



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN MANUEL ÁVILA CAMACHO

TÍTULO DE LA TESIS

DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE
LAS PROTEÍNAS CGA-1 Y CGA-6 EN LAS CÉLULAS
TUMORALES EN BIOPSIAS INCISIONALES
DE PACIENTES CONADENOCARCINOMA GÁSTRICO
POR INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DR. CARLOS HERNÁNDEZ BRITO

DIRECTORES

DRA. MARÍA ALICIA DÍAZ Y OREA
DOCTORADO EN INMUNOLOGÍA

DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE
MÉDICO NO FAMILIAR, DOCTORADO EN BIOMEDICINA MOLECULAR

DR. MAURICIO LUIS BARRÓN SOTO
MEDICO NO FAMILIAR, ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

DR. AURELIO VALENTÍN MENDOZA GARCÍA
MEDICO NO FAMILIAR, ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores María Alicia Díaz y Orea, Eduardo Gómez Conde, Mauricio Luis Barrón Soto y Aurelio Valentín Mendoza García, directores de la tesis titulada **Determinación de la expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en las células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico por inmunofluorescencia indirecta**, del Doctor Carlos Hernández Brito, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 31 de octubre del 2015

DIRECTORES DE LA TESIS



Dra. María Alicia Díaz y Orea



Dr. Eduardo Gómez Conde



Dr. Mauricio Luis Barrón Soto

Dr. Aurelio Valentín Mendoza García

DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS CGA-1 Y CGA-6 EN LAS CÉLULAS TUMORALES EN BIOPSIAS INCISIONALES DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO POR INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

AUTORES: Hernández Brito Carlos 1, Díaz y Orea María Alicia 2, Gómez Conde Eduardo 3, Barrón Soto Mauricio Luis 4, Mendoza García Aurelio Valentín 5

1. Residente del 4º año de Cirugía General, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla
2. Doctora en Ciencias, directora del Laboratorio de Inmunología Experimental de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
3. Doctor en Biomedicina Molecular, Jefe de División de Investigación en Salud en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla
4. Médico especialista en Cirugía General, adscrito al departamento de Cirugía General en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla
5. Médico especialista en Anatomía Patológica, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla

OBJETIVO: Determinar la expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal, observacional, prospectivo, homodémico. Se estudiaron 20 pacientes con cáncer gástrico difuso y 9 con cáncer gástrico intestinal del servicio de Cirugía General en la UMAE IMSS Puebla de marzo 2014 a marzo 2015 que fueron sometidos a cirugía con toma de biopsia. En ambos grupos se tomó muestra de sangre por venopuntura. Se recolectaron los bloques de parafina de 7 pacientes con cáncer difuso y 3 con intestinal. Se realizó inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando como primer anticuerpo los anticuerpos anti CGA-1 y CGA-6, y como segundo anticuerpo una anti IgG humana acoplada a fluoresceína; un precipitado verde fluorescente indicó positividad y las preparaciones fueron evaluadas en un microscopio de fluorescencia confocal Nikon.

RESULTADOS: 51% de los pacientes estudiados fueron hombres con edad de 37-82 años y el 49% mujeres con edad de 45-64 años. 30% de los pacientes padecían adenocarcinoma intestinal y 70% difuso. El 100% de las IFI fueron positivas en los pacientes con adenocarcinoma intestinal y en el 20% de los difusos para CGA-1; todas las IFI fueron negativas para CGA-6. Con los sueros de los pacientes se realizó un ELISA para determinar el nivel de positividad para CGA-1 y CGA-6. Todos los sueros fueron negativos para CGA-1. Para CGA-6 encontramos valores de D.O. elevados de 0.752 pacientes con adenocarcinoma difuso y de 0.572 para adenocarcinoma intestinal y se aplicó una prueba estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis con una $P=0.0002$ y una prueba de Dunn's con una $P= 0.05$.

CONCLUSIÓN: Estos antígenos son identificados por los pacientes con adenocarcinoma gástrico. El anticuerpo antiCGA-1 lo podemos utilizar como marcador de adenocarcinoma intestinal y el CGA-6 para su determinación en suero.

DEDICATORIA

A Dios por iluminarme y guiar mis pasos a lo largo de mi vida aún en los momentos en los que desconocía la dirección del camino.

A mis padres Pilar y Carlos con todo mi cariño y mi amor ya que han hecho todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A mi hermana Marilú por estar siempre a mi lado y apoyarme como amiga, por escucharme en las buenas y en las malas y por la que siempre velaré en la adversidad y la prosperidad.

A mis abuelos, a mis tíos y a mis primos por formar parte de mi vida con sus risas, consejos y regaños, y por mantener siempre una esperanza en mí.

A mi novia Martha por su ejemplo, comprensión, paciencia y amor.

A Apolonia por dedicar una gran parte de su vida a la mía desde mi más remota infancia.

A mis maestros por su incansable esfuerzo en hacer de mí un mejor ser humano y un mejor médico. No existe manera de agradecerles toda su enseñanza brindada.

A mis sinodales quienes guiaron y aprobaron la elaboración de esta tesis.

A la doctora María Alicia Díaz y Orea por haber depositado su confianza en mí, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible este trabajo.

Índice

1	ANTECEDENTES	1
1.1	Antecedentes generales	1
1.1.1	Introducción.....	1
1.1.2	Epidemiología.....	1
1.1.3	Etiología y factores de riesgo.....	2
1.1.3.1	Atrofia de la mucosa gástrica.....	3
1.1.3.2	Metaplasia intestinal.....	3
1.1.3.3	Factores ambientales.....	5
1.1.3.4	Genéticos.....	6
1.1.3.5	Tabaquismo y participación hormonal.....	7
1.1.4	<i>Helicobacter pylori</i>	7
1.1.5	Asociación <i>Helicobacter pylori</i> – Carcinogénesis.....	10
1.1.5.1	Factores de virulencia de <i>Helicobacter pylori</i>	11
1.1.5.2	Diagnóstico y tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i>	14
1.1.6	Clasificaciones histopatológicas de Cáncer Gástrico.....	15
1.1.6.1	Clasificación de Lauren.....	15
1.1.6.2	Clasificación de la OMS.....	16
1.1.6.3	Clasificación de Goseki.....	17
1.1.6.4	Clasificación de Ming.....	17
1.1.7	Cuadro clínico y diagnóstico de Cáncer Gástrico.....	17
1.1.8	Etapificación en el Cáncer Gástrico.....	19
1.1.8.1	Tumores susceptibles a resección quirúrgica.....	21
1.1.8.2	Tumores no susceptibles a resección quirúrgica.....	21
1.1.9	Tratamiento.....	22
1.1.9.1	Tratamiento endoscópico.....	22
1.1.9.2	Tratamiento quirúrgico.....	23
1.1.9.2.1	Relevos ganglionares del estómago y tipos de linfadenectomías.....	23
1.1.9.2.2	Gastrectomía.....	25
1.1.9.3	Quimioterapia y radioterapia.....	27
1.1.9.4	Terapias moleculares.....	29
1.1.9.5	Tratamiento paliativo.....	30
1.1.10	Pronóstico.....	31
1.1.11	Recurrencia.....	32
1.1.12	Prevención.....	33
1.2	Antecedentes específicos	35
1.2.1	Respuesta inmunológica humoral al cáncer.....	35
1.2.1.1	Producción de autoanticuerpos.....	35
1.2.1.2	Detección temprana del cáncer.....	37
1.2.2	Autoanticuerpos en el cáncer gástrico.....	38
1.2.3	Antígenos específicos tumorales y autoanticuerpos en el desarrollo de inmunoterapias para el cáncer.....	39
2	JUSTIFICACIÓN	41
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41

4	PREGUNTA CIENTÍFICA	41
5	HIPÓTESIS CIENTÍFICA	41
6	OBJETIVOS	42
6.1	Objetivo general.....	42
6.2	Objetivos específicos.....	42
7	MATERIAL Y MÉTODOS	42
7.1	Diseño del estudio.....	42
7.2	Ubicación espacio – temporal.....	42
7.3	Estrategia del trabajo.....	43
7.4	Marco muestral.....	43
7.4.1	Sujetos de estudio.....	43
7.4.2	Criterios de selección.....	43
7.4.2.1	Criterios de inclusión.....	43
7.4.2.2	Criterios de exclusión.....	44
7.4.3.3	Criterios de eliminación.....	44
7.5	Diseño y tipo de muestreo.....	44
7.6	Análisis estadístico.....	44
7.7	Variables y escala de medición.....	45
7.8	Definición de variables.....	46
7.9	Método de recolección de datos.....	46
7.10	Técnica y procedimiento.....	47
8	LOGÍSTICA	47
9	CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
10	RESULTADOS	49
11	DISCUSIÓN	58
12	CONCLUSIONES	62
13	ANEXOS	63
13.1	Cronograma de actividades.....	63
13.2	Diagrama de flujo.....	64
13.3	Cuadro de variables.....	65
13.4	Hoja de consentimiento informado.....	66
13.5	Hoja de recolección de datos.....	67
13.6	Hoja del registro nacional del proyecto.....	68
14	BIBLIOGRAFÍA	69

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1 INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el cáncer gástrico representa uno de los tumores más desafiantes debido a que generalmente el diagnóstico se realiza de manera tardía (1) pues hasta el 50% de pacientes se presenta con enfermedad irsecable (2) dejando muy pocas opciones terapéuticas disponibles (1); aunado a esto la sobrevivencia es baja debido a la frecuente recurrencia temprana por enfermedad residual (3). A pesar de la disminución de la incidencia y la mortalidad del cáncer de estómago en varios países (4), cada año se reportan alrededor de un millón de casos nuevos (5) y éste permanece como la cuarta neoplasia maligna más frecuente (4) (7.8% de todos los cánceres (6)) y la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos en todo el mundo (4) (10.4% de muertes por cáncer (7)) después del cáncer de pulmón (8). El país con mayor prevalencia del cáncer gástrico es Japón (9).

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica de la incidencia del cáncer gástrico muestra una gran heterogeneidad alrededor del mundo, aunque la mayoría ocurre en el este del continente asiático (4) (**Figura 1**). En el 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 952 000 casos nuevos de cáncer gástrico constituyendo el 6.8% del total de cánceres; más del 70% ocurrieron en ciudades desarrolladas predominando en el sexo masculino (10).



FIG 1. Distribución geográfica de incidencia de cáncer gástrico en el año 2000

ALTA MEDIA BAJA

Tomado de Piazzuelo et al. Gastric cancer: An infectious disease. Infect Dis Clin North Am. 2010; 24:853–869

En México el cáncer gástrico predomina en hombres (11) constituyendo en ellos la cuarta causa de muerte por cáncer, en mujeres ocupa el quinto lugar (9). Los estados que reportan mayor frecuencia son el Distrito Federal y Nuevo León (11), y aunque no existen estudios que comparen la clasificación de Lauren en la población mexicana, el estudio realizado por Martínez-Galindo et al. reportó al tipo difuso como más frecuente (10).

El adenocarcinoma constituye el 90% de cánceres gástricos, el 10% restante incluyen al linfoma (3%) y a los TEGI (Tumor de Estroma Gastrointestinal) (7). Basados en la clasificación de Lauren para adenocarcinomas, el 50% presenta el tipo intestinal (bien diferenciado), el 33% el difuso (indiferenciado), y el 17% presenta tumores indeterminados (7). El tipo intestinal se asocia a la infección por *H. pylori*, predomina en ancianos (7) y en áreas geográficas con alta incidencia de cáncer gástrico (12), y sus localizaciones típicas son el antro y la curvatura menor; el difuso es más común en la población joven, posee cierta predisposición genética, y presenta peor pronóstico (7).

