



FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico.

**Resultados en sobrevida del tratamiento adyuvante con
esquema McDonald en Cáncer gástrico localmente avanzado
luego de tratamiento quirúrgico. Instituto del cáncer SOLCA
Cuenca, periodo 2000 - 2010**

Autora:

Angie Belén Tenesaca Ramírez

Director: Dr. Miguel Enrique Jerves Andrade

Cuenca, Noviembre de 2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIALES Y MÉTODOS	10
CONSIDERACIONES ETICAS	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIÓN	32
RECOMENDACIONES	33
AGRADECIMIENTOS	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	40

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico es una problemática a nivel mundial. Sigue siendo una de las causas más importantes de muerte, sin embargo, su incidencia se ha visto disminuida notablemente en las últimas décadas. La evidencia manifiesta ubicarse en el cuarto lugar del tipo de cáncer mayormente diagnosticados a nivel mundial. **Objetivo:** Determinar los resultados del tratamiento adyuvante en sobrevida en los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado tratados quirúrgicamente, durante el periodo 2000-2010. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo para evidenciar resultados en sobrevida del tratamiento adyuvante con esquema McDonald en cáncer gástrico localmente avanzado. El universo contempló un total de 1.220 pacientes. Tras validar la información trabajó con una muestra final de 45 pacientes con todos los criterios para formar parte del estudio. **Resultados:** Se encontró que hubo mayor número de casos en hombres (53.3% vs. 46.7%) que en mujeres. El estadio con mayor frecuencia en los pacientes es el IIIA, en un 44,5% y con mayor frecuencia en el género masculino. La supervivencia global 10 años es del 44,4%. Comparando la sobrevida global entre géneros, a los 10 años la supervivencia en el género femenino es 61,9%, en el género masculino del 29,1%. En supervivencia libre de progresión, la supervivencia es 50,7%, mientras que la supervivencia disminuye al 23,7% respectivamente. **Conclusión:** Las cifras de sobrevida global y de libre progresión en adenocarcinoma gástrico son muy similares a la de la población mundial, logrando identificar que la supervivencia en general es mayor en el género femenino.

Palabras clave: esquema McDonald, cáncer gástrico, sobrevida. supervivencia global, supervivencia libre de progresión

ABSTRACT

Introduction: gastric cancer is a worldwide problem. It is one of the greatest causes of death, however its incidence has decreased in the last ten years. The evidence shows that it is ranked fourth among the types of cancer most diagnosed worldwide. **Objective:** to determine the result of the adjuvant treatment in survival in patients with locally advanced gastric cancer treated surgically, during the period 2000-2010. **Material and Methods:** Retrospective descriptive study to demonstrate results in survival of adjuvant treatment with McDonald's scheme in locally advanced gastric cancer. The universe included a total of 1,220 patients. After validating the information, we worked with a final sample of 45 patients with all the criteria to be part of the study. **Results:** It was found that there were a greater number of cases in men (53.3% vs. 46.7%) than in women. The stage most frequently found in patients is IIIA, with a 44.5% and more frequently in males. The overall 10-year survival is 44.4%. Comparing the overall survival between genders, at 10 years' survival in the female gender is 61.9%, in the male gender 29.1%. In progression-free survival, survival in the female gender is 50.7%, while survival in the male gender decreases to 23.7%. **Conclusion:** The numbers for global survival and free progression in gastric adenocarcinoma are very similar to that of the world population, managing to identify that overall survival is higher in females.

Words Key: McDonald scheme, gastric cancer, survival. global survival, progression-free survival

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una problemática de salud a nivel mundial muy común en la actualidad, pues sigue siendo una de las causas más importantes de muerte en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo; sin embargo, a pesar de que su incidencia se ha visto disminuida notablemente en las últimas décadas, debido a las mejoras en los estilos de vida y la dieta, la evidencia manifiesta ubicarse en el cuarto lugar de los tipos de cáncer mayormente diagnosticados a nivel mundial, viéndose reflejada una prevalencia de enfermedad en etapa avanzada de presentación. (1)

El Global Cancer Observatory (GCO), una plataforma interactiva que presenta estadísticas globales sobre el cáncer y de esta manera informa de manera diaria el control, así como la investigación del cáncer. Dicha plataforma se centra en la visualización de los indicadores para ilustrar la escala cambiante, el perfil epidemiológico y el impacto de la enfermedad en todo el mundo. En su última actualización del año 2018 registra alrededor de 1 033 701 (5.7%) casos de personas con cáncer gástrico a nivel mundial, de los cuales 2 589 casos (9.2%) corresponden a casos registrados en nuestro país Ecuador y que además revela encontrarse dentro de los cinco tipos de cáncer más frecuentes a nivel nacional. (2) (3)

Asimismo, en nuestro país, se evidencian 2085 muertes al año y una prevalencia a los 5 años de 3279 casos, sin distinción de edad, pero afectando notoriamente al sexo masculino. (3)

El registro de cáncer de SOLCA Quito publica una tasa de incidencia en mujeres del 15% ocupando el noveno lugar en el mundo, después de China, Corea, Japón, Chile y Costa Rica y en Ecuador en la ciudad de Cuenca con el 14.4% ocupando el décimo lugar. De igual manera en el sexo masculino la tasa de incidencia en Quito es del 23.7% ocupando el décimo sexto lugar en el mundo y de 20.2% en la ciudad de Cuenca ocupando el 21° lugar. (4)

En el país existen seis cantones en donde se registra cáncer gástrico, la tasa de incidencia estandarizada en las mujeres ocupa el tercer lugar con 15.4%

después de Loja y El Oro. En el sexo masculino ocupa el cuarto lugar con 20.7%, después de Loja, El Oro, Quito y Cuenca.

De acuerdo con la misma fuente, el registro de tumores de SOLCA Cuenca, en el cantón Cuenca el Adenocarcinoma es el tipo más frecuente de tumor gástrico con el 45%, siendo el estadiaje desconocido en la mayoría de caso con más del 50%. (4)

A nivel local, según datos del último informe de epidemiología del cáncer en el cantón Cuenca, 2005 a 2009, el número de casos de cáncer reportados en registro de tumores de SOLCA Cuenca, corresponde a 3830 casos, del total de cánceres, de los cuales 414 concierne al cáncer gástrico, de cuyo valor 13,3 % corresponde al sexo masculino y el 9,3% al sexo femenino. (4)

El cáncer gástrico es una neoplasia frecuente, considerado como la segunda causa de muerte, de todos los cánceres; en donde se ve reflejada una prevalencia de enfermedad diagnosticada en etapa avanzada de presentación; sin embargo, a pesar de que su incidencia a nivel mundial se ha visto disminuida notablemente en las últimas décadas, y aunque gran parte de esta disminución se debe a las mejoras en los estilos de vida, y reconocimiento de ciertos factores de riesgo como *Helicobacter Pylori* y otros riesgo tanto dietéticos como ambientales, aún se mantiene en el cuarto lugar de los tipo de cáncer mayormente diagnosticados a nivel mundial. (1)

La ciencia ha demostrado diversos factores de riesgo que hacen que una persona sea más proclive a desarrollar el cáncer gástrico entre los factores, tenemos: edad (mayores de 55 años), sexo (el sexo masculino tiene el doble de probabilidad que el sexo femenino de presentar cáncer gástrico), bacterias (como *Helicobacter pylori*), historia familiar (familiares en primer grado con cáncer tienen más riesgo de presentar la patología), raza (más frecuente en personas de raza negra, hispana o asiática), alimentación (alimentos conservados, con alto contenido en sal aumentan el riesgo y las frutas y los vegetales lo disminuyen), cirugía previa o estado de salud (personas con cirugía previa de estómago o con anemia perniciosa o aclorhidria tienen mayor riesgo), exposición ocupacional (exposición a radiación, polvo o gas puede aumentar el

riesgo de presentar cáncer de estómago), tóxicos (como el alcohol y el tabaco aumentan el riesgo), obesidad (el peso excesivo aumenta el riesgo de cáncer gástrico en el sexo masculino). (1) (5)

Generalmente el cáncer gástrico se presenta de manera asintomática y gran cantidad de los pacientes que presentan síntomas de cáncer gástrico, al momento ya presentan la patología en estado avanzado e incurable; y desafortunadamente solo el 25% pueden tolerar una resección potencialmente curativa. (5)

Los síntomas comunes de presentación en el diagnóstico inicial son: pérdida de peso (acompañado de anorexia, náuseas, saciedad temprana y o disfagia) y el dolor abdominal que tiende a ser a nivel epigástrico, de carácter leve al inicio e intenso a medida que avanza la enfermedad; sin embargo, el sangrado gastrointestinal no es infrecuente. El hallazgo físico más común es la presencia de una masa abdominal palpable que generalmente indica una etapa avanzada de la enfermedad. (5)

El método de elección generalmente utilizado por su alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones gástricas es la endoscopia alta, que, a más de evaluar la localización anatómica del tumor primario, permite el diagnóstico tisular mediante la realización de biopsia.

El pronóstico de cáncer gástrico ha mejorado en las últimas décadas, atribuible a los avances en el tratamiento quirúrgico, el cuidado postoperatorio y la terapia multimodal, en donde la adyuvancia ocupa un lugar preponderante. (5)

La terapéutica del cáncer gástrico incluye tres pilares fundamentales, cirugía, radioterapia y quimioterapia. (6)

El tratamiento adyuvante con esquema McDonald, consiste en la administración postoperatoria de quimioterapia y radioterapia concurrente con la intención de impedir que posibles células tumorales que quedaron en los sitios de intervención o en la circulación vuelvan a crecer dando recurrencia o progresión de la enfermedad. Esto se reflejaría en una mejora del intervalo libre de progresión, es decir el tiempo que pasa desde el tratamiento quirúrgico hasta la recidiva o progresión y la supervivencia global o tiempo que va desde el inicio del tratamiento hasta la muerte.

