



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLOGICA

**“HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE
POBRE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER GÁSTRICO DEL HOSPITAL CAYETANO
HEREDIA EN EL PERIODO 2018- 2023 ”**

Nombre del Autor: Andrea Cecilia Meza Hoces

Nombre del Asesor: Hermes Tejada Benavides

LIMA – PERÚ

2019

1. TÍTULO :

HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE POBRE RESPUESTA A
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO DEL HOSPITAL
CAYETANO HEREDIA EN EL PERIODO 2018- 2023

Programa académico

Facultad: Medicina

Carrera: Medicina Oncológica

Finalidad del proyecto de investigación:

Título en la especialidad de Medicina Oncológica

2. RESUMEN:

El Cáncer Gástrico es la cuarta neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte a nivel mundial. En nuestro país ocupa el segundo lugar, esto se debe a la presencia de factores tanto ambientales como genéticos.

Hasta un 60 % de casos son diagnosticados en estadios avanzados, al no presentarse sintomatología florida en la enfermedad temprana. Un porcentaje importante de pacientes con enfermedad avanzada, cerca al 80%, cursan con hipoalbuminemia, la importancia radica en la relación de la desnutrición y la aparición de mayores efectos adversos por la quimioterapia.

Objetivo: Determinar si la hipoalbuminemia constituye un factor pronóstico de no respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado

Material y método: Estudio prospectivo, analítico y descriptivo. La población son los pacientes con diagnóstico reciente de Cáncer gástrico avanzado realizado en el Hospital Cayetano Heredia, con confirmación anatomopatológica, se dosará el nivel sérico de albumina al inicio del tratamiento con quimioterapia, y se realizará la evaluación inicial de respuesta, clínica al mes y tomográfica a los 3 meses de tratamiento.

Palabras clave: Cáncer gástrico, hipoalbuminemia

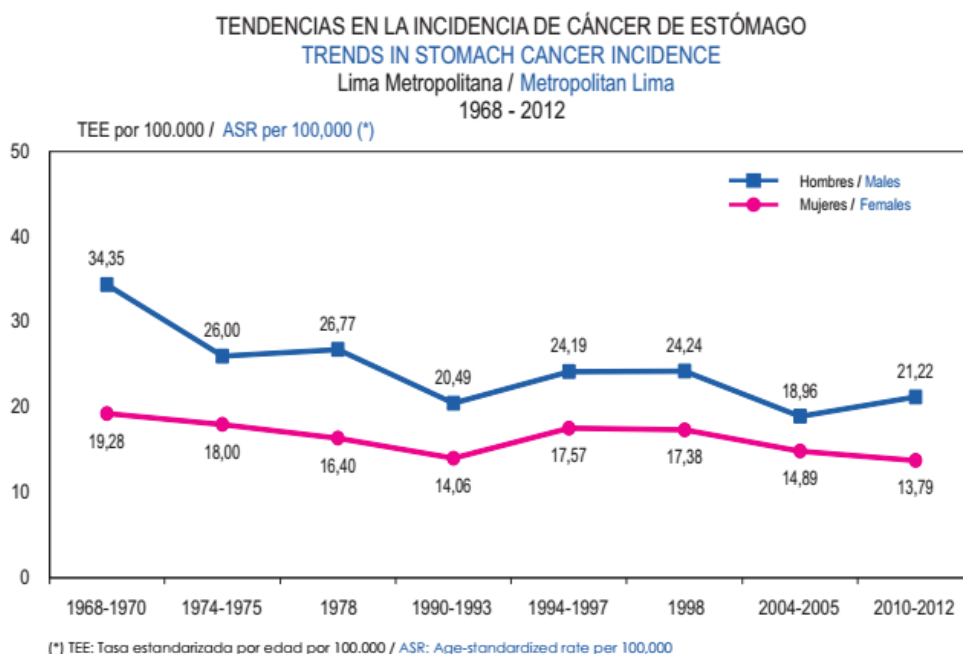
3. INTRODUCCION

Las neoplasias malignas constituyen un problema de salud pública en todo el mundo y nuestra región no es ajena a ello. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que por 2020, a nivel mundial, más de 15 millones de personas experimentarán cáncer y 10 millones morirán cada año.(1)

