1998; 273: p. 6019–23.
5. Jantsch-Plunger V, Gonczy P, Romano A, Schnabel H, Hamill D, Schnabel R, et al. CYK-4: a Rho family gtpase activating protein (GAP) required for central spindle formation and cytokinesis. *J Cell Biol*. 2000; 149: p. 1391 – 404.
6. Hirose K, Kawashima T, Iwamoto I, Nosaka T, Kitamura T. MgcRacGAP is involved in cytokinesis through associating with mitotic spindle and midbody. *J Biol Chem*. 2001; 276: p. 5821–8.
7. Zhao WM, Fang G. MgcRacGAP controls the assembly of the contractile ring and the initiation of cytokinesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: p. 13158–63.
8. Sahai E. Mechanisms of cancer cell invasion. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15: p. 87–96.
9. Sanz-Moreno V, Gadea G, Ahn J, Paterson H, Marra P, Pinner S, et al. Rac activation and inactivation control plasticity of tumor cell movement. *Cell*. 2008; 135: p. 510–23.
10. Vega FM, Ridley AJ. Rho GTPases in cancer cell biolog. *FEBS Lett*. 2008; 582: p. 2093 – 101.
11. Mazaki D, Kurisu S, Takenawa T. Involvement of Rac and Rho signaling in cancer cell motility in 3D substrates. *Oncogene*. 2009; 28: p. 1570 – 83.

12. Ke HL, Ke RH, Li ST, Li B, Lu HT, Wang XQ. Expression of RACGAP1 in high grade meningiomas: a potential role in cancer progression. *J Neurooncol.* 2013; 113: p. 327 – 32.
13. Kotoula V, Kalogeras KT, Kouvatses G, Televantou D, Kronenwett R, Wirtz RM, et al. Sample parameters affecting the clinical relevance of RNA biomarkers in translational breast cancer research. *Virchows Arch.* 2013; 462: p. 141 – 54.
14. Wang SM, Ooi LL, Hui KM. Upregulation of RacGTPase activating protein 1 is significantly associated with the early recurrence of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: p. 6040–51.
15. Saigusa S, Tanaka K, Mohri Y, Ohi M, Shimura T, Kitajima T. Clinical significance of RacGAP1 expression at the invasive front of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015; 18: p. 84–92.
16. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. Stomach. In Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition.* Chicago: Springer; 2017. p. 203 - 220.
17. Lauren P. The two histology main types of gastric carcinoma: Diffuse and so - called intestinal type carcinoma: An attempt at histo - clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: p. 31 - 49.
18. Jarvi O, Lauren P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol Microbiol Scan.* 1951; 29: p. 26-44.
19. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells—an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5: p. 744 – 9.

12. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. N° de Historia Clínica:
2. Nombre y Apellidos:
3. Edad: Raza: Ocupación:
4. Lugar de nacimiento:
5. Procedencia:
6. Teléfono:.....Persona responsable:
7. Examen físico:
 - Talla:..... Peso:.....IMC:
 - Estado nutricional: Bueno Regular Malo
 - Linfáticos:
 - Abdomen:
 - Masa palpable SI NO
 - Localización:
 - Superficie: lisa pétreo nodular
 - Tamaño:
 - Metástasis a distancia:
8. Exámenes auxiliares:
 - Hematológicos:
 - Hemoglobina: Hematocrito:
 - Hemograma:
 - Bioquímicos:
 - Glucosa: Urea: Creatinina:
 - Marcadores tumorales:
 - CEA Pre-operatorio:
 - Endoscopia: SI NO
 - Diagnóstico:
 - Biopsia: SI NO
 - Diagnóstico anatomopatológico: Intestinal () Difuso ()

- Ecografía: SI NO
Diagnóstico:
- TOMOGRAFÍAS: SI NO
Diagnóstico:
- Otros:

9. Cirugía:

Tipo:

Se realizó linfadenectomía D1 () linfadenectomía D2 ()

Hallazgos:

.....

.....

Fecha: Cirujano:

10. Transfusión sanguínea SI () NO ()

Si fue si

- Preoperatoria () Intraoperatoria () Postoperatoria ()
- ¿Cuánto?

11. Estadiaje:

• Tumor primario: T1 T2 T3 T4a T4b

• Estado ganglionar: N0 N1 N2a N2b

Ganglios resecaados:

Razón ganglionar metastásica:

• Metástasis a distancia: M0 M1

• Estadío Clínico: I II III IV

12. Complicaciones:

Fuga anastomótica Si () No () Fecha postoperatoria:.....

Hemorragia postoperatoria Si () No () Fecha postoperatoria:.....

Otro:

13. Tratamiento adyuvante

Quimioterapia/Radioterapia: SI NO

Protocolo usado:

.....

Sobrevida.....meses.....

Fecha de última consulta

Fecha de muerte