El grupo americano liderado por McDonald, reportó un estudio en el que compara únicamente el tratamiento quirúrgico frente al mismo más adyuvancia con quimio y radioterapia, con resultados estadísticamente significativos de sobrevida libre de progresión y global. Este esquema fue adoptado por el Instituto del cáncer SOLCA Cuenca, sin conocerse los resultados hasta la presente investigación.

El esquema McDonald consiste en iniciar entre la cuarta y octava semana después de la cirugía con:

QUIMIOTERAPIA: cada 28 días y teniendo en cuenta que el ciclo 4º se iniciará 1 mes después de finalizada la radioterapia, a continuación, se muestra el esquema de cómo realizar el procedimiento.

- 1º ciclo: **5-FU (425 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 5 días.**
- A las 4 semanas inicia **RT: 45 Gy (1,8 Gy/día), concomitante a QT:**
- 2º ciclo: **5-FU (400 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 4 días** (coincidiendo con el inicio de la RT)
- A las 4 semanas: 3º ciclo: **5-FU (400 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 3 días** (coincidiendo con el final de la RT)
- A las 4 semanas de finalizar la RT:
- 4º y 5 ciclos: Iguales al 1º ciclo, cada 4 semanas.

RADIOTERAPIA:

Dosis total de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy por fracción, con un total de 25 fracciones, 5 días a la semana

Técnica: Radioterapia conformada en 3D.

Volúmenes de tratamiento:

Delimitación de volumen clínico de tratamiento (CTV): Lecho gástrico tumoral y anastomosis.

Territorio ganglionar: ganglios perigástricos, celíacos, hilio esplénico, peripancreáticos, hilio hepático, pancreaticoduodenales y paraaórticos a nivel local.

Volumen tumoral de planificación (PTV): Se añade 1 cm alrededor del CTV. 4500 cGy de radiación se administran en 25 fracciones, 5 días a la semana. (7) (12) (13)

Tipo histológico:

Según el tipo histológico se clasifican en: Adenocarcinoma y carcinoma de Células escamosas.

Grado histológico (G), carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma

Categoría

GX: Grado no puede ser evaluado

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Mal diferenciados, indiferenciados.

Estadificación según American Joint Committee on Cancer 7ma^a edición

Categoría T

TX: Tumor primario no puede ser evaluado

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de lámina propia, displasia de alto grado

T1: El tumor invade la lámina propia, la mucosa muscular o la submucosa.

T1a: El tumor invade la lámina propia o la mucosa muscular.

T1b: Tumor invade la submucosa.

T2: Tumor invade la musculatura propia

T3: Tumor penetra el tejido conjuntivo subserosal 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 / órganos adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

Categoría N

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en tres a seis ganglios linfáticos regionales

N3: Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales

N3a: Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.

N3b: Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (m)

Categoría M

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis distante (8) (9)

Toxicidad al tratamiento: criterios del Instituto nacional del cáncer. (Revisar anexo) (11)

Es necesario aclarar ciertos términos para el mejor entendimiento de la información:

Sobrevida Global: corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.

Sobrevida de libre progresión: tasa de pacientes vivos sin enfermedad; refleja el éxito del tratamiento.

A pesar de que la evidencia muestra una aparente disminución en su incidencia y buen pronóstico ante la buena respuesta al tratamiento quirúrgico, se ha visto la necesidad de realizar una investigación pertinente sobre nuestra realidad, para conocer cuáles son las principales características clínicas y los resultados en sobrevida y toxicidad del tratamiento quirúrgico y adyuvante del cáncer gástrico localmente avanzado, ya que es un problema evidente no solo en nuestro país sino a nivel mundial puesto que sólo un 2% de los cánceres gástricos en mujeres y un 12% en hombres llegan en estadio I para realizarse un tratamiento oportuno

según el registro de tumores de SOLCA Cuenca. Un 27% de mujeres y un 14% de hombres acuden en estadios II y III, siendo estos los pacientes que generalmente se tratan con intención curativa con cirugía y adyuvancia con quimio y radioterapia, que será el objeto de nuestra investigación. (4)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el período comprendido entre enero del 2000 a diciembre del 2010 con el fin de evidenciar resultados en sobrevida del tratamiento adyuvante con esquema McDonald en cáncer gástrico localmente avanzado luego de realizar tratamiento quirúrgico. Los datos utilizados fueron obtenidos de un banco de datos de SOLCA.

La información se recopiló en una base de datos digital y se introdujo en el programa Excel para su posterior análisis. El universo inicialmente contempló un total de 1.220 pacientes de los cuales tras validar la información obtenida se obtuvo una muestra de 122 pacientes que serían candidatos a formar parte del estudio. Posteriormente se realizaron llamadas telefónicas con el fin de comunicarse con los pacientes, familiares o conocidos de los mismos, mediante los números de teléfono registrados en la base de datos de SOLCA. Del total de pacientes, 42 de ellos (34.4%) no pudieron ser contactados, pues los números de teléfonos habían sido desconectados o eran números erróneos; 18 pacientes (14.8%) no contestaron las llamadas telefónicas que se realizaron por tres distintas ocasiones y en días distintos; 6 pacientes (4.9%) no desearon colaborar con el interrogatorio. Por último, 56 pacientes (45.9%) accedieron a contestar el interrogatorio y estuvieron de acuerdo con que la información proporcionada sea utilizada en este estudio. Se procedió a aplicar criterios específicos para la inclusión de los pacientes en este estudio, en donde los pacientes debían tener diagnóstico de cáncer gástrico localmente avanzado y haber realizado el protocolo McDonald completo.

Según la National Comprehensive Cancer Network - NCCN los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado se encuentran en un estadiaje IB o superiores, por lo que se procedió a eliminar a un paciente que no cumplía con esta característica. Asimismo, se descartaron del estudio a 10 pacientes por no haber cumplido con el tratamiento completo. Por lo que la muestra final de pacientes que ingresaron al estudio fue de $n=45$, con los que se trabajó para obtener la sobrevida del tratamiento adyuvante luego de tratamiento quirúrgico.

En las variables, se definió como sobrevida global (SG) al tiempo en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento (cirugía) hasta la presentación del evento muerte, y como sobrevida libre de progresión (SLP) al tiempo en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el evento presencia de actividad tumoral o recaída.

Los datos fueron tabulados en el programa Excel, para su posterior análisis mediante gráficos y tablas de frecuencia.

Para el análisis de la sobrevida se utilizó el estimador de Kaplan-Meier con lo que se logró estimar y diferenciar por separado, sobrevida global y de libre progresión para adenocarcinoma gástrico según el sexo. Para la sobrevida global el seguimiento se realizó hasta la presentación del evento muerte, con un mínimo de 0,58 años (7 meses) y un máximo de 19,5 años (234 meses) , y para SLP el seguimiento fue de un mínimo de 0,5 años (6 meses) y un máximo de 18,1 años (218 meses).

Además, se realizó un análisis bivariado donde la variable dependiente fue la sobrevida.

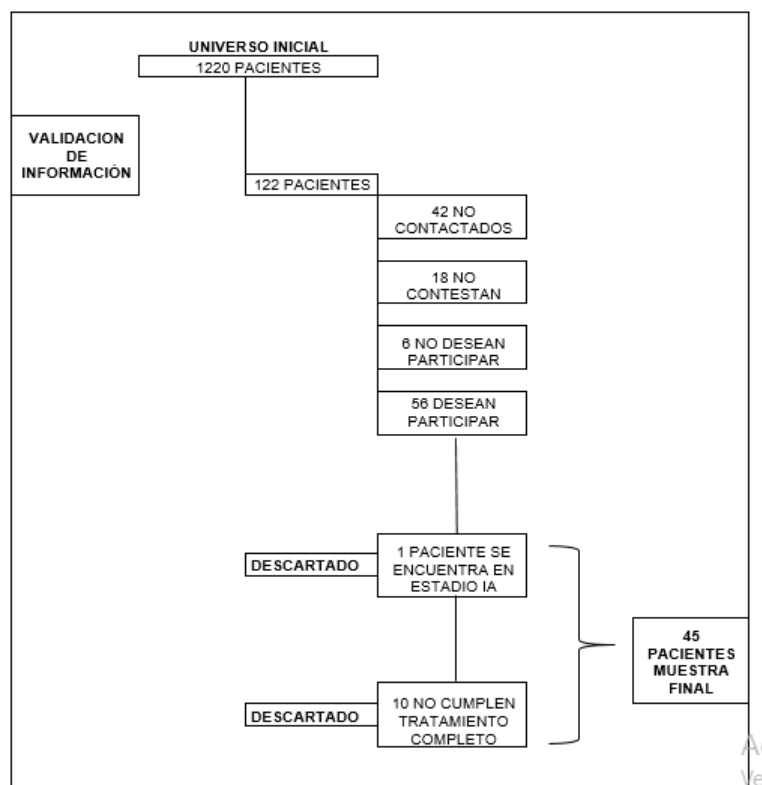
CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio requirió de autorización del director de SOLCA, el doctor Raúl Alvarado, el equipo de docencia y de investigación científica. Se solicitó la recolección de los datos e información respectiva únicamente utilizados por el autor del estudio y que serán posteriormente presentados ante las autoridades de la institución.

RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

Cuadro 1.1. Selección de muestra



Cuadro 1.1. Selección de muestra. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

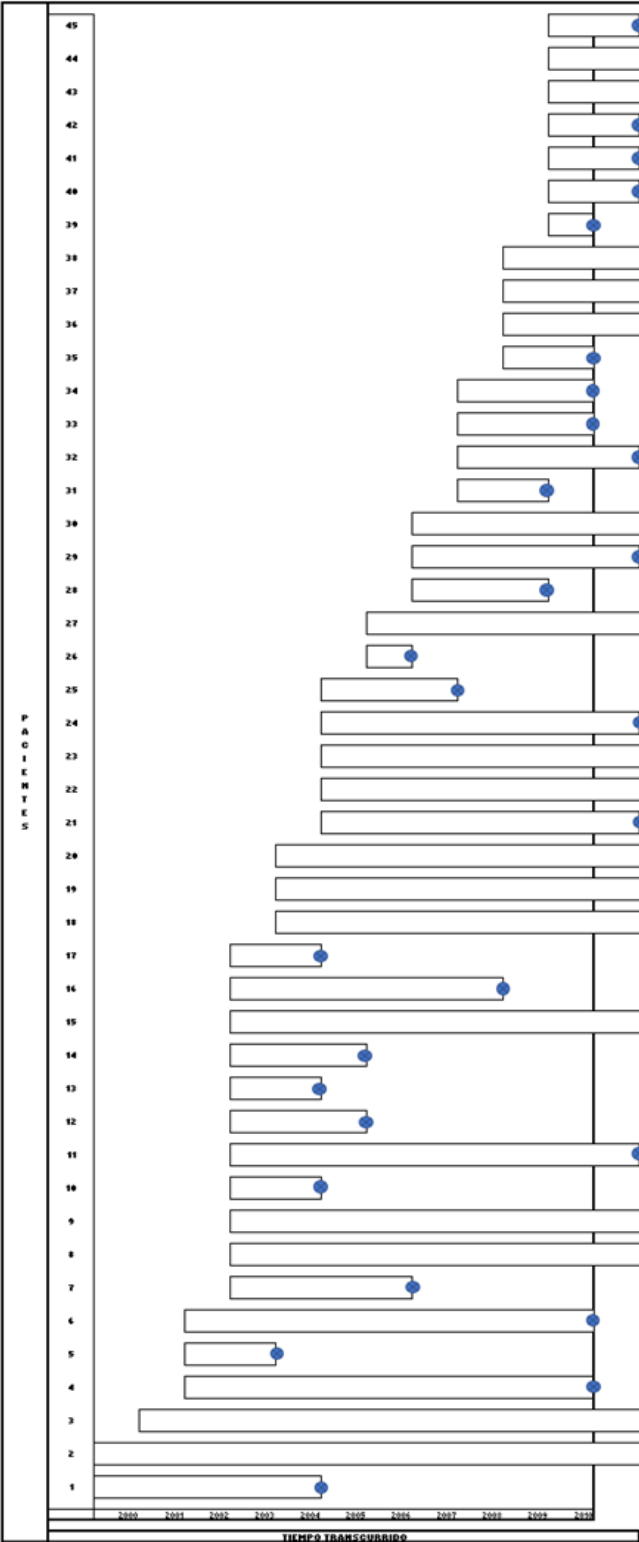
En el período de estudio (enero 2000- diciembre de 2010) se evidenció un total de 1220 pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma gástrico, de los cuales, tras la validación de la información y el contacto con los pacientes, se obtuvo un total únicamente de 45 pacientes cumplieron con los criterios para formar parte del estudio tales como haber completado el protocolo McDonald y haberse encontrado en un estado IB o superior.

De la muestra de 45 pacientes, se logró identificar 10 vivos de los cuales 9 cursaron sin actividad tumoral y 1 con actividad tumoral, 10 pacientes muertos de los cuales de los que 6 presentaron actividad tumoral y 4 pacientes sin actividad, y por último 25 pacientes perdidos de los cuales 9 presentaron actividad tumoral y 16 sin actividad. Sin embargo, al contactar por vía telefónica

a aquellos pacientes perdidos, se logró identificar que 7 de los 25 pacientes actualmente cursan con vida.

Los síntomas mayormente evidenciados para el diagnóstico del Adenocarcinoma gástrico en orden de frecuencia fueron epigastralgia, pérdida de peso, saciedad precoz, náusea, vómito, melenas, distensión abdominal, pirosis e hiporexia.

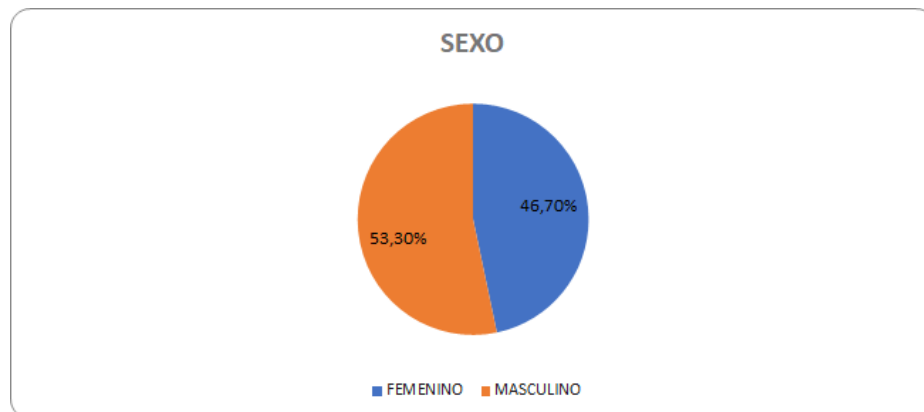
Cuadro 1.2. Tabla de seguimiento tiempo-calendario



Cuadro 1.2. Tabla de seguimiento tiempo- calendario. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

El cuadro anterior muestra todos los pacientes que fueron parte del estudio desde el año 2000 hasta el 2010, independientemente del año que ingresaron al estudio, hasta que se presentó el evento. Los pacientes que presentaron el evento dentro de los años de observación se señalan con una marca distintiva al final; y aquellos que continúan fuera de la línea del año 2010, hacen referencia a pacientes que continúan vivos o el evento se presentó posterior a dicho año.

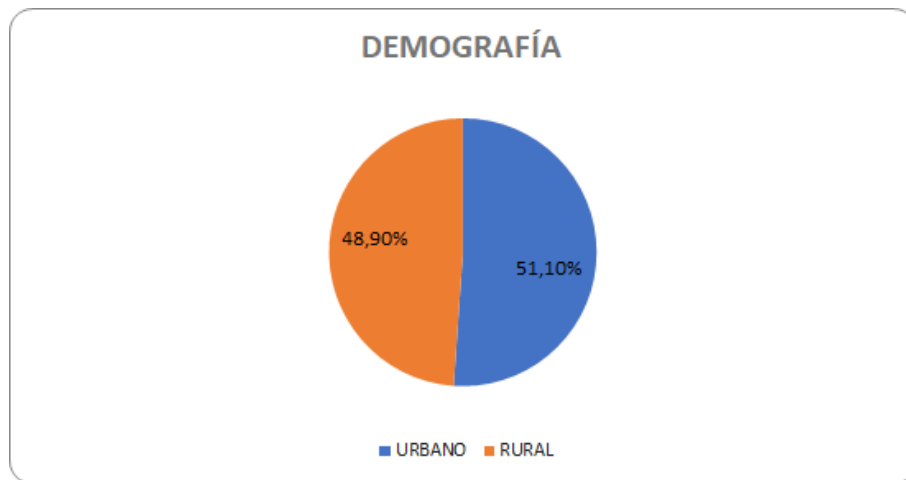
Cuadro 1.3. Distribución según el sexo



Cuadro 1.3. Distribución según el sexo. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

Del total de pacientes, 24 de ellos pertenecen al sexo masculino y 21 de sexo femenino, observándose una mayor tendencia por el sexo masculino, tal y como se describe anteriormente.

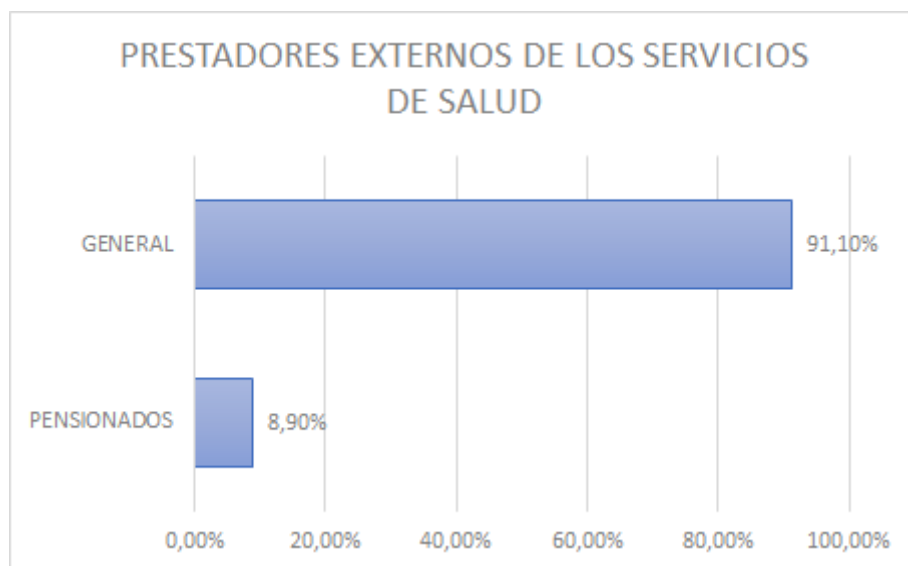
Cuadro 1.4. Distribución por área geográfica



Cuadro 1.4. Distribución por área geográfica. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

Asimismo, 23 pertenecieron a la zona urbana y 22 a la zona rural, observándose una mayor prevalencia en el medio urbano frente al medio rural, aunque la diferencia no es significativa, pues la diferencia es únicamente del 2,2%.