En cuanto a la localización tumoral si bien la incidencia del cáncer gástrico ha ido disminuyendo en las últimas cuatro décadas (10), se ha reportado un aumento en la del adenocarcinoma de la unión esófagogástrica (13) aunque cabe mencionar que éstos tumores no comparten los mismos factores de riesgo ya que su asociación con *H. pylori* es poco clara (14). La enfermedad de localización distal predomina en Japón, Costa Rica, Perú, Brasil, China, Corea, Chile y Taiwan (9); de igual modo en nuestro país predomina la localización distal en el 66.5% de los casos, el resto se presenta a nivel proximal (11).

1.1.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El origen del cáncer gástrico se considera multifactorial (11). La infección crónica por *H. pylori* es la causa principal (15) y en 1994 (9) fue designada por la OMS como un carcinogénico clase I (16); debido a ello a partir de ese momento se recomendó que todo paciente con úlcera en quien se detecte al microorganismo debe recibir terapia de erradicación (9). El hecho de que sólo una pequeña proporción de gente portadora de ésta bacteria desarrolle la neoplasia sugiere que existen otros factores que contribuyen a la carcinogénesis (4).

1.1.3.1 ATROFIA DE LA MUCOSA GÁSTRICA

La atrofia de la mucosa gástrica se caracteriza por la pérdida del tejido glandular especializado del estómago con un remplazo por células metaplásicas y fibrosis intersticial (14), actualmente constituye un factor de riesgo para el cáncer gástrico tipo intestinal (1).

La tasa de progresión de la atrofia de la mucosa gástrica hacia cáncer fluctúa del 0 al 10% con una incidencia anual menor del 1% (1). Algunos estudios han tratado de identificar factores de riesgo relacionados con la progresión de las lesiones premalignas (atrofia de la mucosa y metaplasia intestinal) hacia el cáncer (1), dichos factores incluyen a la edad debido a que a mayor edad parece ser mayor la tasa de progresión, y el grado de extensión de la atrofia ya que es mayor el reemplazo de la mucosa por metaplasia intestinal (1).

La atrofia de la mucosa disminuye la producción de ácido gástrico con la consecuente proliferación bacteriana que podría incrementar la producción de acetaldehído y compuestos N.nitroso (14). Debido a la metaplasia, las células del epitelio gástrico en el fondo disminuyen la producción del pepsinógeno tipo I (PG1) al ser reemplazadas por células antrales y duodenales que secretan el pepsinógeno tipo II (PG2), los niveles de estos péptidos en suero pueden ser utilizados con fines diagnósticos (14).

Recientemente, un consenso internacional del manejo de lesiones gástricas precancerosas recomendó vigilancia endoscópica cada tres años después de realizar un diagnóstico de atrofia de la mucosa y/o de metaplasia intestinal para un diagnóstico temprano de lesiones y un manejo oportuno (1).

1.1.3.2 METAPLASIA INTESTINAL

El modelo del desarrollo del cáncer gástrico tipo intestinal progresa por las siguientes etapas precancerosas: gastritis no atrófica, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal y displasia; la severidad y el tiempo de progresión de estas etapas depende de la virulencia de la cepa de *H pylori*, y de factores ambientales y genéticos (17). Aunque la presencia de metaplasia intestinal incrementa el riesgo de cáncer gástrico este incremento es muy bajo

en comparación con el riesgo que ocasiona el esófago de Barret para el adenocarcinoma esofágico (17).

Los factores de riesgo para el desarrollo de la metaplasia incluyen la infección por *H. pylori*, el alta ingesta de sal, tabaquismo, alcoholismo y el reflujo biliar crónico (17). Los primeros focos metaplásicos aparecen generalmente en la unión del cuerpo con el antro gástrico a nivel de la incisura angular y a medida que el proceso avanza los focos aumentan de tamaño y coalescen en toda la mucosa e incluso pueden aparecer focos displásicos dispersos (17).

La metaplasia intestinal es un proceso heterogéneo y se han descrito varias clasificaciones para ella. Matsukura et al se basaron en la presencia o ausencia de enzimas digestivas de intestino delgado clasificándolas como completa si la mayoría de enzimas se expresaban y como incompleta si estaban ausentes o se expresaban solo de manera parcial, sin embargo actualmente los patólogos se basan en la morfología de las tinciones de hematoxilina-eosina para diferenciarlas (17). La metaplasia completa se diagnostica cuando el epitelio se asemeja al del intestino delgado con enterocitos eosinofílicos con borde en cepillo y células caliciformes, incluso pueden presentarse las células de Paneth; la incompleta se asemeja al epitelio colónico con múltiples e irregulares gotas de mucina de tamaño variable en el citoplasma y ausencia de bordes en cepillo (17) (**Figura 2**).

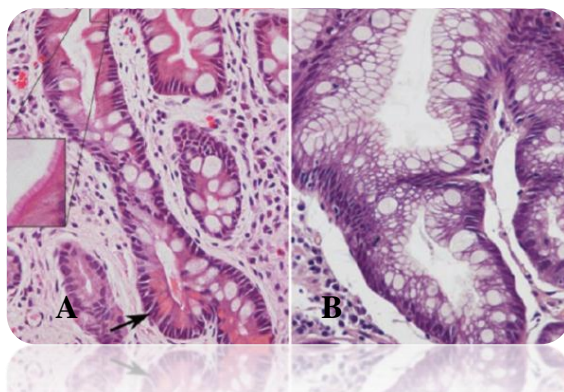


FIG 2. Microfotografía de metaplasia intestinal

A) Metaplasia completa con células caliciformes con enterocitos eosinofílicos que muestran borde en cepillo y células de Paneth

B) Metaplasia incompleta con múltiples e irregulares gotas de mucina intracitoplasmática y ausencia de borde en cepillo

Tomado de Pelayo Correa et al. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. Am J Gastroenterol. 2010; 105:493–498

Resultaría benéfico someter a los pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico a endoscopia con mapeo topográfico de todo el estómago y toma de biopsias de antro, cuerpo, cisura angular y cualquier otra lesión sospechosa debido a la naturaleza multifocal de la metaplasia; lo más importante es la distinción entre la metaplasia completa e incompleta ya que al igual que la extensión del proceso elegirán a los pacientes que ameriten vigilancia estrecha (17). La metaplasia intestinal se considera extensa cuando abarca al menos dos localizaciones o cuando es moderada o severa en más de un sitio de biopsia (17).

Otro indicador de la atrofia/metaplasia mencionado previamente son los niveles séricos de pepsinógeno propuestos por Samloff et al como una biopsia serológica debido a que reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica (17). En los estudios japoneses la atrofia gástrica se diagnostica con niveles de PG1 menores de 70 µg/l y una relación PGI/PG2 menor de 3.0; éstos criterios han mostrado una sensibilidad del 70.5% y una especificidad del 97%, sin embargo en algunos cánceres gástricos los niveles séricos de PG1 y PG2 permanecen normales debido a que el proceso de atrofia/metaplasia permanece limitado a la mucosa antral (17).

Los pacientes que presenten displasia de alto grado confirmada por al menos 2 patólogos deben someterse a resección endoscópica o quirúrgica debido a las altas probabilidades de coexistencia de un carcinoma o de lesiones metacrónicas (17). El manejo de lesiones de bajo grado se encuentra menos definido; algunos recomiendan endoscopia anual con toma de biopsia, mientras otros sugieren que la vigilancia endoscópica se realice cada 3 meses con biopsia y mapeo topográfico durante el primer año y suspender la vigilancia cuando dos endoscopías consecutivas reporten resultados negativos (17).

1.1.3.3 FACTORES AMBIENTALES

El riesgo de cáncer gástrico es más alto en el estrato socioeconómico bajo, y aunque los inmigrantes de regiones de alto riesgo a regiones de bajo riesgo persisten con el mismo a lo largo de toda su vida, su descendencia presenta un menor riesgo similar al de la región que habiten (7). Estos datos apoyan la participación de factores de riesgo ambientales (7).

Estudios ecológicos han mostrado un incremento del riesgo de cáncer de estómago de hasta el 50% en personas que consumen alimentos en escabeche debido a que la fermentación y el crecimiento de hongos y levaduras pueden ocasionar el desarrollo de carcinogénicos como el N-nitroso y micotoxinas (4). Así mismo, se ha descrito que el alta ingesta de sal se asocia a un mayor riesgo de cáncer gástrico debido a que ésta actúa directamente en la mucosa destruyendo la barrera favoreciendo el desarrollo de gastritis y la proliferación endotelial (12).

Como factores protectores se han descrito las frutas y verduras, carotenos y la vitamina C (11) debido a que los antioxidantes protegen contra el daño oxidativo (12). De igual forma, estudios observacionales han atribuido un efecto protector a los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), en especial a la aspirina (12). En el 2009 un metaanálisis reveló que los consumidores crónicos de AINES presentaron una reducción del riesgo de adenocarcinoma del cardias del 18 al 20% y del 32 al 36% para el adenocarcinoma distal debido a que dichos medicamentos suprimen la producción de ciclooxigenasas; sin embargo se requieren de más estudios para determinar la dosis óptima para la prevención así como el momento de inicio y la duración del tratamiento (12).

Hasta 10% de pacientes portadores de cáncer gástrico albergan una infección por Virus del Epstein-Barr (VEB) (16). En éstos casos el cáncer gástrico predomina en hombres, se localiza con mayor frecuencia en el cardias, y es más común la infiltración linfocitaria y la histología difusa aunque parece presentar un mejor pronóstico (7).

1.1.3.4 GENÉTICOS

El Cáncer Gástrico Difuso Hereditario es un síndrome autosómico dominante ocasionado por una mutación en el gen de la E-cadherina (CDH1) en el cromosoma 16q22 (7). Éste gen participa en la adhesión celular manteniendo la integridad del epitelio; con la herencia de un alelo mutado, la infección por *H. pylori* puede actuar como cocarcinógeno para la mutación del segundo alelo (7). El riesgo de cáncer gástrico para éstos pacientes es del 67% en hombres y del 83% en mujeres durante toda la vida y las opciones de tratamiento

incluyen la erradicación de la bacteria con vigilancia endoscópica semestral y la gastrectomía profiláctica después de los 20 años de edad (7).

1.1.3.5 TABAQUISMO Y PARTICIPACIÓN HORMONAL

La incidencia global del cáncer gástrico en hombres es de aproximadamente el doble que en mujeres; por tanto, debido a que ésta diferencia entre sexos no se puede atribuir a otros factores de riesgo, se ha propuesto un efecto protector estrogénico (16). Se ha documentado un decremento en el riesgo de cáncer gástrico en mujeres con una vida fértil más prolongada y/o que utilizan terapia hormonal de remplazo, y un incremento de riesgo en pacientes con exposición al tamoxifeno (16). Sin embargo este efecto protector estrogénico contra el cáncer de estómago requiere de más estudios para esclarecer sus causas biológicas (16).

Se considera que el tabaquismo tiene un papel causal en el cáncer gástrico (16), incrementa el riesgo de 1.5 a 1.6 veces (11) y además facilita la persistencia de la infección por *H. pylori* e incrementa el riesgo de fracaso en su erradicación (16).

Otro factor de riesgo asociado son los pólipos gástricos, en especial los hiperplásicos cuya incidencia de cáncer es de hasta 3% y cuando son adenomatosos hasta del 75% siendo de mayor riesgo los vellosos (11). También son considerados como factores de riesgo el antecedente de radioterapia en abdomen y una cirugía gástrica previa (11).