El carcinoma gástrico (GC) es la cuarta neoplasia maligna más común en el mundo (989,600 nuevos casos por año en 2008) y sigue siendo la segunda causa de muerte (738,000 muertes anuales) de todas las neoplasias malignas del mundo (2,3). La enfermedad se vuelve sintomática en una etapa avanzada. La tasa de supervivencia a cinco años es relativamente buena solo en Japón, donde alcanza 90% (4). En los países europeos, las tasas de supervivencia varían de 10% a 30% (5). La alta supervivencia tasa en Japón probablemente se logró por estrategias de detección temprana y resección tumoral temprana consecutiva.

REALIDAD EN PERU (6)

En el periodo 2010-2012 ocurrieron 4.821 casos nuevos de cáncer de estómago entre los residentes de Lima Metropolitana, con una tasa de incidencia estandarizada de casos por 17,1 100.000 habitantes. El cáncer de estómago representó 7,9% de todas las neoplasias malignas y de los casos se 55,4% presentaron en hombres. Asimismo, en el sexo masculino fue el segundo cáncer más frecuente tras cáncer de próstata. De otro lado, cáncer de estómago fue la primera causa de muerte por cáncer en Lima Metropolitana. El riesgo de desarrollar la enfermedad está relacionado a factores dietéticos tales como bajo consumo de frutas y vegetales así como también alto consumo de sal (incluyendo alimentos preservados en sal), consumo de tabaco e infecciones por helicobacter pylori. Adicionalmente, poblaciones sin agua potable o mala calidad de esta tienen mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.(6)



FACTORES ASOCIADOS A CANCER GASTRICO

El cáncer gástrico resulta de una combinación de factores ambientales

Y un conjunto de alteraciones genéticas específicas.

A pesar de las tendencias a la baja en todo el mundo, la prevención de cáncer gástrico debería seguir siendo una prioridad. La prevención primaria incluye medidas higiénico dietéticas, terapias anti *H. pylori*, quimio prevención y cribado para la detección temprana. Los factores dietéticos tienen un impacto importante en la carcinogénesis gástrica, especialmente en el caso de adenocarcinoma. Hábitos alimenticios saludables, es decir, alta ingesta de frutas y verduras frescas, dieta mediterránea, baja en sodio dieta, alimentos conservados en sal, carne roja y curada, beber alcohol y mantener un peso adecuado puede ser asociado con un menor riesgo de GC.9-11

El papel protector de frutas frescas y verde oscuro, vegetales verdes y amarillos ricos en B caroteno, vitamina C, E, y folato se enfatiza fuertemente, probablemente debido a su efecto antioxidante. B caroteno parece ser el principal factor reductor.12

La influencia benéfica de la dieta rica en vitaminas parece ser particularmente notable en caso de folato y deficiencia de selenio.13,14

Sin embargo, los resultados de varios estudios sobre propiedades anticancerígenas de carotenoides, tocoferoles y retinoides no son siempre concordantes.

Muchos estudios han confirmado que el hábito tabáquico aumenta el riesgo de cáncer gástrico, tanto de los subtipos de cardias como de no cardias(16,17), se ha demostrado que aumenta el riesgo de cáncer gástrico en un 60% en hombres y en un 20% en mujeres fumadoras en comparación con no fumadores .

El consumo de alcohol también predispone a GC.18 asociación entre el abuso de alcohol y el cáncer de cardias gástrico fue reportado.19

Se ha encontrado que el GC está inversamente relacionado con el nivel socioeconómico, por lo que la alta posición socioeconómica está asociada con un riesgo reducido de GC, especialmente cardia e intestinal. subtipos.20 Las profesiones que están en mayor riesgo de GC son pescadores, operadores de máquinas, enfermeras, cocineros, lavadores, y trabajadores de tintorerías ya que las principales exposiciones ocupacionales comprenden polvo, óxidos de nitrógeno, compuestos N-nitrosos y radiación.