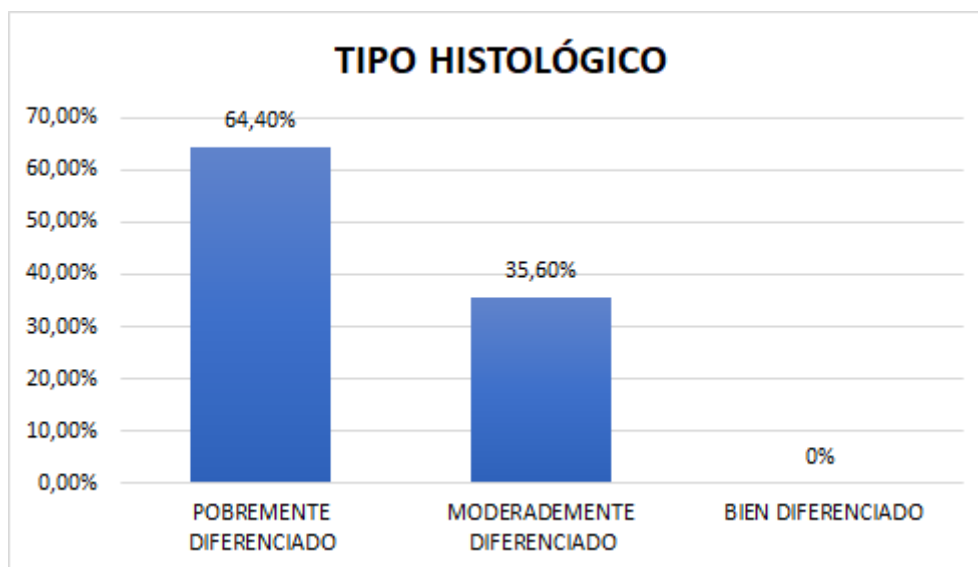
Cuadro 1.5. Prestadores externos de los servicios de salud



Cuadro 1.5. Prestadores externos de los servicios de salud. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

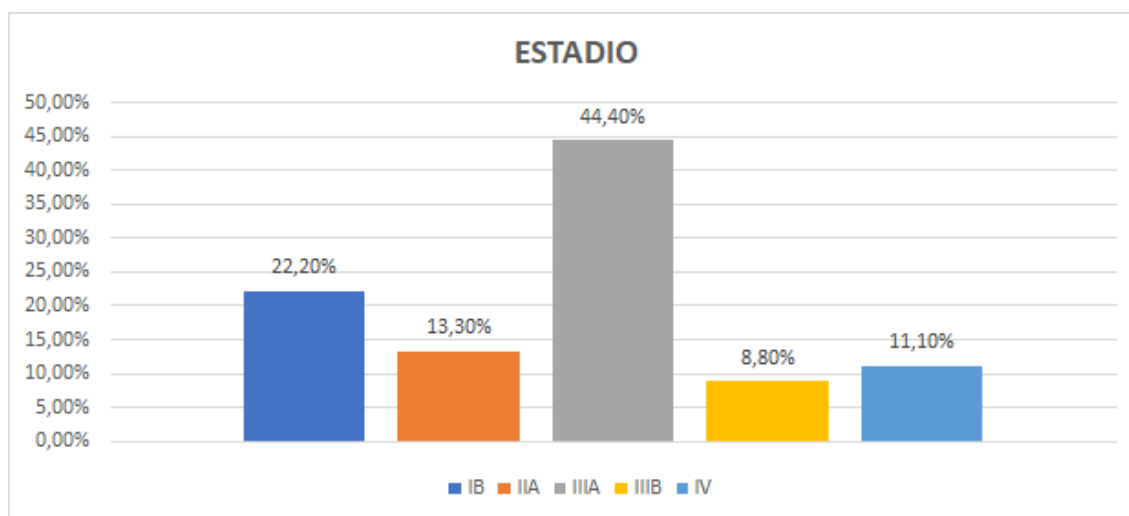
De los pacientes en estudio el 100 % perteneció al medio privado, divididos en prestador general correspondiente a 41 pacientes, es decir el 91,1% y prestador pensionado 4 pacientes, es decir el 8.9%.

Cuadro 1.6. Distribución por tipo histológico



Cuadro 1.6. Tipo histológico. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

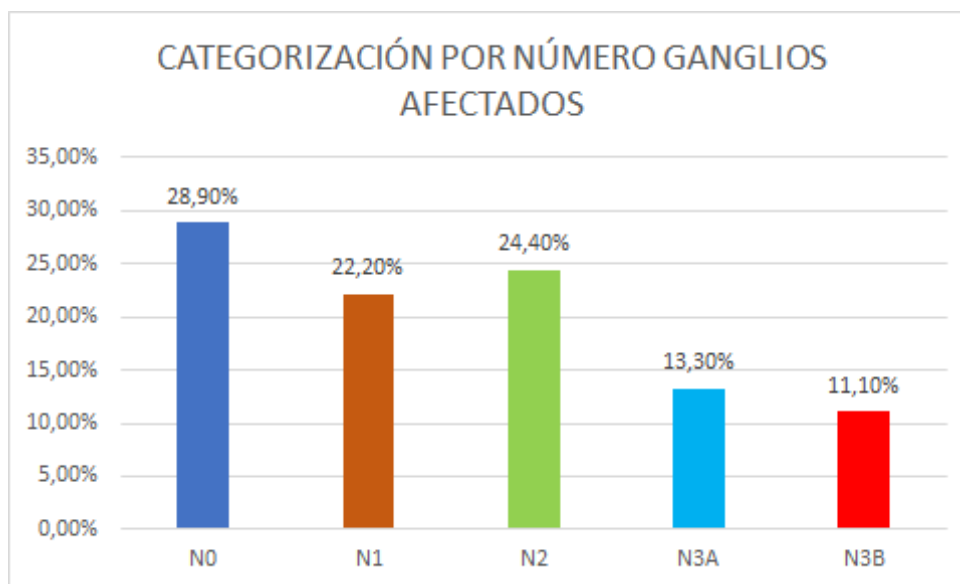
Cuadro 1.7. Estadio de Adenocarcinoma Gástrico



Cuadro 1.7. Estadio de Adenocarcinoma gástrico. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

El 64,4% tenían adenocarcinoma de tipo pobremente diferenciado y 20 de los 45 pacientes, que corresponde al 44,4%, se encontraban en etapa IIIA, para los cuales el mayor tipo de cirugía realizada fue la gastrectomía subtotal radical con un porcentaje de 42,4%.

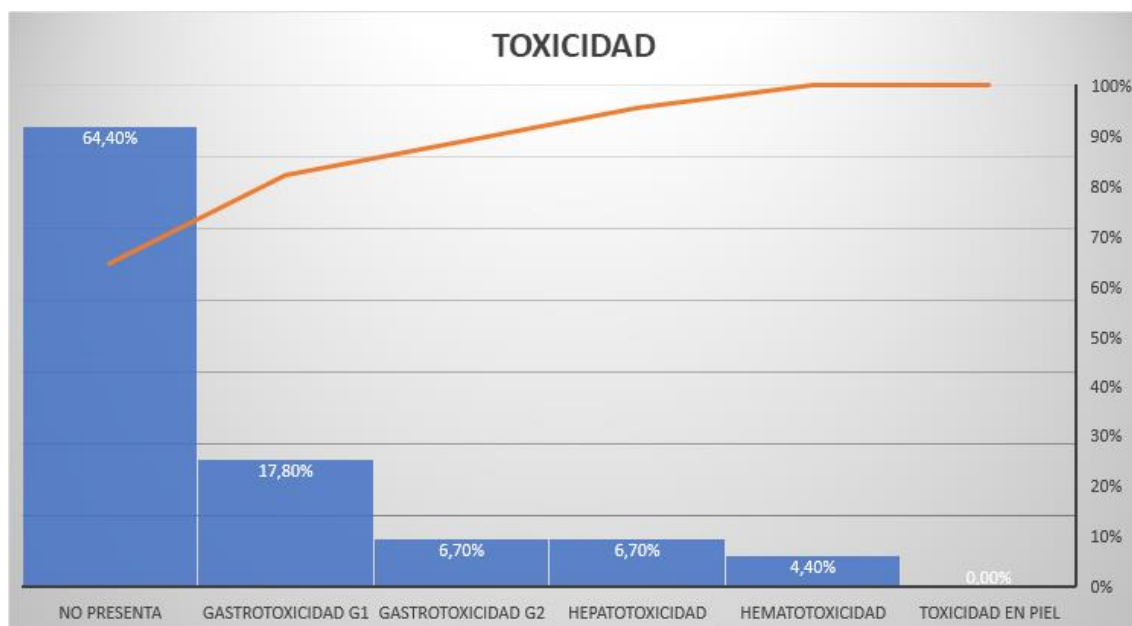
Cuadro 1.8. Categorización por número de ganglios afectados



Cuadro 1.8. Categorización por número de ganglios afectados. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

Para la categoría N, 13 pacientes (28,9%) corresponden categoría N0 sin presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales, 10 (22,2%) de categoría N1 con metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales, 11 (24,4%) de N2 con metástasis a tres a seis ganglios, 6 (13,3%) de N3a con metástasis a siete a quince ganglios y 5 (11,1%) de N3b con metástasis a más de 16 ganglios.

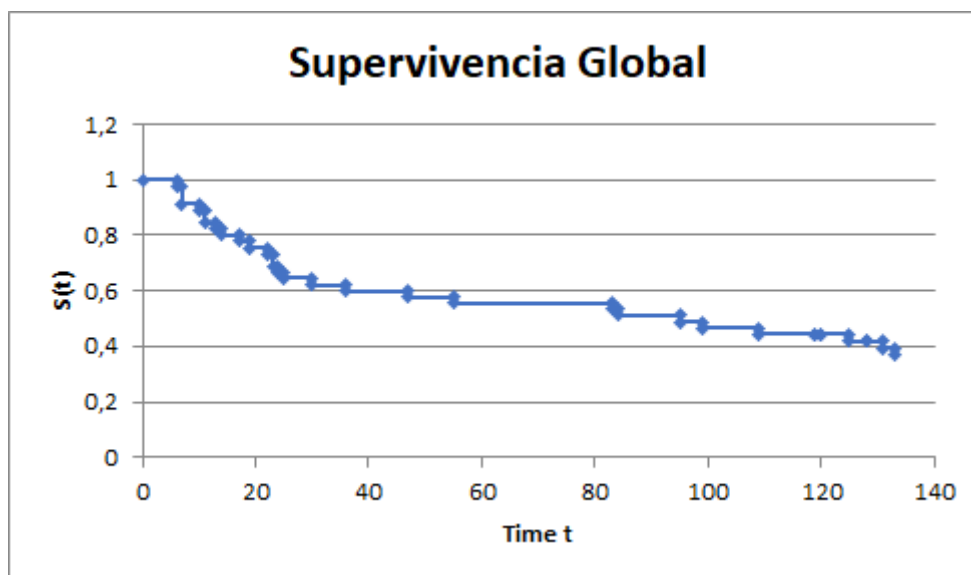
Cuadro 1.9. Toxicidad al tratamiento



Cuadro 1.9. Toxicidad evidenciada al tratamiento. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

La toxicidad mayormente evidenciada fue gastrotoxicidad leve o grado 1, correspondiente al 17.8%, de los cuales los síntomas más frecuentes en orden de presentación, fueron: náusea, vómito y dolor abdominal fueron los síntomas más comunes; sin embargo, 29 pacientes, es decir el 64.4%, no presentaron más allá de efectos secundarios leves de tipo gastrointestinales.