1.1.4 HELICOBACTER PYLORI

Hasta el 15% de neoplasias malignas pueden atribuirse a infecciones (9), sin embargo hasta el momento el cáncer gástrico es la única neoplasia maligna reconocida que se ocasiona por una bacteria (12). Denominada en un inicio como *Campylobacter pyloridis* por sus descubridores Warren y Marshall en 1982 (9), *H. pylori* es un bacilo Gram negativo con forma de espiral (7) que mide 2.5-4.0 µm de largo por 0.5–1.0 µm de ancho y que posee de dos a seis flagelos unipolares (9) (**Figura 3**); dicha bacteria constituye la infección bacteria crónica más común en el ser humano ya que el 50% de la población mundial la presenta (7) y se considera el factor de riesgo más poderoso para cáncer gástrico (12).

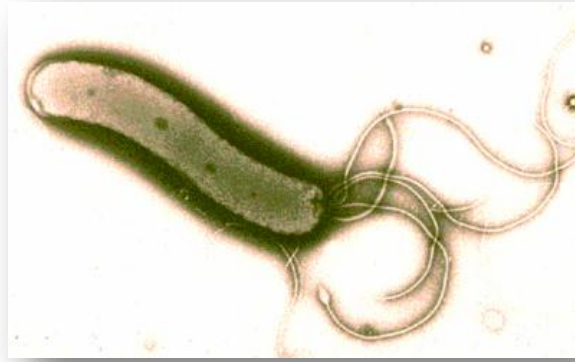


FIG 3. Microfotografía del *Helicobacter pylori*
Tomado de Serrano et al. *Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 2009; 4:193-204

Aunque la prevalencia de la infección por *H. pylori* es elevada, solo entre el 10% y 20% de los casos desarrolla los síntomas de la infección, 17% de los infectados desarrollará úlcera gástrica, el 4% presentará complicaciones de la úlcera y solo el 1% desarrollará cáncer gástrico (9). Aunque ocasiona entre el 65 y 80% de los adenocarcinomas gástricos, el hecho de que sólo el 1% desarrolle la neoplasia (7) se atribuye a la variabilidad genómica de las diferentes cepas de *H. pylori* que modifican su comportamiento y su capacidad para inducir lesiones premalignas y malignas (9), y a su interacción con los factores ambientales y propios del huésped (12). A la baja incidencia del cáncer gástrico a pesar de la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en varias regiones del mundo, tanto de alto como de bajo riesgo se la ha denominado Enigma África (12); éste fenómeno recalca la necesidad de interacción de la bacteria con otros factores de riesgo tanto ambientales como genéticos para el desarrollo de la neoplasia (12).

Generalmente la infección se presenta durante la infancia, antes de los 10 años de edad y la prevalencias de infección en países subdesarrollados y desarrollados son del 90% y del 30% respectivamente (7). Debido al largo periodo de latencia que presenta, el cáncer se presenta cuatro décadas después o incluso más tarde; durante éste periodo de latencia se desarrolla un proceso precanceroso que evoluciona desde la gastritis crónica activa no atrófica hasta el carcinoma invasivo (7), ésta cascada se conoce como secuencia de Pelayo Correa (9) y es importante mencionar que esta secuencia generalmente se observa en el cáncer gástrico tipo intestinal, en el tipo difuso no siempre se detecta (9).

El riesgo de adquirir la infección se relaciona con el estrato socioeconómico bajo y las condiciones insalubres ya que factores como el hacinamiento, la falta de agua potable, y la seropositividad materna aumentan la probabilidad de contagio (7). Los modos de transmisión de persona a persona son fecal-oral y oral-oral, y la tasa de reinfección después de la curación de la primoinfección es del 1% al año en países desarrollados y hasta del 24% en los subdesarrollados (7). La positividad a los anticuerpos IgG contra *H. pylori* se reporta en el 20% de pacientes jóvenes y en 60% de adultos (9).

La categorización del *H. pylori* como carcinógeno se basó en sus mecanismos de colonización, su patogenicidad, su elevada prevalencia en países con alta incidencia de cáncer gástrico, su alto porcentaje de positividad en casos de gastritis y úlceras gastroduodenales, el análisis de once series de casos de cáncer gástrico donde se documentó por histopatología la presencia del bacilo, cuatro cohortes prospectivas en las cuales el análisis combinado de la razón de momios fue 3.8, nueve estudios de casos y controles anidados en cohortes, su asociación con el desarrollo de lesiones premalignas, y la reducción de la incidencia de dichas lesiones y de cáncer gástrico en ensayos con terapia de erradicación (9).

Es notable el hecho de que a pesar de que ambas úlceras (gástrica y duodenal) sean ocasionadas por *H. pylori* sólo la úlcera gástrica presente un alto riesgo de neoplasia, ya que en la duodenal dicho riesgo es muy bajo (12). Esto puede deberse a que en los pacientes con úlcera duodenal la gastritis no presenta cambios atróficos (12).

Las técnicas disponibles para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* incluyen la prueba rápida de la ureasa, el examen histológico de la mucosa gástrica, los cultivos bacteriológicos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar componentes de la ureasa, las pruebas serológicas mediante técnica de ELISA en la que se determina la presencia de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el bacilo, y la prueba de aliento para detectar ureasa mediante carbono 13 o 14 (9).

1.1.5 ASOCIACIÓN HELICOBACTER PYLORI - CARCINOGENESIS

Varios eventos genéticos y epigenéticos influyen en la progresión del cáncer gástrico, sin embargo a pesar de que la mayoría de dichas alteraciones se han reportado en ambos tipos de cáncer gástrico (intestinal y difuso), cada uno de ellos presenta vías moleculares distintas para su progresión (18). La mutación p53, la expresión reducida de p27, la sobreexpresión de la ciclina E, el gen c-met y la amplificación del gen HER2 se asocian con la transformación de lesiones precancerosas al adenocarcinoma tipo intestinal (18). Por su parte, la mutación o pérdida de la glucoproteína transmembrana E.cadherina favorece el desarrollo del adenocarcinoma difuso (18). El conocimiento de las mutaciones y de las vías genéticas y moleculares de desarrollo tumoral se ha utilizado con fines terapéuticos (18).

H. pylori se asocia principalmente al desarrollo de cáncer gástrico tipo intestinal (9) y por medio de la ureasa logra adaptarse al ambiente ácido del estómago (12). La infección estimula la activación y el reclutamiento de los neutrófilos que liberan óxido nítrico y metabolitos de oxígeno reactivo como el superóxido e iones hidroxilo que dañan el ADN favoreciendo las mutaciones y la transformación maligna (7). Así mismo, debido al estado de atrofia de la mucosa y a la metaplasia disminuye la producción de ácido clorhídrico lo que eleva el pH intragástrico (7); dicha elevación permite la proliferación de bacterias reductoras de nitrato favoreciendo la formación de nitritos que actúan como carcinogénicos (7).

La secuencia precancerosa fue descrita desde 1975, antes del conocimiento de *H. pylori* (12) (**Figura 4**). El proceso inicia con la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria en la región antropilórica; la respuesta inmune inducida varía en severidad aunque generalmente ocasiona una gastritis crónica no atrófica que puede durar hasta décadas sino se erradica al patógeno (12). Posteriormente la infección se disemina hacia las regiones proximales en la mucosa oxíntica resultando en una pérdida del tejido glandular (gastritis atrófica multifocal) y en ocasiones en una úlcera gástrica; estos cambios atróficos usualmente inician a nivel de la cisura angular y se extienden hacia el antro y el cuerpo alargándose progresivamente hasta coalescer (12). Finalmente la pérdida del tejido glandular es reemplazada por tejido glandular tipo intestinal (metaplasia completa) o

colónico (metaplasia incompleta) y en esta etapa generalmente *H. pylori* tiende a desaparecer (12). En este punto una pequeña proporción progresará hacia la displasia (de bajo o alto grado) y de ahí unos cuantos desarrollarán el adenocarcinoma definido por invasión de la lámina propia (12).

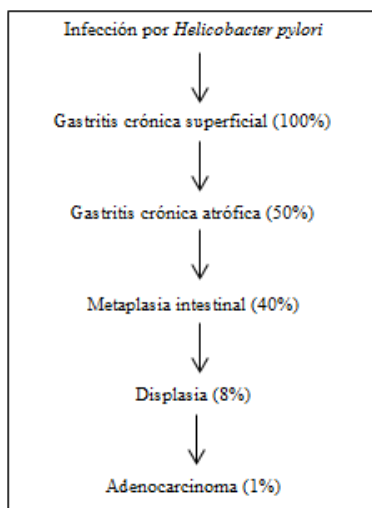


FIG 4. Cascada carcinogénica de Pelayo Correa Tomado de Journal of physiology and pharmacology 2009; 60:71-77

1.1.5.1 FACTORES DE VIRULENCIA DE HELICOBACTER PYLORI

Como ya se mencionó debido a que la mayoría de infecciones por *H. pylori* no culminan en neoplasia, se han investigado factores de virulencia que intervengan en la carcinogénesis; éstos factores incluyen a la proteína citotóxica de membrana externa (CagA), la proteína de la citotoxina vacualizante (VacA), la adhesina fijadora de antígenos de grupos sanguíneos (BabA) y la isla de patogenicidad cagPAI (19) (**Figura 5-Cuadro 1**).

La isla de patogenicidad cag (cagPAI) es un segmento de ADN que contiene 31 genes que participan en el sistema de secreción de la bacteria; aunque no se expresa en todas las cepas y en el occidente sólo se ha aislado en un 60% de ellas, en el este de Asia casi todas las cepas son cagPAI positiva (19). Aunque se ha visto que las cepas CagA positivas en occidente tienen mayor incidencia de úlcera péptica, gastritis atrófica y adenocarcinoma, estos hallazgos no se presentan en el continente asiático (19). En estudios realizados en roedores infectados con cepas de *H. pylori* con ruptura parcial o total del cagPAI se ha

presentado un menor grado de inflamación y una menor formación de úlceras, y la delección de CagA previene la carcinogénesis por la bacteria. Con respecto a esto, Ohnishi et al. mostraron la primer evidencia del potencial oncogénico de la proteína CagA in vivo mediante la expresión transgénica de ésta proteína en ratones que desarrollaron hiperplasia epitelial y adenocarcinoma gástrico y de intestino delgado (19).

Para la carcinogénesis, los estudios más recientes reportan que CagA interactúa con la proteína CagF que actúa como chaperona con su señal de secreción C-terminal, crucial para su translocación a la célula gástrica (19). CagL, otra proteína codificada por la isla de patogenicidad cagPAI, utiliza las integrinas del hospedador $\alpha 5\beta 1$ como receptores de superficie permitiendo mediante ésta interacción la translocación de CagA a la célula blanco que activa las cinasas de adhesión focal (FAKs por sus siglas en inglés) y la cinasas SRC (19). Dentro de la célula gástrica, CagA puede ser fosforilada por medio de la familia de tirosinas cinasas SRC (SFK por sus siglas en inglés) y luego por la cinasa c-ABL. Una vez fosforilada, CagA interactúa con las células del hospedador que contienen el dominio SH2 de la oncoproteína SRC que incluyen la fosfatasa de tirosina SHP-2, la tirosin cinasa SRC C-terminal, y la proteína de adaptación CRK. Todo esto, conlleva a una reorganización del citoesqueleto y a una elongación celular ocasionando el fenotipo llamado “de colibrí” por la dispersión celular. Éste proceso, con la regulación a la baja de las cinasas FAK, conduce a la activación de las cinasas ERK MAP, que promueven la progresión del ciclo celular. Éstos dos hechos apoyan el papel de CagA en la transformación celular y el desarrollo del cáncer (19).