CLASIFICACION

SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LAUREN

En términos anatómo-patológicos existen dos formas microscópicas distinguibles:

- Intestinal: en la cual las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos.
- Difusa: que es más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico

ESTADIFICACION

Utilizamos la clasificación TNM, adoptado en las distintas ediciones, sin apenas modificaciones, por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), (23) ya que existe una relación directa entre estas 3 categorías y la supervivencia.

Categoría T: tumor primario

- TX: el tumor primario no puede evaluarse.

- T0: no hay evidencia de tumor primario.

- Tis (carcinoma *in situ*): tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia.
- T1: el tumor invade la lámina propia, *muscularis mucosae* o la submucosa.
- T1a: el tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*.
- T1b: el tumor invade la submucosa.
- T2: el tumor invade la muscular propia.
- T3: el tumor penetra el tejido conectivo subseroso, sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes.
- T4: el tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes.
- T4a: el tumor invade la serosa (peritoneo visceral).
- T4b: el tumor invade las estructuras adyacentes.

El tumor puede penetrar la muscular propia con extensión a los ligamentos gástrico, gastrohepático o al omentum mayor o menor, sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor es clasificado T3. Si hay perforación de peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos u omentum, el tumor debe ser clasificado T4.

Las estructuras adyacentes al estómago son: bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo. La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la invasión de mayor profundidad en cualquiera de estos sitios, incluido el estómago, y no afecta la clasificación T.

Categoría N: ganglios linfáticos regionales

- NX: los ganglios regionales no pueden evaluarse.
- N0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales.
- N2: metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
- N3a: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.
- N3b: metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales.

Los linfonodos regionales son los perigástricos, localizados a lo largo de las curvaturas menor y mayor, y de las arterias gástrica izquierda, hepática, esplénica. El compromiso tumoral de otros ganglios intraabdominales como hepato-duodenales, retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos, se considera metástasis a distancia. La designación pN0 debe ser usada si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, sin considerar el total de ganglios extraídos y examinados. Para pN, un espécimen de linfadenectomía regional contendrá ordinariamente, no menos 15 ganglios linfáticos.

Categoría M: metástasis a distancia

- MX: las metástasis a distancia no pueden establecerse.
- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

Estadificación del cáncer gástrico: comprende estadio anatómico y grupos pronósticos, tanto clínico como patológico. En el clínico se incluye la extensión de la enfermedad antes de cualquier tratamiento y la estadificación después de terapia neoadyuvante, pero antes de la cirugía subsecuente; y en el patológico, la extensión de la enfermedad durante y luego de la cirugía, y la estadificación después de completar la terapia neoadyuvante y la cirugía subsecuente.

Grupo TNM

0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0; T1 N1 M0
IIA	T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
IIB	T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
IIIA	T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
IIIB	T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
IIIC	T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
IV	Cualquier T; cualquier N; M1

TRATAMIENTO

En la enfermedad avanzada debe considerarse el tratamiento sistémico (quimioterapia), que es el que ha mostrado una mejor supervivencia y calidad de vida en comparación con los cuidados paliativos.

Sin embargo, las comorbilidades, y el estado funcional (ECOG) siempre deben tomarse en consideración. En general, no se recomienda la resección del tumor primario en el contexto paliativo; sin embargo, un pequeño número de pacientes con una enfermedad localmente avanzada inicialmente no resecable puede considerarse operable después de una buena respuesta a la terapia sistémica.

La respuesta a los tratamientos sistémicos normalmente debe ser evaluada con imágenes de intervalo del tórax, abdomen y pelvis, en su mayoría con tomografías, aunque se pueden utilizar técnicas de imagen alternativas si es necesario para monitorear los sitios conocidos de la enfermedad (por ejemplo, imágenes de resonancia magnética para lesiones óseas).