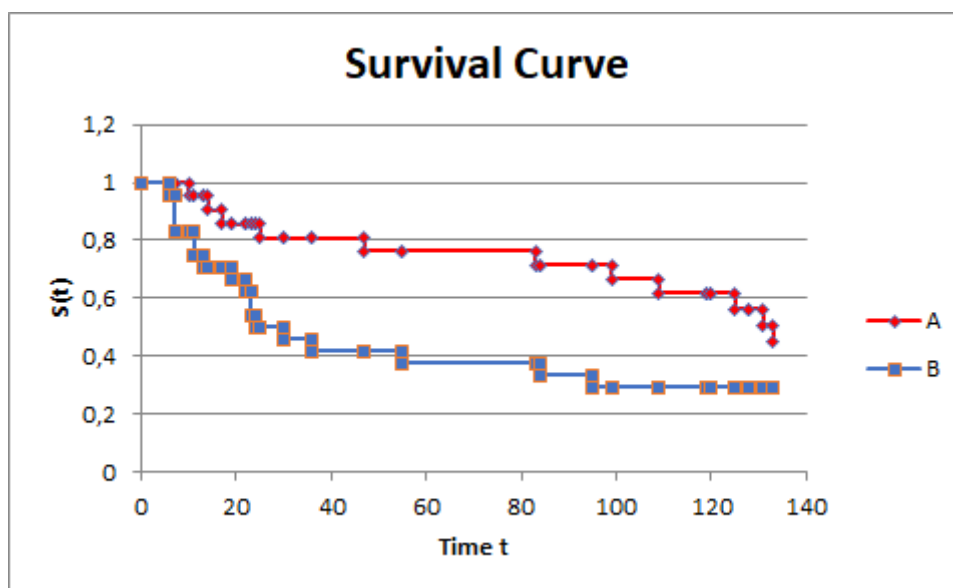
Cuadro 1.10. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global



Cuadro 1.10. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

La supervivencia global evidenciada al año fue de 84,4%, a los 5 años (60 meses) fue 55,5% y a los 10 años del 44,4%.

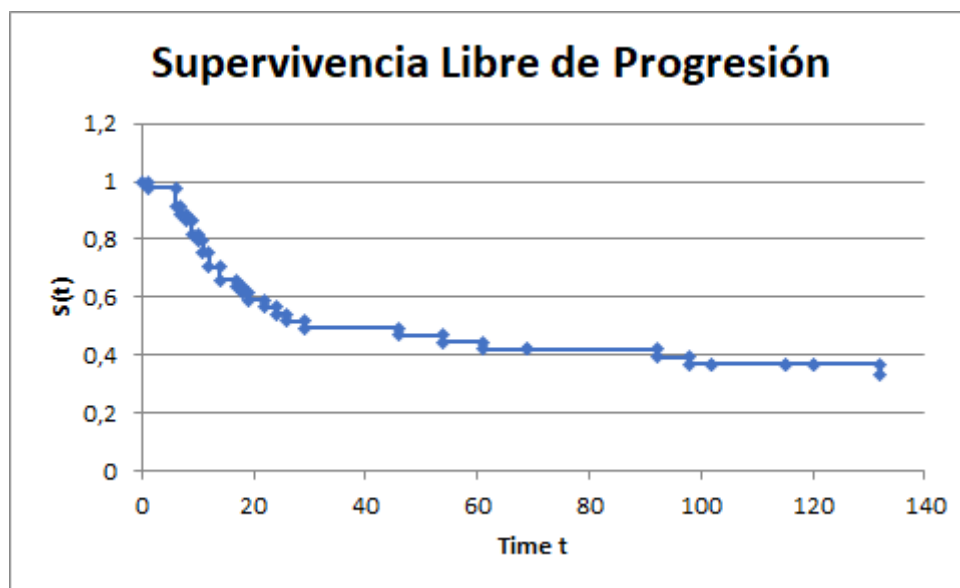
Cuadro 1.12 Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por género



Cuadro 1.12. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global, según género. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

La sobrevida global según el género, al año en el grupo A (femenino) fue de 95,2%, y en el grupo B (masculino) fue del 70,8%; a los 5 años (60 meses) de 76,1% en el género femenino y 37,5% en el masculino y a los 10 años (120 meses) de 61,9% en el género femenino y de 29,1% en el masculino.

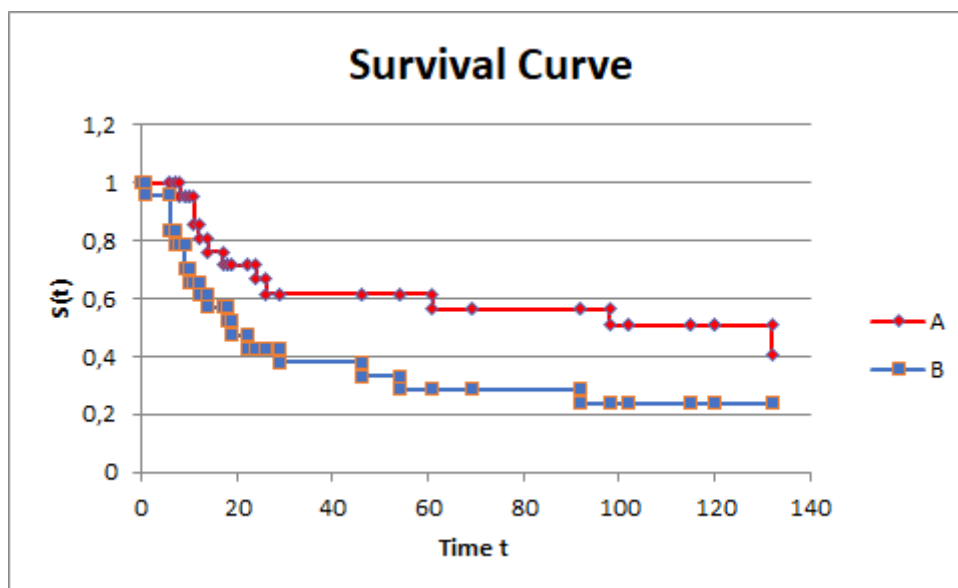
Cuadro 1.13. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión



Cuadro 1.13. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

La sobrevida libre de progresión evidenciada al año fue de 70,6%, a los 5 años (60 meses) fue 41,9% y a los 10 años del 36,7%.

Cuadro 1.14. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión por género



Cuadro 1.12. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global, por género. Realizado por la autora. Fuente: base de datos de Instituto contra el Cáncer Solca

La sobrevida libre de progresión, según el género, al año en el grupo A (femenino) fue de 80.1%, y en el grupo B (masculino) fue del 61,4%; a los 5 años (60 meses) de 56,4% en el género femenino y 28,5% en el masculino y a los 10 años (120 meses) de 50,7% en el género femenino y de 23,7% en el masculino.

Cabe resaltar que los que mayormente presentaron recidiva de la enfermedad fueron el género masculino, los de la escala de 51 o más años en adelante, los de estadiaje IIIA y IV, y la afectación ganglionar con categorización N3a y N3b.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es un tumor de alta incidencia y mortalidad con un pronóstico que se relaciona con el diagnóstico, incluyendo dentro de esto además la clasificación TNM, los ganglios linfáticos afectados, el grosor de la pared gástrica y su capacidad de generar metástasis a distancia. En los tumores en los que se localizan especialmente en la mucosa y la submucosa se puede observar una supervivencia a 5 años entre el 70 al 95% únicamente con manejo quirúrgico, sin embargo, cuando se evidencia una mayor extensión en la pared y se evidencia afectación ganglionar locorregional, la supervivencia disminuye significativamente hasta el 20 o 30% a 5 años. Los factores conocidos que contribuyen a la generación del cáncer gástrico están relacionados especialmente con factores socioeconómicos, es por esta razón que se puede evidenciar una disminución de casos tanto en la incidencia como en la mortalidad en países más desarrollados. Dentro de los factores socioeconómicos se exponen principalmente la dieta, la presencia de *Helicobacter pylori*, el consumo de tabaco y ciertas exposiciones laborales. Sin embargo, podemos observar que a pesar de que Japón al no ser un país subdesarrollado, es un país con alta incidencia de cáncer gástrico, por lo que demuestra que el factor socioeconómico no es la única variable que incrementa el riesgo de una persona de presentar dicha enfermedad. Por tanto, existen factores culturales como por ejemplo la dieta que se pueden considerar importantes para la adquisición del mismo. Esto también nos puede ayudar a entender los otros factores de riesgos que se asocian con el cáncer gástrico, tales como historia de gastrectomía parcial, historia familiar de cáncer gástrico previo, anemia perniciosa, tipo sanguíneo A y exposición a radiación ionizante.

La estadificación prequirúrgica ayuda a determinar la extensión de la enfermedad para establecer un tratamiento personalizado para el paciente. Se basa en la clasificación del TNM.