La proteína CagA no fosforilada interactúa con las proteínas celulares de unión del epitelio zonulina (ZO-1), la cadherina-E, el receptor del factor de crecimiento hepático cMet, la proteína cadherina asociada a la β -catenina, el adaptador proteico GRB-2 y la cinasa PAR1 (19). Ésta interacción ocasiona la disrupción de las uniones celulares alterando la polaridad de las membranas e induciendo respuestas proinflamatorias y mitogénicas que pueden ser un terreno fértil para el desarrollo de la neoplasia.

A diferencia de cagPAI, la proteína de la citotoxina vacualizante (VacA) sí se encuentra presente en todas las cepas. Esta proteína codifica una preprotoxina que se monomeriza a una toxina cuyas subunidades se liberan al espacio extracelular causando múltiples alteraciones estructurales y funcionales como el incremento de la permeabilidad de la membrana por alteración de su polaridad, el bloqueo de la maduración de endosomas, la inducción de daño mitocondrial, la liberación del citocromo C y la apoptosis de células epiteliales gástricas (19).

Estudios recientes han demostrado múltiples efectos de VacA en el sistema inmune. VacA interfiere con la fagocitosis y la presentación de antígenos, y disminuye la activación de las células T de Jurkat mediante la inhibición de la activación de NFAT, un factor de transcripción que participa en la activación de las células T. Éstos efectos podrían explicar cómo *H. pylori* evade la respuesta inmune adaptativa perpetuando su infección (19).

Para la adherencia a las células del epitelio gástrico existen receptores funcionales de adhesión que incluyen al antígeno Lewis b del grupo sanguíneo fucosilado ABO y al antígeno sialyl-Lewis x/a (19). *H. pylori* mediante la adhesina fijadora de antígenos de grupos sanguíneos (BabA) se une al antígeno Lewis b, y por la adhesina de unión al ácido siálico (SabA) se une al antígeno sialyl-Lewis x/a. Estas adherencias favorecen la colonización e inflamación de la mucosa promoviendo una mayor expresión de los receptores de Lewis e incrementando la respuesta inflamatoria y el uso de nutrientes provenientes de las células dañadas. La presencia de babA, cagA y VacA (cepa triple positiva) se asocia con úlceras duodenales y adenocarcinoma gástrico en poblaciones de occidente (19).

Por último, el gen promotor de úlcera duodenal (DupA) es un nuevo blanco de estudio que se encuentra en la región de plasticidad del genoma de *H. pylori* que fue aislado de cepas en Colombia, Corea del Norte y Japón (19). Este gen presenta una posible asociación con el desarrollo de úlceras duodenales, pero no con el adenocarcinoma (19).

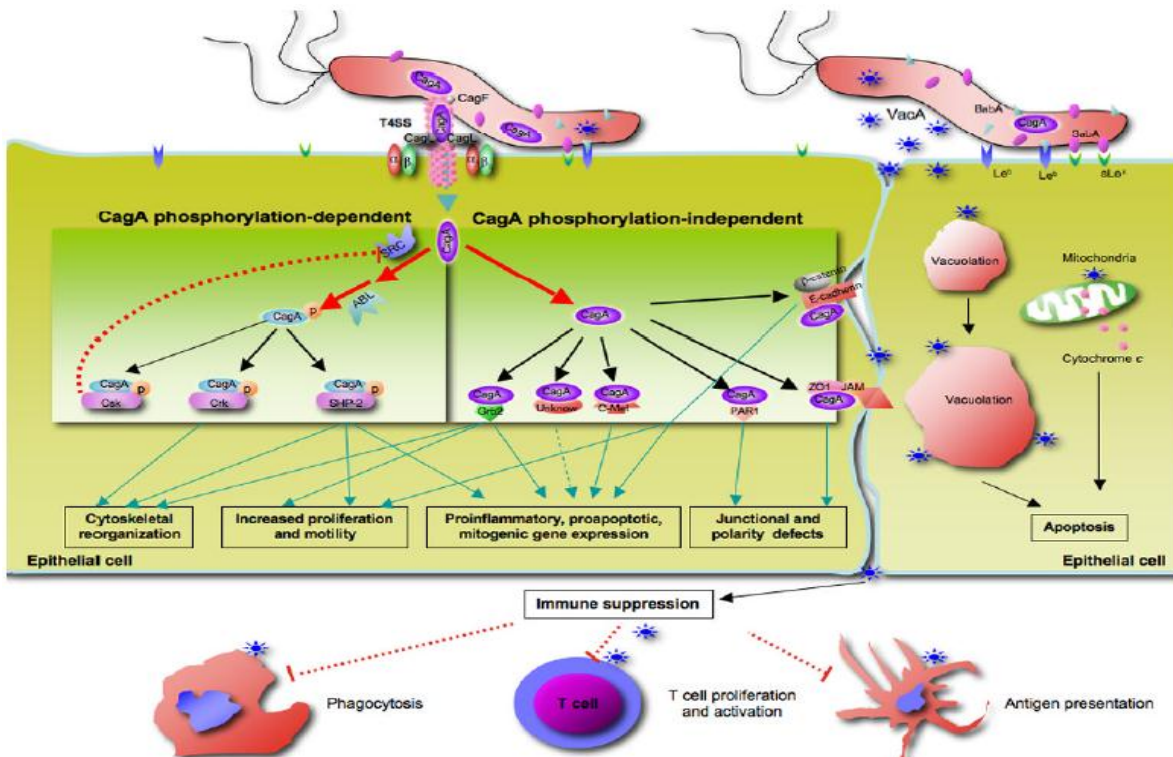


FIG 5. Patogénesis de infección por *Helicobacter pylori*. La bacteria se adhiere a las células gástricas epiteliales por las proteínas de unión BabA y SabA Lewis; posteriormente se libera la proteína CagA dentro de la célula la cual es fosforilada por SRC y las cinasas ABL. De esta manera CagA puede interactuar con las proteínas intracelulares y alterar distintas vías de señalización resultando en elongación celular, disrupción de las uniones intercelulares, pérdida de la polaridad celular, inflamación, alteración de la proliferación, y apoptosis. Los efectos de la proteína VacA incluyen la vacuolización citoplasmática, daño mitocondrial y apoptosis.

Tomado de Wen et al. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2009; 282:1–8

	Colonización de la mucosa gástrica	Inflamación de la mucosa gástrica	Transformación maligna de las células epiteliales	Etapa temprana del cáncer gástrico	Etapa avanzada del cáncer gástrico
Factores Involucrados	Aumentada cantidad y actividad de Ureasa	Interleucina 1, 6 y 8	Activación de la proteína SHP2	Inestabilidad genética	c-met
	Inducción a la hipoclorhidria	cagPAI	Activación del Factor de Necrosis -κB	Metilación del ADN	Sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico
	Adhesinas (BabA, SabA, AlpA, AlpB)	OpiA	Activación de las vías de señalización Src y MAPK/ERK	Aumento de la actividad de la Telomerasa	Alteraciones en los reguladores de la ciclina E
	Proteínas de choque térmico	Aumento de COX-2	Proteínas antiapoptosis	Mutación de la proteína P53	Amplificación y sobreexpresión de factores Angiogénicos
	Proteínas citotóxicas CagA y VacA	Sintetasa de óxido nítrico		Alteraciones en E-cadherina	

CUADRO 1. Factores y eventos detectados en la patogenia y carcinogénesis gástrica asociada a *Helicobacter pylori*

Tomado de Serrano et al. *Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 2009; 4:193-204

1.1.5.2 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI

La infección por *H. pylori* se debe descartar en pacientes con úlcera péptica o con antecedente de úlcera complicada, linfoma MALT, tratamiento prolongado con AINES o inhibidores de bomba de protones (IBP), cáncer gástrico, diagnóstico de atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia intestinal, y deficiencia de hierro de causa desconocida (9). No se recomienda su búsqueda ante dispepsia y reflujo gastroesofágico. El diagnóstico se

realiza mediante la prueba rápida de urea-ureasa y endoscopia, y en caso de sospecha elevada de infección mediante histopatología; la prueba de aliento se realiza en pacientes sin indicaciones para endoscopia (9). El tratamiento de erradicación se administra ante las mismas indicaciones y en los familiares de primer grado con cáncer gástrico siendo el esquema de elección la combinación de claritromicina y amoxicilina con un IBP durante 14 días; por otro lado el esquema de cuatro medicamentos (IBP, tinidazol, tetraciclina y bismuto) se considera como segunda opción y la combinación de un IBP, azitromicina y furazolidona constituye el esquema de tercera elección (9). La tasa de erradicación alcanza hasta el 90% de éxitos (9).

1.1.6 CLASIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE CÁNCER GÁSTRICO

Muchos estudios han investigado la correlación entre las características histopatológicas del tumor y la evolución y el pronóstico del paciente, sin embargo aún no se ha establecido alguna aplicable para dicho fin y que por tanto pudiera influir en la toma de decisiones para el tratamiento (20). Actualmente las dos clasificaciones más utilizadas son la de la OMS y la de Lauren, ésta última la más antigua e utilizada en la práctica clínica hasta el momento actual (20).

1.1.6.1 CLASIFICACIÓN DE LAUREN

Establecida en 1965, ésta clasificación ha sido la más utilizada y estudiada para el adenocarcinoma gástrico (20). Lauren dividió la histología del cáncer gástrico basándose en la morfología microscópica (18) en un tipo intestinal y un tipo difuso (20) (incluye el carcinoma con células en anillo en sello (20)), posteriormente se incluyó un tercer tipo, el indeterminado, que incluye las histologías poco comunes (20). Microscópicamente, el tipo intestinal se caracteriza por células cohesivas que forman estructuras de aspecto glandular (21); en el difuso las células carecen de interacciones intercelulares e infiltra el estroma a manera de células diseminadas (21) (**Figura 6**).

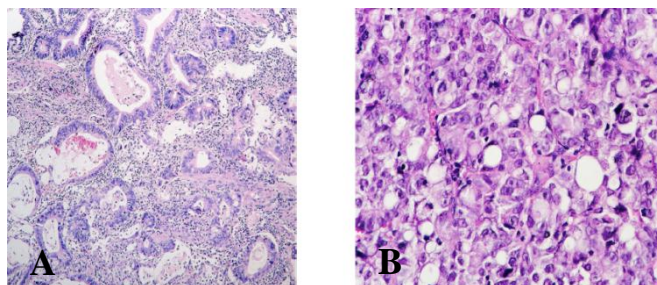


FIG 6.

A) Adenocarcinoma intestinal

B) Adenocarcinoma difuso con células en anillo en sello

Los dos tipos de adenocarcinoma presentan características moleculares distintas, así como diferentes etiologías, epidemiologías, carcinogénesis y progresiones (21). Como ya se mencionó el tipo intestinal es más frecuente en hombres y ancianos, y predomina en regiones de alto riesgo de cáncer gástrico, mientras que el difuso predomina en mujeres y jóvenes, presenta un peor pronóstico y es más común en zonas de bajo riesgo (21).

Los estudios realizados para evaluar la utilidad pronóstica de esta clasificación muestran resultados controversiales, sin embargo algunos investigadores han demostrado que puede constituir un factor pronóstico independiente ya que en sus estudios el tipo difuso ha presentado un peor desenlace (20). Aunado a esto, el tipo difuso se asocia con mayor frecuencia a una localización distal y a un estadio de T y N más avanzado, por tanto es propenso a una invasión más profunda (21).