Las combinaciones de dobles de platino y fluoropirimidinas son de uso general, y queda controversia sobre la utilidad de regímenes tripletes. Sin embargo, un metanálisis ha demostrado un beneficio significativo de la adición de una antraciclina a un platino y doblete de fluoropirimidina (24)

FACTORES PRONOSTICOS

En el estudio realizado por Yu et al (25) acerca de la descripción de factores pronósticos de cáncer gástrico, en el que se recogieron datos de pacientes en un lapso de 5 años, estudiando un total de 964 pacientes (cáncer gástrico distal [DG], n = 777 y cáncer gástrico proximal [PG], n = 187).

En este grupo de pacientes, la mayor parte fueron de sexo femenino y el pronóstico de enfermedad se vio asociada a menos resecciones combinadas de órganos, menor edad, tumores más pequeños (menos de 5 cm), duraciones más cortas de la cirugía, menos pérdida de sangre durante la cirugía, y un porcentaje relativamente menor de metástasis ganglionares y una etapa TNM de 4 ($p < 0.05$). Una tasa de supervivencia a 5 años significativamente más alta fue observado en pacientes con cáncer distal en comparación con pacientes con cáncer proximal (DG: 51%, PG: 28%; $p < 0.001$). El análisis multivariado demostró que el tamaño del tumor, la pérdida de sangre durante la cirugía, el enfoque de la cirugía de resección de ganglios, tratamiento con cirugía paliativa, tipo histopatológico, estadio TNM y la ubicación del tumor fueron predictores independientes de mal resultado.

Otro punto importante a evaluar es el status nutricional de los pacientes con cáncer gástrico, tal como se evaluó en el estudio de He Seo et al (26), que investiga la relación entre el estado nutricional y los eventos adversos luego de quimioterapia.

Este estudio evaluó los índices relacionados con el estado nutricional preoperatorio asociados con eventos adversos en pacientes con cáncer gástrico post-operación que reciben quimioterapia.

Se revisaron registros médicos de 234 pacientes gastrectomizados con quimioterapia adyuvante con tegafur / gimeracil / oteracil con disección de ganglios linfáticos ampliados. La evaluación del estado nutricional incluyó pacientes con Evaluación Global Subjetiva (PG-SGA), peso corporal, índice de masa corporal, concentración de albúmina sérica e Índice de riesgo nutricional (NRI). Los eventos adversos originados por la quimioterapia se determinaron utilizando los criterios terminológicos comunes para eventos adversos.

La valoración subjetiva indicó que el 59% de los pacientes estaban desnutridos, y el 27.8% de los pacientes revelaron serios problemas de desnutrición con una puntuación PG-SGA de ≥ 9 . El 15% de los pacientes perdió $\geq 10\%$ del peso corporal inicial, el 14.5% de los los pacientes tenían hipoalbuminemia (< 3.5 g / dL), y 66.2% tenían una puntuación NRI menor a 97.5 indicando desnutrición moderada a severa. Los eventos adversos hematológicos estuvieron presentes en 94% (\geq grado 1) y 16.2% (\geq grado 3). Los eventos adversos no hematológicos ocurrieron en 95.7% (\geq grado1) y 16.7% (\geq grade 3) de los pacientes. La puntuación PG-SGA y NRI fue no asociado con eventos adversos inducidos por el tratamiento. Los análisis multivariantes indicaron que el sexo femenino, bajo índice de masa corporal y la hipoalbuminemia fueron factores de riesgo independientes para los eventos adversos hematológicos de grado 3/4.

La edad fue un factor de riesgo independiente para eventos adversos no hematológicos de grado 3/4. Neutropenia fue el evento adverso más frecuente y los factores de riesgo asociados fueron la gastrectomía total, sexo femenino e hipoalbuminemia.