El diagnóstico prequirúrgico se basa en la confirmación de la enfermedad y su extensión. La endoscopía con biopsia es el test que permite una confirmación histológica de malignidad. La fiabilidad de la endoscopia es operador

dependiente, sin embargo, tiene una sensibilidad para la estadificación de T entre el 65 al 92% y de N entre el 50 al 95%, resultando en el cambio del manejo terapéutico en aproximadamente el 25% de los casos. Una TAC es usada para el diagnóstico de metástasis de la enfermedad con una sensibilidad de T entre el 43 al 82%. El PET SCAN aún no ha demostrado una sensibilidad adecuada de manera prequirúrgica para el diagnóstico del carcinoma gástrico, sin embargo, podría ser muy útil asociada a una tomografía.

La meta quirúrgica es completar la resección del cáncer además de los ganglios linfáticos locorregionales con la mayor seguridad y las menores secuelas. El tipo de tratamiento se establece en consenso con un equipo multidisciplinario dependiendo de la localización anatómica del tumor, el estadio prequirúrgico y las comorbilidades asociadas de cada paciente.

Los tumores que no son resecables quirúrgicamente son los que se encuentran en el nivel histológico 3 o 4 de los nódulos linfáticos. De acuerdo con “Japanese Research Society of Gastric Cancer” son los que han provocado la invasión de las estructuras vasculares mayores y metástasis distantes, así como el hígado, como una diseminación peritoneal.

La cirugía con intención curativa se puede clasificar en cuatro entidades: a) resección estándar. b) resección no-estándar, en donde la expansión de la gastrectomía y linfadenectomía ha sido modificada de acuerdo a las características del tumor. c) resección modificada, en donde se reduce la extensión de la gastrectomía y la linfadenectomía, o d) gastrectomía extendida, en donde se realiza una resección completa de los órganos adyacentes o una disección de los ganglios linfáticos que se disecan en el nivel de los ganglios linfáticos por encima de D2. La resección paliativa se aplica únicamente en las complicaciones causadas por el tumor primario, incluidas las recaídas de manera de sangrado o de obstrucción.

En los tumores antrales, una gastrectomía subtotal tiene resultados similares tanto en la supervivencia como en la mortalidad como en aquellos tumores sometidos a una gastrectomía total, con menor complicaciones y menos

alteraciones nutricionales. Las guías sobre el cáncer gástrico recomiendan dejar un margen macroscópico desde el borde del tumor de aproximadamente 5 cm.

La afectación microscópica de los márgenes de resección es un factor de peor pronóstico que aumenta el riesgo de recaída local y, por tanto, reduce la supervivencia. Por tanto, en el caso de que exista alguna amenaza en los márgenes en una gastrectomía subtotal o gastrectomía total por un tumor de cardias, se recomienda un estudio de resección de márgenes intraoperatorios.

Algunos ensayos randomizados han demostrado que la resección profiláctica del bazo no se debería realizar pues no mejora la tasa de morbilidad. La resección en bloque de órganos adyacentes sólo se recomienda cuando el tumor es directamente invasivo, porque esta resección aumenta la morbilidad, que solo es aceptada si la cirugía R0 ha sido lograda

La disección de los ganglios linfáticos a distintos niveles se define de acuerdo a la clasificación de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico. Esta clasificación define 16 grupos de ganglios. El nivel 1 (N1) que incluye los ganglios de la curvatura menor y la curvatura mayor. El nivel 2, que incluye los ganglios linfáticos de la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común, el tronco celíaco, el hilio esplénico y la arteria esplénica.

El tratamiento sistémico del cáncer gástrico ha llevado a desarrollar diferentes estrategias de tratamiento. Los fármacos utilizados en países asiáticos han demostrado un comportamiento cinético diferente en las poblaciones caucásicas de Occidente. Esto es significativo porque las diferencias de polimorfismo entre las dos poblaciones afectan la tolerabilidad y eficacia de estos fármacos.

Se ha reportado que el cáncer gástrico afecta a la población masculina en todos los grupos de edad. En este estudio se encontró que hubo mayor número de casos en hombres (53.3% vs. 46.7%) que en mujeres. Nuestra muestra se dividió en 5 grupos etarios, el grupo en donde más pacientes pudimos encontrar yacían en el grupo entre los 39 hasta los 52 años, sin embargo, se esperaría que hubiera más pacientes masculinos como en estudios antes reportados, por lo que es de

interés que en este grupo sólo encontramos 5 pacientes masculinos afectados por la enfermedad de los cuales 2 (4.4%) de ellos pertenecen al estadio IB, 2 (4.4%) pertenecen al estadio IIIA y solo 1 (2.2%) pertenece al estadio IIIB. El siguiente grupo etario con el mayor número de pacientes se encuentra entre los 67 hasta los 80 años de edad en donde sí se puede observar la característica antes mencionada, pues en este grupo compuesto por 13 participantes, 9 de ellos representan al género masculino. 2 (4.4%) pertenecen al estadio IB, 1 (2.2%) al estadio IIA, 4 (8.9%) al estadio IIIA, 1 (2.2%) al estadio IIIB y por último 1 paciente (2.2%) al estadio IV.

El estadio que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes es el IIIA, en un 44,5% y con mayor frecuencia en el género masculino, explicando de esta manera porque la supervivencia global es menor en este género. La tasa de supervivencia global del cáncer gástrico localmente avanzado oscila entre el 20 al 30% según estudios internacionales, con peor pronóstico para el género masculino. Según nuestro estudio, nuestra tasa de supervivencia se encuentra alrededor del 37%, al aplicar y basándonos en la curva de supervivencia de Kaplan-Meier podemos observar que la supervivencia global es a los 5 años (60 meses) del 55,5% y a los 10 años del 44,4%. Al comparar la sobrevida global entre ambos géneros podemos observar que en los primeros doce meses las mujeres tienen una sobrevida del 95,2% mientras que en los hombres la sobrevida es del 70,8%; a los 5 años (60 meses) la supervivencia es del 76,1% y 37,5% respectivamente. Finalmente, a los 10 años (120 meses) se evidencia una supervivencia en el género femenino del 61,9% mientras que en el género masculino del 29,1%, que evidencia una pobre sobrevida para el género masculino de manera global. Al aplicar la curva de supervivencia libre de progresión se puede observar que en el género femenino existe un porcentaje de supervivencia al primer año (12 meses) del 80.9%, mientras que en el género masculino la supervivencia al mismo año es del 61,4%. A los 5 años (60 meses), la supervivencia disminuye significativamente para ambos géneros, siendo 56,4% y 28,5% respectivamente. Finalmente, a los 10 años (120 meses) se observa una supervivencia del 50,7%, mientras que en el género masculino la supervivencia disminuye al 23,7%. Esto demuestra lo mencionado con

anterioridad pues tanto en nuestro estudio como en estudios anteriores la sobrevida es significativamente mejor en el género femenino ($p=0.07$).

En nuestro estudio se usó el protocolo McDonald para tratar a los pacientes con carcinoma gástrico localmente avanzado, que corresponde a tratamiento quirúrgico más quimioterapia a base 5 fluorouracilo y leucovorin además de radioterapia, que se debe iniciar concomitantemente con el segundo ciclo de la quimioterapia y terminar la radioterapia con el tercer ciclo de la quimioterapia.

Existen estudios que compraran el protocolo McDonald con el protocolo MAGIC en donde después del año 2007 empezaron a usar con mayor frecuencia pues iniciaban con quimioterapia prequirúrgica y sin radioterapia, en donde se demostró beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia de libre progresión, posteriormente se demostró que en el protocolo McDonald la mediana de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron superiores que en el estudio MAGIC, obteniéndose mejores resultados y con mejor resección de márgenes y menos recidivas de los pacientes. A pesar de esto se sostiene que ambos protocolos son útiles dependiendo del tipo de cáncer que presente el paciente, su localización, agresividad y tipo de cirugía necesaria por lo que ambos son utilizados hoy en día.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la tasa de sobrevida con el esquema Mc Donald en la población de estudio fue de 37,78%, considerándose realmente baja, sin embargo, la misma se asemeja a la realidad de la población mundial, logrando identificar además que la supervivencia y remisión de la enfermedad en general es mayor en el género femenino. Cuanto mayor sea el estadiaje y la afectación ganglionar mayor es la recidiva. Por último, cabe resaltar que la mayoría de los pacientes en estudio no presentaron toxicidad al tratamiento, por lo que se podría expresar que el tratamiento Mc Donald fue generalmente bien tolerado.

RECOMENDACIONES

Este estudio se realizó con el objetivo de conocer, en primera instancia, la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y la supervivencia libre de progresión, sin embargo, se evidenció que la supervivencia de los hombres es significativamente menor que en el género femenino. Este estudio es el primero que se realiza a nivel local y nacional, por lo que se recomienda la realización de estudios similares, con un tiempo de observación más actualizado, además de la estratificación en grupos con cualidades semejantes, como por ejemplo la edad, en donde se pueda evidenciar si dicha variable tiene repercusión en la recuperación del paciente, así como también en la recurrencia de la enfermedad. De la misma manera, dar seguimiento periódico a dicho estudio con el fin de medir los cambios encontrados y la aplicación de nuevos protocolos para poder compararlos y encontrar mejores beneficios o efectos secundarios de dichos protocolos manejados en los pacientes; evidenciar en qué pacientes puede usarse los diferentes protocolos y demostrar las características claves para la elección del mismo. Abrir una línea de estudio del mismo trabajo de investigación para que los estudiantes que posteriormente realicen su trabajo de titulación continúen con el mismo y se pueda dar un seguimiento anual a los pacientes pertenecientes al mismo, obtener datos certeros de la utilidad de dicho protocolo para lograr obtener datos reales de la supervivencia global, así como de las recidivas de la enfermedad de los pacientes estudiados.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a mi director, Doctor Miguel Jerves Andrade, por todo el aporte brindado a esta investigación.

A mi familia que siempre estuvo ahí para apoyarme durante todos estos años.

A mi mejor amiga Carolina Martínez, quien fue gran apoyo durante la realización de este proyecto.

A la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay por brindarnos las herramientas necesarias para la preparación de nuestra profesión.