En cuanto al diagnóstico por endoscopia y ultrasonido endoscópico, se ha que descrito que el tipo difuso puede subestimar el grado de infiltración tumoral en la categoría T, por tanto el tipo intestinal posee un manejo endoscópico más seguro según las guías de Japón, Alemania y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (20). Así mismo, las guías S3 de Alemania recomiendan un margen de resección de 8 cm para el tipo difuso y un margen de 5 cm para el intestinal debido a que se ha encontrado que el tipo difuso puede presentar un patrón de crecimiento discontinuo (20).

1.1.6.2 CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Emitida en el 2010 la clasificación de la OMS parece ser la más detallada entre todas las clasificaciones ya que incluye no sólo al adenocarcinoma gástrico, sino a todos los tipos de tumores gástricos y debido a esto se utiliza con mayor frecuencia para el estudio de tumores infrecuentes. En ésta clasificación el tipo de cáncer gástrico más común es el adenocarcinoma tubular seguido por el papilar y el mucinoso (20).

El carcinoma de células en anillo en sello (definido por la presencia de dichas células en más del 50% del tumor) constituye aproximadamente el 10% de todos los cánceres y su pronóstico es controversial ya que aunque en la actualidad la mayoría lo reporta como el de

peor pronóstico, estudios recientes indican que no difiere del mismo en cuanto a los demás tipos (20). Por otro lado el tipo papilar presenta un pronóstico sombrío por su tendencia a enfermedad metastásica, afección en la tercera edad, y una localización predominante en el tercio proximal del estómago (20). Desafortunadamente la mayoría de tumores infrecuentes de estómago solo han sido descritos en reportes de casos, y por tanto aún no se cuenta con una investigación sistemática de su pronóstico (20).

1.1.6.3 CLASIFICACIÓN DE GOSEKI

En 1992 Goseki clasificó por histopatología al cáncer gástrico en cuatro grupos corroborándolo con el patrón de crecimiento y metastásico en 200 autopsias. En esta clasificación la producción de moco mostró una fuerte asociación con el pronóstico, sin embargo muchos estudios centrados en ésta asociación no la confirmaron como un factor pronóstico independiente (20).

1.1.6.4 CLASIFICACIÓN DE MING

Esta clasificación se basa en el patrón de crecimiento de la lesión dividiéndose en dos patrones principales, el expansivo y el infiltrativo (20). Según Ming el expansivo se origina a partir de una metaplasia intestinal mientras que el infiltrativo emerge de células individuales. Aunque ésta clasificación es simple, tampoco ha sido identificada como factor pronóstico independiente (20).

1.1.7 CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico temprano se define como un adenocarcinoma confinado a la mucosa y/o submucosa sin importar la afección ganglionar (12); la mayoría de pacientes con cáncer temprano se encuentran asintomáticos o sólo presentan dispepsia y dolor epigástrico (12). Se debe tomar en cuenta que el cáncer gástrico predomina en el género masculino y durante la séptima década (11); los síntomas incluyen pérdida de peso, fatiga, saciedad temprana, dolor epigástrico y una masa palpable, hasta un 15% presenta sangrado de tubo digestivo (11). Desafortunadamente como se puede ver el cuadro no es específico (11).

La endoscopia es considerada el mejor método diagnóstico ya que permite la visualización directa de la mucosa y la toma de muestras (22) con una precisión de hasta el 95% y la probabilidad de que la biopsia sea positiva es mayor al 95% cuando se toman de seis a diez muestras (11). Según la clasificación de Bormann la apariencia macroscópica de los carcinomas avanzados puede ser polipoide, vegetante, ulcerada o infiltrativa (linitis plástica) y en ocasiones pueden coexistir combinaciones de las mismas (12) (**Figura 7**).

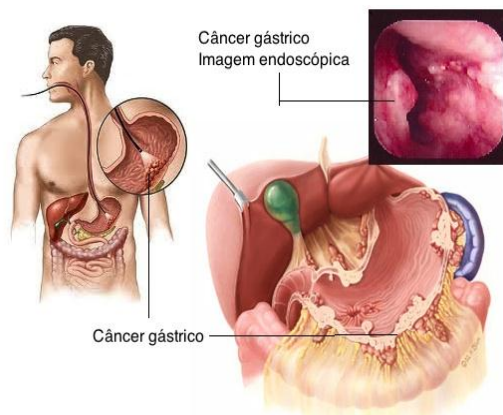


FIG 7. Imagen endoscópica de tumor gástrico en la curvatura mayor del estómago a nivel de la cisura angularis

Hasta una tercera parte de pacientes con cáncer gástrico presenta diseminación peritoneal al momento del diagnóstico, esto conlleva a una tasa de supervivencia a 5 años del 5 al 20% (2). Aunque la tomografía y la laparoscopia aumentan la tasa de diagnóstico de metástasis peritoneales ambos métodos se ven limitados por el costo y los riesgos que conllevan (2). Para ello, debido a que en las neoplasias malignas son frecuentes las anomalías del sistema de la coagulación, existe una elevación de los niveles de dímero-D como producto de la degradación de la fibrina; además del estado de hipercoagulabilidad ya inducido, el dímero-D promueve la diferenciación celular, el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la adhesión de células tumorales a las endoteliales (2). En el cáncer gástrico existe un aumento en los niveles de éste producto de degradación que se correlaciona con la profundidad de invasión tumoral, los ganglios metastásicos y la enfermedad a distancia, en especial en peritoneo (2). Por tanto su medición mediante ELISA podría constituir una prueba barata, accesible y no invasiva útil para determinar la presencia de afección peritoneal y/o recurrencia estableciendo un pronóstico más claro para decidir qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento adyuvante o paliativo (2).

1.1.8 ETAPIFICACIÓN EN EL CÁNCER GÁSTRICO

Hasta ahora el único tratamiento curativo para el cáncer gástrico es el quirúrgico, por tanto es primordial reconocer si el tumor se puede extirpar (11), para esto se deben tomar en cuenta su extensión, el comportamiento biológico y el estado general del paciente (11). La planeación de la resección tumoral se basa en los estudios de imagen (11).

El ultrasonido endoscópico aporta imágenes claras del tubo digestivo y las estructuras que lo rodean mostrando el origen tumoral y la profundidad de invasión hacia la pared del órgano constituyendo una herramienta útil para elegir modalidades terapéuticas (resección endoscópica submucosa VS cirugía) (23). En cuanto a su uso en la etapificación, Puli et al. reportaron en un metaanálisis de 22 estudios una sensibilidad y especificidad para determinar el estadio T de 88.1% y 100% para T1, de 82.3% y 95.6% para T2, de 89.7% y 94.7% para T3, y de 99.2% y 96.7% para T4 respectivamente; como puede verse, la exactitud diagnóstica es mayor para cánceres tardíos en comparación con los tempranos (23). Para la determinación de afección ganglionar prequirúrgica la precisión diagnóstica del ultrasonido endoscópico varía del 65 al 95% con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 80% (23). Su participación es limitada en la enfermedad metastásica (23) (**Figura 8**).

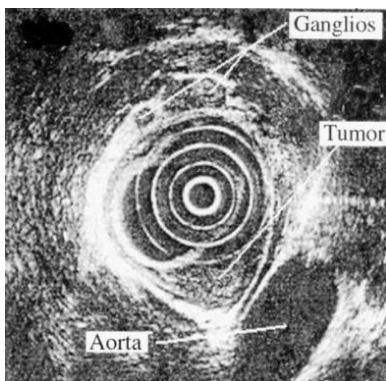


FIG 8. Ultrasonido endoscópico con la posibilidad de hacer biopsia dirigida por punción del propio tumor o de las adenopatías

A pesar de que el ultrasonido endoscópico se consideraba el estándar para diagnóstico de los estadios T y N, en especial en comparación con la tomografía computarizada (TC), actualmente la tomografía multicorte ha demostrado una mayor precisión diagnóstica en comparación con el primero además de que puede valorar el estadio M (24). La precisión diagnóstica en el estadio T se ha reportado del 88-92% para tumores tempranos, del 82-

86% para tumores localmente avanzados y hasta del 96% para invasión a órganos adyacentes; así mismo posee una precisión hasta del 89.6% para determinar la presencia de enfermedad metastásica (24). Su utilidad para determinar la afección ganglionar parece sólo limitarse a determinar su ausencia ya que posee una sensibilidad del 90%, una especificidad del 74% y una precisión diagnóstica del 79% para la categoría N0, sin embargo en estadios más avanzados no presenta superioridad al ultrasonido endoscópico (24) (**Figura 9**).

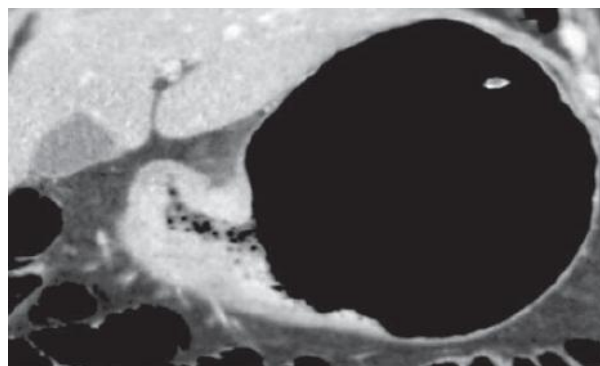


FIG 9. Engrosamiento y realce anormal de toda la pared gástrica categorizado como un T4A después del estudio histopatológico.
Tomado de Barros RHO et al. Multidetector computed tomography in the preoperative staging of gastric adenocarcinoma. Radiol Bras. 2015; 48:74–80

En la resonancia magnética (RM) el tamaño de los ganglios linfáticos se ha utilizado para predecir su componente metastásico, sin embargo no siempre es factible diferenciar estos ganglios de los ganglios normales (25). El tamaño del ganglio para considerarse metastásico es controversial, algunos opinan que un ganglio mayor de 8 mm predice su origen metastásico con una sensibilidad y especificidad de hasta el 79%, mientras que otros establecen que un diámetro mayor de 5 mm y heterogenicidad en el mismo son altamente sugestivos de malignidad (25). Aún con un componente funcional, la RM no se considera de primera elección para la etapificación N en el cáncer gástrico debido a su baja precisión diagnóstica para diferenciar a los ganglios normales de los metastásicos (25) (**Figura 10**).

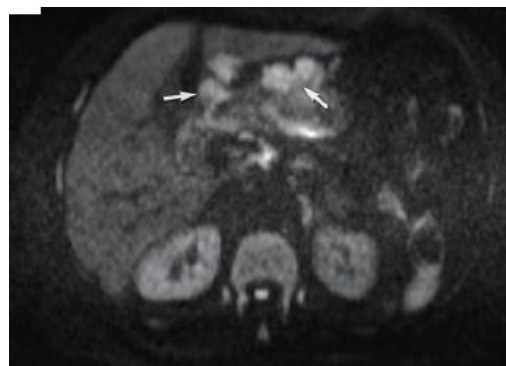


FIG 10. Ganglios perigástricos hiperintensos.
Tomado de Hasbaheci M et al. Diffusion MRI on lymph node staging of gastric adenocarcinoma. Quant Imaging Med Surg 2015; 5:392-400

La carcinomatosis peritoneal es un signo de mal pronóstico aún en ausencia de metástasis macroscópicas (11). Desafortunadamente la sensibilidad de la TAC para su demostración preoperatoria es del 28%, y por ésta razón y debido a que existe aún cierto margen de error en la etapificación por estudios de imagen, se introdujo la laparoscopia diagnóstica que presenta una sensibilidad de hasta el 85% para detectar la invasión peritoneal (11).