La hipoalbuminemia es considerada un factor independiente de pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

En el estudio de Gupta et al (27), en el que se realizó una revisión sistemática, utilizando la base de datos MEDLINE (enero de 1995 a junio de 2010) para identificar estudios epidemiológicos sobre la relación entre la albúmina sérica y la supervivencia del cáncer. Para ser incluido en la revisión, un estudio debe haber sido: publicado en inglés, reportado en datos recolectados en humanos con cualquier tipo de cáncer, tenía albúmina sérica como uno de los factores predictores, tenía la supervivencia como una de las medidas de resultado (primario o secundario) y tenía cualquiera de los siguientes diseños de estudio (caso-control, cohorte, corte transversal, serie de casos) prospectivo, retrospectivo, anidado caso-control, ecológico, ensayo clínico, metanálisis).

De los 29 estudios revisados sobre cánceres del tracto gastrointestinal, todos, excepto tres, encontraron que niveles de albumina en nivel superior se asociarán con una mejor supervivencia en el análisis multivariado.

En consecuencia, el nivel de albúmina sérica podría usarse en ensayos clínicos para definir mejor el riesgo inicial en pacientes con cáncer.

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la hipoalbuminemia constituye un factor pronóstico de no respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir otros factores asociados a la respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018-2023, incluyendo tipo histológico y localización del tumor primario.
- Determinar la incidencia de hipoalbuminemia en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018-2023.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018-2023.

5. MATERIAL Y METODO

a. Diseño de la investigación:

Estudio prospectivo, analítico y descriptivo.

- ##### b. Población:
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico Avanzado diagnosticados y tratados en la Unidad Oncológica del Hospital Cayetano Heredia en el periodo comprendido entre 2018-2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Cáncer Gástrico
- Pacientes mayores de 18 años.
- Estadio clínico IV
- Escala ECOG menor o igual a 2
- Tributario de quimioterapia
- Pacientes SIS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con alguna contraindicación para el uso de quimioterapia.
- Pacientes con alguna comorbilidad crónica en escenario terminal (enfermedad renal en terapia de reemplazo renal, cirrosis hepática Child C, Insuficiencia Cardíaca Crónica) o que le impida la realización de imágenes tomográficas contrastadas.
- Pacientes en escenario curativo.

c. Muestra:

La presente investigación se realizará en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Cayetano Heredia de la jurisdicción del distrito de San Martín de Porres – Lima.

Para el cálculo de la muestra, utilizamos una calculadora de espacio muestral. Asumiendo una población anual atendida en el Hospital Cayetano Heredia de 200 pacientes con Ca Gástrico, por 5 años, la población referencial aproximada es de 1000 pacientes. Es así que nuestro espacio muestral asciende a 169 pacientes, número que asciende a 198 pacientes incluyendo un 15% de pérdidas.

Total de la población (N) (Si la población es infinita, dejar la casilla en blanco)	1000
Nivel de confianza o seguridad (1-α)	95%
Precisión (d)	3%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir) (Si no tenemos dicha información p=0.5 que maximiza el tamaño muestral)	5%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	169

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	198

*Beatriz López Calviño
 Salvador Pita Fernández
 Sonia Pértega Díaz
 Teresa Seoane Pillado
 Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
 Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*