Extiendo mi gratitud a la Institución contra el Cáncer Solca y sus respectivas autoridades, quienes me abrieron sus puertas y fueron partícipes de este estudio, de manera especial, al Doctor Andrés Andrade.

BIBLIOGRAFÍA

1. Añorve B. D, Aldaco S. F, Pérez P. P, Torrecillas T. L, Cervantes S. MG, Erazo Valle Solis AA, et al. Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico en los últimos 10 años en el Centro Médico Nacional «20 de noviembre del ISSSTE». *Gac Mex Oncol*. 2015;14(6):313–8.
2. NCCN FP. Stomach Cancer Guidelines For Patients. 2019;
3. International Agency for Research on Cancer. Stomach cancer: Globocan 2018. *Glob cancer Obs* [Internet]. 2018;876:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
4. Comité de tumores. Protocolo asistencial. Cáncer gástrico y unión gastro-esofágica. HRU Carlos Haya. 2009;1–29.
5. Villaverde RM, Gordo AMJ, del Moral ASJ, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de estómago. *Med* [Internet]. 2017;12(32):1904–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.04.011>
6. Registry GC, Registry LC, Registry C. 16 863 427. 2019;322:2018–9.
7. Comité de tumores gastro-esofágicos. Protocolos de actuación para el manejo del cáncer gástrico. Hosp Univ Donostia [Internet]. 2013;1–25. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/eu_hdon/adjuntos/Protocolo54_Cancer_Gastrico.pdf
8. Constable EC, Daniels MAM, Drew MGB, Tocher DA, Walker J V., Wood PD. Mono- and di-nuclear helical complexes of 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''''- quinquepyridine (qpy) and its 4',4''-disubstituted derivatives; crystal and molecular structures of [Co(bcpqpy)(H₂O)(MeOH)][PF₆]₂ and

- [Ni₂(bmtqpy)₂(O₂CMe)][PF₆] 3... J Chem Soc Dalt Trans. 1993;(13):1947–58.
9. Medrano-Guzmán R, Valencia-Mercado D, Luna-Castillo M, García-Ríos LE, González-Rodríguez D. Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. Cir Cir [Internet]. 2016;84(6):469–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.007>
 10. Carlos GC. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2020 Nov 21];24(4):627–36. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-actualizacion-del-diagnostico-tratamiento-del-S0716864013702013>
 11. Garrido M, Bustos M, Orellana E, Madrid J, Galindo H, Sánchez C, et al. Radio-quimioterapia postoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado. Rev Med Chil [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Nov 21];136(7):844–50. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000700004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 12. Martín Romano P. Aproximación a la individualización terapéutica en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. 2016 [cited 2020 Nov 21]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=246494&info=resumen&idioma=SPA>
 13. Respuesta histológica completa a la neoadyuvancia en carcinoma gástrico avanzado: A propósito de un caso y revisión de la literatura [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000400015

14. Csendes J. A, Cortés L. EUS, Guajardo B. M, Figueroa G. M. Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico etapas IIIC y IV sometidos a cirugía. Parte II de estudio prospectivo 2004-2012. Rev Chil Cir [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 21];66(5):451–9. Available from:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262014000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Medrano-Guzmán R, Valencia-Mercado D, Luna-Castillo M, García-Ríos LE, González-Rodríguez D. Prognostic factors for survival in patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma. Cirugía y Cir (English Ed. 2016 Nov 1;84(6):469–76.
16. Añorve B. D, Aldaco S. F, Pérez P. P, Torrecillas T. L, Cervantes S. MG, Erazo Valle Solis AA, et al. Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico en los últimos 10 años en el Centro Médico Nacional «20 de noviembre del ISSSTE». Gac Mex Oncol. 2015 Nov 1;14(6):313–8.
17. Villaverde RM, Gordo AMJ, del Moral ASJ, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de estómago. Med. 2017 May 1;12(32):1904–10.
18. Berral AV, Murua CM, de la Vega FA, García IH, Rosino AA, de Liaño ÁD, et al. Current situation in the treatment of gastric cancer. Rev Esp Enfermedades Dig [Internet]. 2012 [cited 2020 Nov 21];104(3):134–41. Available from:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082012000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=en
19. Tratamiento del cáncer de estómago (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from:
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/pro/tratamiento-estomago-pdq#_10

20. Rodríguez Santiago JM, Sasako M, Osorio J. TNM 7.a edición 2009 (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010 en Cáncer Gástrico. Hacia la simplicidad y estandarización en el manejo del cáncer gástrico. *Cir Esp* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2020 Nov 21];89(5):275–81. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-tnm-7-a-edicion-2009-uicc-ajcc--S0009739X10004434>
21. The principles of the surgical management of gastric cancer [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673153/>
22. Weledji EP. The principles of the surgical management of gastric cancer. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Nov 21];2(7):e11. Available from: [/pmc/articles/PMC5673153/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673153/?report=abstract)
23. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 6 [cited 2020 Nov 21];345(10):725–30. Available from: www.nejm.org
24. Cáncer de estómago: Tipos de tratamiento | Cancer.Net [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-estómago/tipos-de-tratamiento>
25. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer/print?search=estadios del cancer de estomago&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer/print?search=estadios%20del%20cancer%20de%20estomago&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

26. Epidemiology of gastric cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from:
[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=cancer de
estomago&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=62](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=cancer+de+estomago&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=62)

ANEXOS

Anexo 1: Abstract

ABSTRACT

Introduction: gastric cancer is a worldwide problem. It is one of the greatest causes of death, however, its incidence has decreased in the last ten years. The evidence shows that it is ranked fourth among the types of cancer most diagnosed worldwide. **Objective:** To determine the result of the adjuvant treatment in survival in patients with locally advanced gastric cancer treated surgically, during the period 2000-2010. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive study was used to demonstrate results in the survival of adjuvant treatment with McDonald's scheme in locally advanced gastric cancer. The complete sample included a total of 1,220 patients. After validating the information, a final sample of 45 patients that met all the criteria to be part of the study was used. **Results:** It was found that there were a greater number of cases in men (53.3% vs. 46.7%) than in women. The stage most frequently found in patients is IIIA, with 44.5% more frequently in males. The overall 10-year survival is 44.4%. Comparing the overall survival between genders, at 10 years' survival in the female gender is 61.9%, in the male gender 29.1%. In progression-free survival, survival in the female gender is 50.7%, while survival in the male gender decreases to 23.7%. **Conclusion:** The numbers for global survival and free progression in gastric adenocarcinoma are very similar to that of the world population, managing to identify that overall survival is higher in females.

KEYWORDS: McDonald scheme, gastric cancer, survival, global survival, progression-free survival

Translated by



Carolina Martinez

Anexo 2: recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad: 19 – 30 _____ 31 – 50 _____ 51 o más _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Procedencia: Urbano _____ Rural _____

Prestador:

MSP _____ IESS _____ ISSFA _____ SOLCA _____ GENERAL _____ PRESTADOR _____

Tipo histológico: Adenocarcinoma _____ Carcinoma de células escamosas _____

Grado: GX G1 G2 G3

Estadío:

0 (Tis, N0, M0)

IA (T1, N0, M0)

IB (T1, N1, M0 – T2, N0, M0)

II A (T1, N2, M0 – T2, N1, M0 – T3, N0, M0)

IIB (T1, N3a, M0 - T2, N2, M0 – T3, N1, M0 – T4a N0, M0)

IIIA (T2, N3a, M0 – T3, N2, M0 – T4a, N1, M0 – T4a, N2, M0 – T4b, N0, M0)

IIIB (T1, N3b, M0 - T2, N3b, M0 – T3, N3a, M0 – T4a, N3a, M0 – T4b, N1, M0 – T4b, N2, M0) IV (cualquier T, cualquier N, M1)

Tratamiento recibido: Cirugía _____ Radioterapia _____ Quimioterapia _____

Toxicidad al tratamiento: G° 1 _____ G° 2 _____ G° 3 _____ G° 4 _____ G° 5 _____

Periodo de Seguimiento: Meses _____

Sobrevida global: Meses _____

Sobrevida Libre progresión: Meses_____

Anexo 3: Toxicidad Hematológica

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability. Navigational Note: -					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements. Navigational Note: -					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors. Navigational Note: -					
Eosinophilia	>ULN and >Baseline	-	Steroids initiated	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of eosinophils in the blood. Navigational Note: -					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour. Navigational Note: -					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 g decrease in hemoglobin	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction. Navigational Note: -					