1.1.8.1 TUMORES SUCEPTIBLES A RESECCIÓN QUIRÚRGICA (26)

- Los tumores limitados a la mucosa (T1a) pueden resecarse por vía endoscópica en centros experimentados
- En tumores T1b a T3 se puede realizar resección gástrica con márgenes mayores de 4 cm ya sea gastrectomía total, subtotal o distal
- Los tumores T4 requieren resección en bloque con los órganos afectados
- Las resecciones gástricas deben incluir a los ganglios linfáticos perigástricos y a los de los vasos del tronco celiaco logrando al menos la resección de 15 ganglios para histopatología

1.1.8.2 TUMORES NO SUCEPTIBLES A RESECCIÓN QUIRÚRGICA (26)

- Tumores con actividad locoregional avanzada
- ✓ Afeción de los ganglios hepatoduodenales, mesentéricos y/o para aórticos en estudios de imagen o confirmado por biopsia
- ✓ Invasión a estructuras vasculares mayores

- Tumores con metástasis a distancia o siembra peritoneal

1.1.9 TRATAMIENTO

La elección entre los posibles tratamientos para el cáncer gástrico incluyendo a la resección endoscópica, la gastrectomía laparoscópica, y las linfadenectomías D1 y D2 continúa siendo materia de debate (27). La tasa de supervivencia a cinco años para el cáncer gástrico temprano es hasta del 99% si no existe invasión ganglionar (28), por tanto la decisión entre una cirugía mayor con disección ganglionar y la resección endoscópica debe tomarse en base a la profundidad del tumor (29) y el grado de afección ganglionar (27).

1.1.9.1 TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

El cáncer gástrico temprano es aquel en el que la lesión se encuentra confinada a la mucosa y submucosa sin importar su tamaño y el estado ganglionar (27); en Japón hasta el 50% de cánceres gástricos se diagnostican de manera temprana siendo susceptibles a resección endoscópica (28) ya que sólo un 6% de los casos de cánceres intramucosos presentan invasión ganglionar (27); en cambio cuando la lesión ha invadido la submucosa (sitio de linfáticos abundantes) la tasa de invasión linfática se incrementa a más del 10% (27). Los dos factores que más se relacionan con la presencia de metástasis ganglionares son el grado de diferenciación celular y de profundidad de invasión tumoral (27).

La resección endoscópica permite preservar el estómago íntegro para una adecuada calidad de vida y actualmente se ha convertido en el procedimiento preferido para el manejo del cáncer gástrico temprano sobre la gastrectomía (28). Ésta técnica es útil en pacientes que presentan múltiples comorbilidades, en especial en ancianos y además constituye una buena opción en pacientes tratados con anticoagulantes (28).

La resección endoscópica incluye a la resección mucosa y a la submucosa, sin embargo aunque la resección mucosa había sido la técnica estándar para el cáncer gástrico sin afección ganglionar en algunas ocasiones no logra la resección completa de la lesión, y por tanto ha sido sustituida por la resección submucosa (28).

Las guías actuales japonesas recomiendan la resección endoscópica submucosa para cáncer diferenciado no ulcerado en estadio pT1a con menos de 2 cm de diámetro (30), en tumores

mucosos diferenciados ulcerados de hasta 30 mm de diámetro, y en tumores diferenciados de menos de 30 mm de diámetro con una invasión submucosa de no más de 500 µm (28).

1.1.9.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.1.9.2.1 RELEVOS GANGLIONARES DEL ESTÓMAGO Y TIPOS DE LINFADENECTOMÍAS

Los relevos ganglionares del estómago fueron definidos por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JGCA por sus siglas en inglés) basándose en el flujo linfático del órgano y la probabilidad de metástasis hacia cada estación (5) (**Figura 11**). En 1989 el Centro Nacional de Cáncer en Japón creó el sistema de cómputo Maruyama para estimar el riesgo de metástasis en cada relevo ganglionar basándose en 8 variables: sexo, edad, clasificación endoscópica de Bormann, profundidad de invasión, diámetro máximo del tumor, localización y posición gástrica, y su clasificación según la OMS. La exactitud diagnóstica de éste sistema ha sido evaluada en pacientes de occidente mostrando una correlación mayor del 80% en su predicción con el estudio histopatológico (5).

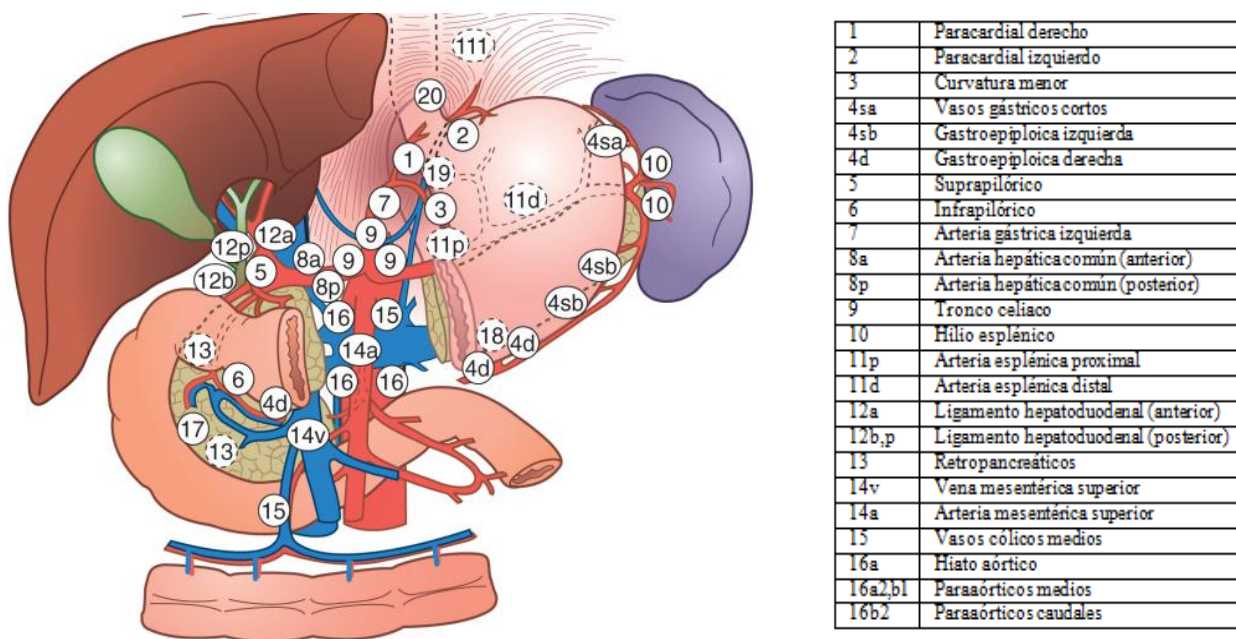


FIG 11. Niveles ganglionares del estómago

Tomado de Mercer DW, Robinson E. Stomach. In: Townsend: Sabiston Textbook of Surgery 18th ed, United States of America: Saunders; 2007.

La linfadenectomía en el cáncer se realiza con tres propósitos: etapificar la enfermedad, prevenir la recurrencia locoregional, y mejorar la tasa de supervivencia; actualmente con fines de etapificación para el cáncer gástrico se recomienda la resección de 16 ganglios en el espécimen, esto sólo se logra con la linfadenectomía D2 (5). En cuanto a las tasas de recurrencia locoregional generalmente las más bajas las reportan las instituciones tanto orientales como occidentales que realizan linfadenectomías más extendidas (5).

La controversia sobre la extensión de la linfadenectomía en el cáncer gástrico ha persistido por décadas (5) y los impresionantes resultados de series retrospectivas de los resultados de la gastrectomía D2 en Japón (Soga et al, 1979; Maruyama et al, 1987) no han sido igualados en estudios comparativos en Europa (31). Los dos estudios aleatorizados más extensos reportaron una mayor morbilidad operatoria con la linfadenectomía D2 extendida comparada con la D1 sin demostrar una ventaja en la supervivencia con la primera, sin embargo la mayoría de complicaciones asociadas con la D2 extendida se relacionaron con la esplenectomía y la resección pancreática, y la tasa más alta de sobrevivencia se observó en los pacientes sometidos a la gastrectomía D2 con preservación pancreática y esplénica (D2 modificada) (31); por tanto la mayoría concuerda en que la linfadenectomía D2 con preservación esplénica y pancreática constituye la técnica de elección en los centros de alta concentración (22).

Los primeros reportes de resultados de la gastrectomía D2 modificada fueron emitidos en Inglaterra por Sue-Ling et al en 1993 y posteriormente por Griffith et al en 1995 (31). Hoy en día aún existen dudas acerca de los beneficios de la gastrectomía D2 en el occidente, esto podría deberse a la edad de los pacientes en los que se realizan, la presencia de comorbilidades (31), una localización tumoral proximal más común (5), un mayor índice de masa corporal y a los estadios más avanzados en los que se diagnostica la neoplasia en comparación con la población asiática (31); además en Japón la mayoría de pacientes con cáncer gástrico son intervenidos en centros de tercer nivel donde se realizan hasta 200 procedimientos relacionados al año dando una gran experiencia a los cirujanos en comparación con los cirujanos en EE UU quienes practican en los centros de alta concentración entre 15 y 20 gastrectomías al año (5). Por tanto la gastrectomía D1

permanece como la más realizada en occidente (31) (en ocasiones con quimiorradioterapia (22)), mientras que en Japón la cirugía rutinaria es la D2 e incluso mayores disecciones ganglionares (5) aunque hasta el momento no se ha documentado con firmeza un mayor beneficio con linfadenectomías más extensas que la D2 (11).

A pesar de que se realizan linfadenectomías menos extendidas en EE UU, las tasas de morbilidad y mortalidad quirúrgica son más altas en dicho país en comparación con los del continente asiático (5). Aunque el efecto de la extensión de la linfadenectomía en la supervivencia aún es controversial un gran número de estudios retrospectivos han corroborado esta correlación, en especial para la enfermedad avanzada (5).

Históricamente en pacientes con cáncer avanzado se realizaba un linfadenectomía D3 que incluía la disección de los ganglios paraaórticos, sin embargo el estudio prospectivo aleatorizado del Japan Clinical Oncology Group (JCOG) no pudo demostrar un beneficio en la supervivencia en comparación con la D2 (22). Por otro lado, la burssectomía que consiste en la disección del peritoneo que recubre al páncreas y a la hoja anterior del mesocolon transversal se realiza con gran frecuencia en el cáncer avanzado en los países asiáticos, y de acuerdo a las Guías Japonesas de Tratamiento para Cáncer Gástrico éste procedimiento se recomienda para los tumores que penetran la serosa de la cara posterior del estómago; sin embargo aún no existe evidencia sólida que respalde su efectividad en la supervivencia (22).

1.1.9.2.2 GASTRECTOMÍA

La gastrectomía radical constituye el estándar del tratamiento para el cáncer gástrico (22), en especial para los tumores que no presentan invasión ganglionar ya que la mediana de supervivencia a 5 años es del 84.3% (32). Tanto la gastrectomía subtotal como la total ofrecen los mismos resultados en la supervivencia a 5 años, sin embargo la subtotal se asocia a un mejor estado nutricional y una mejor calidad de vida (11).