a. Definición operacional de las variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumento de medición
Nivel de albúmina (Dependiente)	Medida del nivel sérico de proteínas plasmática tipo albúmina.	Cuantitativa	Intervalo	Normoalbuminemia: 3.5 a 5.5g/dL Hipoalbuminemia: <3.5g/dL	Reporte de LabCore al momento del diagnóstico.
Tasa de Respuesta Objetiva (Independiente)	Evaluación de la respuesta al tratamiento según criterios RECIST 1.1.	Cualitativa	Nominal	Respuesta Completa Respuesta Parcial Enfermedad Estable Progresión de Enfermedad	Informe tomográfico comparativo del diagnóstico y a los 3 cursos post quimioterapia.
Edad (Covariable)	Cantidad de años cumplidos.	Cuantitativa	Intervalo	>18 a 40 años >40 a 65 años >65 años	Registro en historia clínica
Sexo (Covariable)	Características, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Registro en historia clínica
Status Performance	Condición funcional del paciente oncológico medida por escala ECOG	Cuantitativa	Numeral	1 2	Registro en historia clínica
Subtipo Histológico (Covariable)	Clasificación histomorfológica según Lauren	Cualitativa	Nominal	Tipo intestinal Tipo difuso	Registro en historia clínica del informe anatómo-patológico.
Localización del tumor	Ubicación anatómica del tumor primario por endoscopia	Cualitativa	Nominal	Antro Cuerpo Fondo	Registro en historia clínica del informe endoscópico.

b. Procedimientos y técnicas:

La presente investigación se realizará en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Cayetano Heredia de la jurisdicción del distrito de San Martín de Porres – Lima.

Se consultará a todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico EC IV si desean participar del estudio puesto que no representa riesgos para el paciente. De firmarse consentimiento informado, la evaluación se realizará en las siguientes fases:

- Reclutamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, estadio clínico IV.
- Evaluación clínica: recolección de datos en historia clínica sobre: edad, sexo, status performance (ECOG)
- Exámenes de laboratorio: Dosaje de proteínas totales y fraccionadas (nivel de albúmina sérica).
- Registro de informe endoscópico para localización de tumor primario.
- Registro de informe anatomopatológico para subtipo histológico.
- Realización de estadiaje con tomografías de tórax, abdomen y pelvis con contraste (al diagnóstico).
- Programación de Quimioterapia según evaluación antropométrica para cálculo de la SC y dosis equivalentes.
- Seguimiento tomográfico posterior a los 3 y 6 cursos de quimioterapia.

Recolección y procesamiento de datos: Los datos de los pacientes se extraerán en función al diseño de una base de datos elaborada en Excel, que reúna los siguientes datos:

- ✓ Datos clínicos: edad, sexo, ECOG.
- ✓ Datos del diagnóstico:
 - Fecha de diagnóstico
 - Subtipo histológico
 - Localización del tumor
 - Estadío clínico
 - Nivel de albúmina sérica al diagnóstico
- ✓ Datos del tratamiento y respuesta:
 - Quimioterapia 1era línea según recomendación de guías clínicas
 - Número de ciclos
 - Medidas de lesiones target por tomografía al diagnóstico
 - Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 3 meses
 - Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 6 meses

c. Aspectos éticos del estudio:

Se realizará un modelo de consentimiento informado, explicando a los pacientes y/o familiar responsable los objetivos del estudio y la relevancia. Al tratarse de un estudio analítico, descriptivo y de valoración clínica, no supone riesgo para el paciente. Sin embargo, por ser un estudio prospectivo, se debe contar con el consentimiento informado del paciente a incluir. Se presentará el protocolo al Comité de Ética de Universidad Cayetano Heredia.

d. Plan de Análisis

Los datos se ingresarán a una base en Excel y se procesarán con el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Se utilizará estadística descriptiva para las características clínicas.

Posteriormente, los datos se codificarán y clasificarán en grupos de acuerdo a las variables en estudio, para proceder al cruce de información que nos dará los resultados.

Las diferencias de las medidas categóricas se informarán como valor de p. El nivel de significancia estadística utilizado fue de $p < 0,05$. Se usarán las pruebas estadísticas de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según la asociación de variables a usar.