Anexo 4: Toxicidad en piel

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecia	Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of ≥50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a decrease in density of hair compared to normal for a given individual at a given age and body location. Navigational Note: -					
Body odor	Mild odor; physician intervention not indicated; self care interventions	Pronounced odor; psychosocial impact; patient seeks medical intervention	-	-	-
Definition: A disorder characterized by an abnormal body smell resulting from the growth of bacteria on the body. Navigational Note: -					
Bullous dermatitis	Asymptomatic; blisters covering <10% BSA	Blisters covering 10 - 30% BSA; painful blisters; limiting instrumental ADL	Blisters covering >30% BSA; limiting self care ADL	Blisters covering >30% BSA; associated with fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the skin characterized by the presence of bullae which are filled with fluid. Navigational Note: If infectious, consider Infections and Infestations: Rash pustular or other site-specific Infections and Infestations term.					
Dry skin	Covering <10% BSA and no associated erythema or pruritus	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated with pruritus; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by flaky and dull skin; the pores are generally fine, the texture is a papery thin texture. Navigational Note: -					
Eczema	Asymptomatic or mild symptoms; additional medical intervention over baseline not indicated	Moderate; topical or oral intervention indicated; additional medical intervention over baseline indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; IV intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by skin which becomes itchy, red, inflamed, crusty, thick, scaly, and/or forms blisters. Navigational Note: -					
Erythema multiforme	Target lesions covering <10% BSA and not associated with skin tenderness	Target lesions covering 10 - 30% BSA and associated with skin tenderness	Target lesions covering >30% BSA and associated with oral or genital erosions	Target lesions covering >30% BSA; associated with fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by target lesions (a pink-red ring around a pale center). Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Erythroderma	-	Erythema covering >90% BSA without associated symptoms; limiting instrumental ADL	Erythema covering >90% BSA with associated symptoms (e.g., pruritus or tenderness); limiting self care ADL	Erythema covering >90% BSA with associated fluid or electrolyte abnormalities; ICU care or burn unit indicated	Death
Definition: A disorder characterized by generalized inflammatory erythema and exfoliation. The inflammatory process involves > 90% of the body surface area. Navigational Note: -					
Fat atrophy	Covering <10% BSA and asymptomatic	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or tenderness; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA; associated with erythema or tenderness; limiting self-care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by shrinking of adipose tissue. Navigational Note: -					
Hair color changes	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by change in hair color or loss of normal pigmentation. Navigational Note: -					
Hair texture abnormal	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the way the hair feels. Navigational Note: -					
Hirsutism	In women, increase in length, thickness or density of hair in a male distribution that the patient is able to camouflage by periodic shaving, bleaching, or removal of hair	In women, increase in length, thickness or density of hair in a male distribution that requires daily shaving or consistent destructive means of hair removal to camouflage; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of excess hair growth in women in anatomic sites where growth is considered to be a secondary male characteristic and under androgen control (beard, moustache, chest, abdomen). Navigational Note: -					
Hyperhidrosis	Limited to one site (palms, soles, or axillae); self care interventions	Involving >1 site; patient seeks medical intervention; associated with psychosocial impact	Associated with electrolyte/hemodynamic imbalance	-	-
Definition: A disorder characterized by excessive sweating. Navigational Note: Synonym: Night sweats, diaphoresis					
Hyperkeratosis	Present	-	Limiting self-care ADLs	-	-
Definition: A disorder characterized by a thickening of the outer layer of the skin. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hypertrichosis	Increase in length, thickness or density of hair that the patient is either able to camouflage by periodic shaving or removal of hairs or is not concerned enough about the overgrowth to use any form of hair removal	Increase in length, thickness or density of hair at least on the usual exposed areas of the body [face (not limited to beard/moustache area) plus/minus arms] that requires frequent shaving or use of destructive means of hair removal to camouflage; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by hair density or length beyond the accepted limits of normal in a particular body region, for a particular age or race. Navigational Note: -					
Hypohidrosis	-	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Increase in body temperature; limiting self care ADL	Heat stroke	Death
Definition: A disorder characterized by reduced sweating. Navigational Note: -					
Lipohypertrophy	Asymptomatic and covering <10% BSA	Covering 10 - 30% BSA and associated tenderness; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated tenderness and narcotics or NSAIDs indicated; lipohypertrophy; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by hypertrophy of the subcutaneous adipose tissue at the site of multiple subcutaneous injections of insulin. Navigational Note: -					
Nail changes	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the nails. Navigational Note: -					
Nail discoloration	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the color of the nail plate. Navigational Note: -					
Nail loss	Asymptomatic separation of the nail bed from the nail plate or nail loss	Symptomatic separation of the nail bed from the nail plate or nail loss; limiting instrumental ADL	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of all or a portion of the nail. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nail ridging	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by vertical or horizontal ridges on the nails. Navigational Note: -					
Pain of skin	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin. Navigational Note: -					
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet. Also known as Hand-Foot Syndrome. Navigational Note: -					
Photosensitivity	Painless erythema and erythema covering <10% BSA	Tender erythema covering 10 - 30% BSA	Erythema covering >30% BSA and erythema with blistering; photosensitivity; oral corticosteroid therapy indicated; pain control indicated (e.g., narcotics or NSAIDs)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in sensitivity of the skin to light. Navigational Note: -					
Pruritus	Mild or localized; topical intervention indicated	Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL	Widespread and constant; limiting self care ADL or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an intense itching sensation. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Purpura	Combined area of lesions covering <10% BSA	Combined area of lesions covering 10 - 30% BSA; bleeding with trauma	Combined area of lesions covering >30% BSA; spontaneous bleeding	-	-
Definition: A disorder characterized by hemorrhagic areas of the skin and mucous membrane. Newer lesions appear reddish in color. Older lesions are usually a darker purple color and eventually become a brownish-yellow color. Navigational Note: -					
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10 - 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL; papules and/or pustules covering > 30% BSA with or without mild symptoms	Papules and/or pustules covering >30% BSA with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back. Navigational Note: -					
Rash maculo-papular	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10 - 30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental ADL; rash covering > 30% BSA with or without mild symptoms	Macules/papules covering >30% BSA with moderate or severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of macules (flat) and papules (elevated). Also known as morbilliform rash, it is one of the most common cutaneous adverse events, frequently affecting the upper trunk, spreading centripetally and associated with pruritus. Navigational Note: -					
Scalp pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin covering the top and the back of the head. Navigational Note: -					
Skin atrophy	Covering <10% BSA; associated with telangiectasias or changes in skin color	Covering 10 - 30% BSA; associated with striae or adnexal structure loss	Covering >30% BSA; associated with ulceration	-	-
Definition: A disorder characterized by the degeneration and thinning of the epidermis and dermis. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Skin hyperpigmentation	Hyperpigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hyperpigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by darkening of the skin due to excessive melanin deposition. Navigational Note: -					
Skin hypopigmentation	Hypopigmentation or depigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hypopigmentation or depigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of skin pigment (e.g., vitiligo). Navigational Note: -					
Skin induration	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding	Death
Definition: A disorder characterized by an area of hardness in the skin. Navigational Note: -					
Skin ulceration	Combined area of ulcers <1 cm; nonblanchable erythema of intact skin with associated warmth or edema	Combined area of ulcers 1 - 2 cm; partial thickness skin loss involving skin or subcutaneous fat	Combined area of ulcers >2 cm; full-thickness skin loss involving damage to or necrosis of subcutaneous tissue that may extend down to fascia	Any size ulcer with extensive destruction, tissue necrosis, or damage to muscle, bone, or supporting structures with or without full thickness skin loss	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the skin. Navigational Note: -					
Stevens-Johnson syndrome	-	-	Skin sloughing covering <10% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment, and mucous membrane detachment)	Skin sloughing covering 10 - 30% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment and mucous membrane detachment)	Death
Definition: A disorder characterized by less than 10% total body skin area separation of dermis. The syndrome is thought to be a hypersensitivity complex affecting the skin and the mucous membranes. Navigational Note: -					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Subcutaneous emphysema	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by air in the subcutaneous tissue. Navigational Note: -					
Telangiectasia	Telangiectasias covering <10% BSA	Telangiectasias covering ≥10% BSA; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by local dilatation of small vessels resulting in red discoloration of the skin or mucous membranes. Navigational Note: -					
Toxic epidermal necrolysis	-	-	-	Skin sloughing covering ≥30% BSA with associated symptoms (e.g., erythema, purpura, or epidermal detachment)	Death
Definition: A disorder characterized by greater than 30% total body skin area separation of dermis. The syndrome is thought to be a hypersensitivity complex affecting the skin and the mucous membranes. Navigational Note: -					
Urticaria	Urticarial lesions covering <10% BSA; topical intervention indicated	Urticarial lesions covering 10 - 30% BSA; oral intervention indicated	Urticarial lesions covering >30% BSA; IV intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an itchy skin eruption characterized by wheals with pale interiors and well-defined red margins. Navigational Note: -					
Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: - Navigational Note: -					

Anexo 5: Toxicidad Gastrointestinal

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Náuseas	ninguna	capaz de ingerir lo suficiente	puede comer, pero poco	ingesta casi nula	no ingesta
Vómitos	ninguno	1 episodio en 24 h	2-5 episodios en 24 h	6-10 episodios en 24 h	> 10 episodios en 24 h o requiere NP
Diarrea	ninguna	2-3 deposiciones adicionales/día	4-6 deposiciones adicionales/día, o nocturnas o retortijones moderados	7-9 deposiciones adicionales/día, o incontinencia o retortijones severos	<10 deposiciones adicionales/día, o sangre en heces, o necesita NP
Estomatitis	ninguna	úlceras con dolor, eritema, o dolor garganta ligero	eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer sólidos	eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer sólidos	requiere NP o enteral

Anexo 6: Toxicidad Hepática

Hepatobiliary disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bile duct stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; IV fluids indicated <24 hrs	Severely altered GI function; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the bile duct. Navigational Note: -					
Biliary fistula	-	Symptomatic; invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the bile ducts and another organ or anatomic site. Navigational Note: -					
Budd-Chiari syndrome	-	Medical management indicated	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; asterix; mild encephalopathy	Life-threatening consequences; moderate to severe encephalopathy; coma	Death
Definition: A disorder characterized by occlusion of the hepatic veins and typically presents with abdominal pain, ascites and hepatomegaly. Navigational Note: -					
Cholecystitis	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation involving the gallbladder. It may be associated with the presence of gallstones. Navigational Note: -					
Gallbladder fistula	Asymptomatic	Symptomatic; invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the gallbladder and another organ or anatomic site. Navigational Note: -					
Gallbladder necrosis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the gallbladder. Navigational Note: -					

Hepatobiliary disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Gallbladder obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; non-emergent operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents of the gallbladder. Navigational Note: -					
Gallbladder pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gallbladder region. Navigational Note: -					
Gallbladder perforation	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the gallbladder wall. Navigational Note: -					
Hepatic failure	-	-	Asterix; mild encephalopathy; drug-induced liver injury (DILI); limiting self care ADL	Life-threatening consequences; moderate to severe encephalopathy; coma	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the liver to metabolize chemicals in the body. Laboratory test results reveal abnormal plasma levels of ammonia, bilirubin, lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, aminotransferase, and/or prolongation of prothrombin time (INR). Drug-induced liver injury (DILI) as defined by Hy's Law. Navigational Note: -					
Hepatic hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the liver. Navigational Note: -					
Hepatic necrosis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the hepatic parenchyma. Navigational Note: -					
Hepatic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the liver region. Navigational Note: -					