La gastrectomía proximal no se realiza con mucha frecuencia debido a tres razones: seguridad oncológica, beneficios funcionales y complicaciones anastomóticas (reflujo y

estenosis) (33). Actualmente su indicación se limita a cáncer gástrico temprano de localización proximal debido al potencial que existe de lesiones residuales en el remanente gástrico que llega a ser hasta del 9.1% comparado con el riesgo en el remanente de la gastrectomía distal de hasta el 2.5% (33). Las complicaciones anastomóticas parecen ser menores con la reconstrucción a base de anastomosis yeyunales en comparación con las gástricas, y de las primeras la de doble tracto (esofagoyeyunoanastomosis y gastroyeyunoanastomosis en Y de Roux) ofrece mejores resultados que la de interposición yeyunal (33) (**Figura 12**).

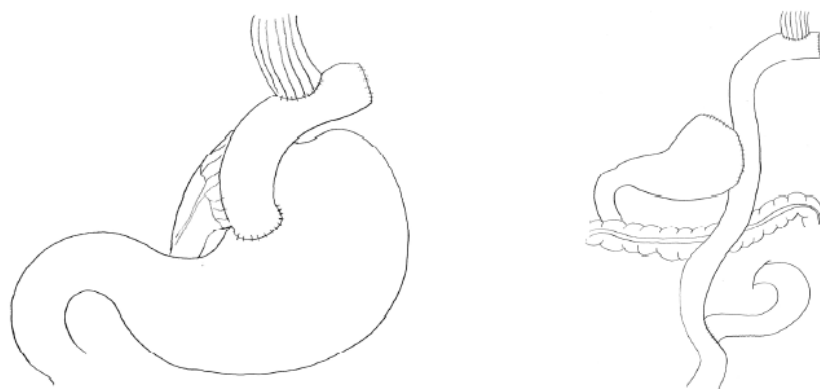


FIG 12. Esófago-yeyuno anastomosis con interposición yeyunal y con reconstrucción en Y de Roux
Tomado de Jung D et al. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. J Gastric Cancer 2015; 15:77-86

Se considera una resección curativa cuando se realiza una resección D1, D2 o D3 y se trata de un tumor T1 o T2 con N0, o cuando es un N1 y se realizó una D2 o D3 siempre que no haya metástasis a distancia ni citología peritoneal positiva (11). En cuanto a los márgenes, para un tumor de crecimiento expansivo éstos deben ser de al menos 3 cm, si se trata de un patrón infiltrativo se recomienda de 5 cm (11).

En 1991 Kitano et al. realizaron la primera gastrectomía distal laparoscópica para cáncer gástrico temprano. Muchos estudios retrospectivos y algunos prospectivos con muestras pequeñas han demostrado que la incidencia de complicaciones de la gastrectomía radical laparoscópica es similar a la abierta tomando en cuenta la extensión de la gastrectomía y el estadio tumoral (34). Como en los demás procedimientos realizados por vía laparoscópica se requiere que el cirujano conozca la anatomía a detalle y posea habilidades con éste

instrumental, y se recomienda iniciar el entrenamiento con pacientes jóvenes, delgados y con estadios tempranos de la enfermedad (34).

1.1.9.3 QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Un 40 a 60% de pacientes sometidos a una gastrectomía D2 con enfermedad localmente avanzada presenta recurrencia (22); la quimioterapia ya sea adyuvante, perioperatoria o combinada con radioterapia puede incrementar la supervivencia (35).

Desafortunadamente la quimioterapia adyuvante no ha mostrado resultados contundentes en varios estudios sobre la recurrencia. Un metaanálisis reciente del GASTRIC group en el que se evaluaron a 3838 pacientes reveló un discreto beneficio de la adyuvancia después de la cirugía curativa sugiriendo que con regímenes de fluoracilo puede disminuir la mortalidad por cáncer gástrico comparada con la cirugía sola (22). Por otro lado, el Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) realizado con 1059 pacientes reportó un aumento en la supervivencia y el periodo libre de enfermedad con ésta modalidad de tratamiento (22).

Actualmente las Guías Japonesas de Cáncer Gástrico recomiendan la quimioterapia adyuvante como terapia estándar dentro del primer año después de una gastrectomía D2 R0 para pacientes con estadios clínicos II y III excepto en tumores etapificados como T1-T3/N0 (22). En Estados Unidos se utiliza la radioquimioterapia adyuvante después de la gastrectomía D1 para compensar el control locoregional subóptimo reportando mejores resultados en comparación con la cirugía sola, sin embargo éstos beneficios no han sido evaluados en la resección D2 debido a que la mayoría de estudios en occidente se realizan en pacientes sometidos a resección D1 (22).

En el cáncer gástrico avanzado y metastásico la quimioterapia convencional muestra limitada eficacia con un periodo de supervivencia de 9 a 14 meses y hasta el momento no existe un consenso internacional que establezca el régimen de quimioterapia óptimo de primera línea; el tratamiento con un platino y una fluoropirimidina, o un triple esquema agregando epirrubicina o docetaxel es el más utilizado (35).

Como ya se mencionó la quimioterapia con dos agentes es el manejo de elección actual en muchos países asiáticos, en especial el cisplatino en combinación con infusión de 5 fluoracilo (esquema denominado CF) o con una fluoropirimidina vía oral como el capacitabine (esquema denominado CX) (6); las fluoropirimidinas orales no han mostrado inferioridad al 5-fluoracilo en infusión, e incluso confieren menos toxicidad (6). En estudios aleatorizados estos regímenes han aumentado la supervivencia de 5 o 6 meses hasta 13 meses (6).

En Europa y Estados Unidos la combinación de un platino (oxaliplatino) y la fluoropirimidina con o sin un tercer agente como el docetaxel o la epirubicina es la más utilizada como esquema de primera línea para el cáncer gástrico avanzado (6); sin embargo el beneficio de la participación de una antraciclina en el esquema aún es controversial, y por tanto en Estados Unidos se prefiere el docetaxel al igual que en varios países europeos aunque algunos aconsejan agregar un factor estimulante de colonias por la mielosupresión que puede ocasionar (6).

El irinotecan se considera un fármaco de segunda línea en el cáncer gástrico avanzado y se utiliza en caso de recaídas antes de 6 meses después de haber finalizado la quimioterapia con un esquema de primera línea (6); en caso de que la recaída se presente después de los 6 meses se debe considerar utilizar el mismo esquema ya administrado a base de platino (6).

La radioterapia generalmente se reserva para paliación de síntomas, en especial el dolor y el sangrado y existen pocos reportes que definan un esquema óptimo de la misma (6). Su uso debe indicarse con un equipo multidisciplinario y de manera individualizada en los pacientes (6).

En cuanto a la carcinomatosis peritoneal la quimioterapia sistémica rara vez tiene un efecto importante en ella y tanto la cirugía como la radioterapia no constituyen opciones de tratamiento para ésta condición (36), por tanto ésta es la causa más frecuente de irrecabilidad, incurabilidad, recurrencia y muerte en el cáncer gástrico. Para esto, desde

hace más de 20 años se ha desarrollado la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) (36).

La HIPEC permite una mejor penetración del antineoplásico a las lesiones peritoneales y su efecto se potencializa por la infusión hipertérmica que modifica a las membranas celulares, al citoesqueleto y a los procesos de reparación del DNA; sumado a éstos efectos se reduce la toxicidad sistémica del medicamento (36). El método más útil para medir el grado de enfermedad peritoneal es el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI); los pacientes sin actividad peritoneal, o con un PCI menor de 5, con invasión a la serosa y/o ganglios positivos pueden beneficiarse con la HIPEC (36). Aún se investiga su utilidad como adyuvante después de una cirugía curativa para prevenir recurrencias peritoneales y su papel paliativo en pacientes con carcinomatosis establecida (36) (**Figura 13**).



FIG 13. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) con técnica cerrada
Tomado de Oñate et al. Peritonectomía y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) en pacientes con Carcinomatosis Peritoneal por Carcinoma Gástrico. *Cancerología* 2008; 3:131-136

1.1.9.4 TERAPIAS MOLECULARES

Al igual que en otros cánceres, en el cáncer gástrico se han identificado múltiples vías de crecimiento y desarrollo tumoral ocasionadas por aberraciones genéticas y epigenéticas (37). Dichas vías intervienen en el crecimiento, la proliferación y la invasión tumoral mediante procesos que involucran a la angiogénesis y a los procesos de reparación y mutación del ADN. El estudio de estas características moleculares en el cáncer gástrico ha permitido clasificarlo, diagnosticarlo, predecir su pronóstico y crear terapias dirigidas

contra éstas vías. Existen varias terapias de éste tipo, sin embargo una gran proporción aún permanece en protocolos de investigación (37).

El Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) fue el primer agente de terapia molecular aprobado para el cáncer gástrico. En el ToGA trial (Trastuzumab for Gastric Cancer trial) 594 pacientes con sobreexpresión del receptor HER2 fueron asignados de manera aleatoria para recibir sólo quimioterapia (capecitabina/fluoracilo con cisplatino) o en combinación con el trastuzumab revelando un aumento en la mediana de supervivencia de 11.1 meses a 13.8 meses con el medicamento cumpliendo los objetivos primarios del estudio y posteriormente fue referenciado en las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (37). El factor de crecimiento epidérmico se expresa en un 30 a 50% de cánceres gástricos y se asocia a un peor pronóstico al igual que la sobreexpresión del receptor HER2 presente hasta en el 35% de los casos (37).

El bevacizumab, la primera droga antiangiogénica evaluada y utilizada como agente de primera línea en el cáncer colorectal metastásico (35) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF) que fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado fase III en 770 pacientes con cáncer gástrico (estudio AVAGAST) mostrando que agregándose a la quimioterapia en casos de cáncer avanzado mejora el periodo libre de enfermedad y la tasa de respuesta tumoral, sin embargo no mejoró la supervivencia global (37). El VEGF se expresa hasta en un 60% de cánceres esofagogástricos y se correlaciona con estadios avanzados, alto riesgo de recurrencia y a un peor pronóstico (22).

1.1.9.5 TRATAMIENTO PALIATIVO

Aún en tumores localmente avanzados la resección de órganos mejora la supervivencia (11), en estos casos no se requiere la linfadenectomía. Las indicaciones principales de cirugía paliativa incluyen:

- Eliminar síntomas que ponen en peligro la vida como obstrucción, perforación y sangrado al extraer un tumor voluminoso (11)
- Disminuir la carga tumoral para hacer la enfermedad residual más susceptible al manejo adyuvante (11)
- Disminuir las demandas metabólicas al disminuir el volumen tumoral (11)
- Efectos inmunológicos benéficos al eliminar citocinas inmunosupresoras con el tumor (11)

1.1.10 PRONÓSTICO

Las metástasis ganglionares son unos de los factores pronósticos más importantes para la sobrevivencia después de una gastrectomía con fin curativo, sin embargo a pesar de que la mayoría de pacientes operados sin afección ganglionar presenta un buen resultado un subgrupo persiste con un pronóstico sombrío. Debido a esto se han buscado otros factores que intervengan en el desenlace de la enfermedad (32).

La asociación de la edad avanzada a un peor pronóstico puede explicarse por un mayor número de comorbilidades y una expectativa de vida menor ya establecida en comparación con la población joven (32). En cuanto al tumor, la invasión a la serosa favorece su contacto con los órganos periféricos e incrementa el riesgo de siembra peritoneal, y su tamaño se correlaciona con la diseminación hematógena (32).

La invasión vascular indica una enfermedad agresiva ya que tanto la linfoangiogénesis como la angiogénesis tumoral poseen un importante rol en su progresión; como ya se mencionó esto ha conducido a la búsqueda de terapias dirigidas contra ciertos factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que participa en el desarrollo tumoral y la formación de metástasis estimulando el crecimiento vascular (32).