6.-BIBLIOGRAFÍA:

1. Higginson IJ, Costantini M: Dying with cancer, living well with advanced cancer. **Eur J Cancer** 2008, 44:1414-1424.
2. Wright NA, Poulson R, Stamp G, et al. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1993;104(1):12-20.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
4. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. *Gene*. 2005;360(1): 1-19.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
6. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 - 2012, Volumen 5. Lima 2016.
7. Buckland G, Travier N1, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2015;137(3):598-606.
8. Lin SH, Li YH, Leung K, Huang CY, Wang XR. Salt processed food and gastric cancer in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(13):5293-5298.
9. Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med*. 2014;17(7):514-520.
10. Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(6):547-558.
11. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C, et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2737-2742.
12. Camargo MC, Burk RF, Bravo LE, et al. Plasma selenium measurements in subjects from areas with contrasting gastric cancer risks in Colombia. *Arch Med Res*. 2008;39(4):443-451.
13. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al. Plasma and dietary carotenoid retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer*. 2006;95(3):406-415.
14. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701.
15. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):800-807.
16. Jedrychowski W, Wahrendorf J, Popiela T, Rachtan J. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer*. 1986;37(6):837-842.
17. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85(3):340-346.
18. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):66-76.
19. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000;89:1418-24.

20. Yan-Quiroz EF, Diaz-Plasencia JA, Burgos-Chávez OA, Rojas-Vergara M, Santillán-Medina J, Vilela-Guillén ES, et al. Factores pronósticos de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta. *Rev Gastroenterol Perú*. 2003;23:184-91.
21. Sdteete G, Lynch O, Madariaga J, Zilic M, Martínez L, Schultz S, et al. Patrón pronóstico de invasión serosa (S2) en carcinoma gástrico. *Rev Chilena de Cirugía*. Diciembre 2002;54(6):644-8.
22. Calpena R, Lacuela FJ, Oliver I, Cansado P, Pérez F, Costa D, et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. *Cir Esp*. 2003;74(2):69-76.
23. Villafranca E, Arista J, Meiriño R, Dueña MT, Marcos M. Factores pronósticos del carcinoma gástrico. *ANALES Sis San Navarra*. 2001;24(Suplemento 1):111-20.
24. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw350
25. Xuefeng Yu, Fulan hu, chunfeng li, Qiang Yao, hongfeng Zhang, Yingwei Xue. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *OncoTargets and Therapy* 2018;11 1037–1044.
26. Seung Hee Seo, Sung-Eun Kim¹, Yoon-Koo Kang², Baek-Yeol Ryoo, Min-Hee Ryu, Jae Ho Jeong, Shin Sook Kang, Mihi Yang, Jung Eun Lee¹ and Mi-Kyung Sung. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. Seo et al. *BMC Cancer* (2016) 16:900.
27. Gupta and Lis. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature *Nutrition Journal* 2010, 9:69.

7-PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

CRONOGRAMA	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018 – nov 2022			Dic 2022 – mayo 2023	Junio – julio 2023
Revisión bibliografía	X						
Realización de Protocolo		X					
Presentación de Protocolo		X	X				
Reclutamiento de pacientes			X	X	X		
Recolección de Información			X	X	X		
Análisis de datos				X	X	X	X
Informe final							X
Divulgación y publicación							X

PRESUPUESTO							
Rubros	Costo unitario (Soles)	# de veces	Unid. por vez	Costo por ítem	Aportes	Financiado	Total
Servicios							
Teléfono	S/. 5	20	1	S/. 100	0	investigadores	S/. 100
Movilidad							
HNCH	S/. 2	100	1	S/. 200	0	Investigadores	S/. 200
Útiles para realizar el procedimiento							
Lapiceros	S/. 0.5	4	1	S/. 2	0	Investigadores	S/. 2
Plumones	S/. 3	10	1	S/. 30	0	Investigadores	S/. 30
Fólder	S/. 5	1	1	S/. 5	0	Investigadores	S/. 5
Fotocopias	S/. 0.1	150	1	S/. 15	0	Investigadores	S/. 15
Impresiones	S/. 0.2	150	1	S/. 30	0	Investigadores	S/. 30
Gastos imprevistos	S/. 100	1	1	S/. 100	0	Investigadores	S/. 100
						Total	S/. 382