La afección ganglionar es el factor pronóstico más importante para la sobrevivencia, por tanto las resecciones D2 son más eficientes para remover las micrometástasis linfáticas que pueden establecerse desde los estadios más tempranos de la enfermedad, y por tanto dicha técnica se asocia a un mejor resultado (32). En cuanto a la localización múltiples

investigadores han reportado un peor pronóstico en los pacientes con cáncer gástrico proximal (10), sin embargo éste factor parece no ser decisivo en comparación con el tamaño tumoral y la invasión linfovascular (32).

Por último la expresión en la superficie celular de la glucoproteína transmembrana CD133 podría asociarse a un peor pronóstico debido a que se correlaciona con el tamaño tumoral, las metástasis ganglionares y con la infiltración linfovascular aunque su papel en el cáncer gástrico es menos claro (8). Ésta glucoproteína puede determinarse por inmunohistoquímica (IHC) y/o por reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (PCR-RT) a partir de biopsias de tejido y ha sido utilizado como marcador para identificar células madres cancerígenas en colon, pulmón, cerebro y páncreas que parecen ser responsables de la progresión, las metástasis y la recurrencia de las neoplasias debido a sus propiedades únicas de autorenovación y diferenciación hacia cualquier linaje celular (8).

1.1.11 RECURRENCIA

Más del 70% de muertes relacionadas con el tumor y de recurrencias ocurren en los primeros dos años después de la cirugía siendo ésta última la principal causa de muerte en pacientes operados con fin curativo para cáncer gástrico (3). Desafortunadamente aún se tiene poco conocimiento acerca de los patrones y factores predictores de recurrencia temprana; por tanto, todos Los pacientes intervenidos de cáncer gástrico deben monitorizarse de manera estrecha durante los primeros 2 años después de su cirugía (3).

Existen tres tipos de recurrencia temprana; hematológica, locoregional y peritoneal (3), éstas dos últimas son las más frecuentes (11). Según el estadio tumoral, se han reportado como factores independientes predictores de recurrencia temprana al tamaño tumoral y a las metástasis ganglionares para el cáncer gástrico temprano (3), y por otro lado, la edad de diagnóstico, los estadios pT y pN, el subtipo histológico según Lauren y la invasión linfovascular constituyen los factores predictores en pacientes operados por cáncer localmente avanzado (3). Tanto la quimioterapia preoperatoria como la posoperatoria presentan asociación con la recurrencia temprana (3).

1.1.12 PREVENCIÓN

La elevada mortalidad del cáncer gástrico se debe a su diagnóstico tardío; en Estados Unidos hasta dos terceras partes se diagnostican cuando el tumor ha invadido la muscular propia dejando una tasa de supervivencia a 5 años del 25% (12), por tanto las estrategias para la prevención inician al identificar a individuos con alto riesgo (17). Existe evidencia que sugiere que la erradicación de la infección por *H. pylori* atenúa e incluso reduce la tasa de progresión del proceso precanceroso (12), en particular dentro del primer año de la detección de la úlcera péptica (17). Las tasas de erradicación de la bacteria con los antimicrobianos rebasan el 90%, sin embargo es difícil identificar a los individuos portadores de la infección debido a la ausencia de síntomas, y en áreas de alta prevalencia resultaría complicado realizar pruebas diagnósticas a toda la población y administrar el medicamento, debido a ello se encuentra en desarrollo una vacuna contra la bacteria que sería aplicada como profilaxis (22).

Otras recomendaciones incluyen evitar el tabaquismo y el alta ingesta de sal, y promover el consumo de frutas y verduras frescas debido a su alto contenido de antioxidantes (17). Así mismo está bien establecida la relación del cáncer gástrico con el sobrepeso y la obesidad, por tanto además de evitar los factores de riesgo ya conocidos, se debe luchar contra dicha enfermedad (22).

En poblaciones con alta incidencia como Japón se efectúan estudios diagnósticos en ausencia de síntomas para favorecer el manejo temprano y la posibilidad de curación (12), y actualmente gracias a éstas pruebas de detección hasta el 50% de cánceres gástricos son diagnosticados en etapas temprana en dicho país (30) ya que desde el 1983 las pruebas de escrutinio para cáncer gástrico se establecieron como una política nacional en todos los ciudadanos mayores de 40 años (5). Así mismo, en 1999 Corea del Sur inició una campaña recomendando una endoscopia cada 2 años después de los 40 años de edad (5).

No se recomienda la endoscopia para detección temprana en lugares con baja incidencia y prevalencia debido a que se considera un procedimiento invasivo con potenciales

complicaciones además del costo (22). En estos sitios los criterios que se podrían emplear para una búsqueda rápida serían disfagia, pérdida de peso, y edad mayor a 55 años (12); sin embargo las pruebas de escrutinio en regiones de baja incidencia no han demostrado un impacto en la supervivencia (11).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

A la fecha no existe un marcador diagnóstico/pronóstico con elevada sensibilidad y especificidad para la detección del cáncer gástrico. Por tal motivo, el enfoque médico actual se ha dirigido a la detección temprana que permita otorgar un tratamiento curativo (38). Los antígenos tumorales fueron aislados por primera vez a partir del suero de pacientes con melanoma y actualmente los autoanticuerpos dirigidos contra estos antígenos específicos tumorales (AET) se han utilizado para detectarlos en las etapas asintomáticas de varios cánceres, por tanto podrían ser útiles como biomarcadores séricos para un diagnóstico temprano (38).

La respuesta inmunológica inducida por los AET funciona para remover las lesiones precancerosas durante las etapas tempranas de la carcinogénesis y se ha descubierto que la producción de autoanticuerpos como resultado de la inmunovigilancia tumoral precede a la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad varios meses e incluso años; de ésta manera estos biomarcadores séricos podrían anunciar las aberraciones en los procesos celulares ocasionados por la carcinogénesis de manera oportuna (38).

Los AET poseen un papel crucial en la carcinogénesis pues participan en la iniciación del cáncer, en la autosuficiencia para el crecimiento tumoral, en la evasión de la apoptosis, en el sustento de la angiogénesis, en la invasión tisular, y en el desarrollo de metástasis (38).

1.2.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA HUMORAL AL CÁNCER

1.2.1.1 PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS

Robert W. Baldwin fue el primero en establecer la presencia de una respuesta inmune contra los tumores sólidos que se desencadena para iniciar la destrucción de los AET (proteínas autólogas de las células tumorales) (38).

Los AET que han sufrido modificaciones post-traduccionales (MPT) (glucosilación, fosforilación, oxidación y escisión proteolítica) pueden ser percibidos como agentes

extraños por el sistema inmunológico induciendo la generación de un epítipo o permitiendo su presentación por el complejo mayor de histocompatibilidad a los receptores de las células T desencadenando la producción de citocinas que actúan sobre el linfocito B produciendo autoanticuerpos (38). La proteína cinasa intracelular dependiente de AMP cíclico (PKA) es secretada por las células tumorales elevándose en el suero de los pacientes, y dicha elevación se correlaciona de manera directa con los altos títulos de autoanticuerpos dirigidos contra ella en comparación con los sueros controles (38).

Aunque parte de la respuesta inmune se dirige contra neoantígenos tumorales, la mayoría de autoanticuerpos se dirigen contra antígenos propios que están expresados de manera aberrante (por ejemplo HER2/neu, p53 y ras), y la sobreexpresión de las proteínas parece incrementar la carga antigénica y aumentar la producción de anticuerpos en los pacientes con cáncer (38).

No está claro el número de modificaciones antigénicas necesarias para desencadenar la respuesta humoral, especialmente debido a que los AET descubiertos hasta el momento son en su mayoría proteínas intracelulares (38). Una hipótesis implica a una muerte aberrante de la célula tumoral con la consecuente liberación de las proteínas intracelulares modificadas que serían presentadas al sistema inmune en un ambiente de respuesta inflamatoria; la muerte aberrante de la célula tumoral puede referirse a una apoptosis defectuosa o a una necrosis (38). Los ciclos repetidos de éste proceso favorecerían la exposición persistente a las proteínas intracelulares además de ocasionar la producción de epítopos (38).

Otra hipótesis de basa en el descubrimiento de que una vez que se liberan, algunos AET mediante su interacción con los receptores específicos unidos a proteínas G pueden desencadenar la migración de leucocitos y células dendríticas inmaduras (38). Ésta actividad quimiotáctica podría alertar al sistema inmune de señales dañinas procedentes de tejidos dañados y de ésta manera se promovería la reparación tisular, además la interacción de los AET con las células dendríticas inmaduras es inmunogénica debido a que una vez que son secuestrados pueden ser presentados al sistema inmune celular (38).

Los autoanticuerpos séricos generados contra los AET podrían servir como señales moleculares tempranas para el diagnóstico y el pronóstico del cáncer, y su identificación y caracterización de función en los mecanismos celulares asociados con el desarrollo tumoral ayudaría a descubrir los eventos moleculares tempranos de la carcinogénesis (38).

1.2.1.2 DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER

La utilidad final de los autoanticuerpos yace en la detección temprana del cáncer. Muchos marcadores séricos tumorales como el antígeno carcinoembrionario (ACE), la alfafetoproteína (AFP), el antígeno prostático específico, el CA 19-9, y el CA 125 carecen de una suficiente especificidad y sensibilidad para dicho fin. Como ya se mencionó la respuesta inmune contra los AET ocurre en las etapas más tempranas durante la carcinogénesis correlacionándose con la progresión a la transformación maligna, por tanto la producción de autoanticuerpos puede ser detectada antes de cualquier de estos biomarcadores (38).

Son varios los motivos por los cuales los autoanticuerpos son útiles para la detección oportuna del cáncer. Primero, pueden detectarse desde etapas asintomáticas e incluso desde 5 años antes de la manifestación de la enfermedad; segundo, al ser detectados en suero constituyen una prueba accesible y no invasiva; tercero, los autoanticuerpos permanecen en el suero durante largos periodos y en mayores concentraciones en comparación con sus respectivos AET, y poseen una vida media hasta de 7 días (38).

Por otro lado, también poseen ciertas desventajas. La prueba de un solo autoanticuerpo carece de la sensibilidad y especificidad requerida para la detección del cáncer, y típicamente los autoanticuerpos dirigidos contra un AET específico solo se detectan en un 10 a 30% de pacientes. La razón de esta baja sensibilidad yace en la naturaleza heterogénea del cáncer que ocasiona que muchas proteínas sean procesadas de manera aberrante o reguladas en varios tipos de cánceres y por tanto ninguna proteína es perturbada por un cáncer en particular. Además ciertos AET pueden surgir en enfermedades autoinmunes y también pueden ser detectados en individuos sanos; Li et al. demostraron que más del 50%

de sueros de pacientes sanos contienen autoanticuerpos contra la alfa-enolasa y la ribonucleoproteína nuclear heterogénea L (38).

1.2.2 AUTOANTICUERPOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO

Aunque ya existen muchas opciones de tratamiento para pacientes con cáncer gástrico, su incidencia sigue en aumento. La situación se ve agravada debido que el cáncer en sus etapas iniciales es asintomático y no existen marcadores biológicos que puedan ayudar a su detección temprana.

No existe un marcador tumoral específico de cáncer gástrico, sólo se ha estudiado con marcadores presentes en otros tumores, principalmente en gastrointestinales como es el ACE (sensibilidad 31-67%), el CA19.9 (sensibilidad 28-70%) y el TAG 72 (sensibilidad 18-60%). De forma individual ninguno de ellos presenta la sensibilidad y especificidad necesaria y por tanto suelen evaluarse en forma conjunta.

Aunque se ha sugerido que su determinación puede ser de utilidad en la detección de enfermedad en estadios tempranos en poblaciones de riesgo, la baja sensibilidad que presentan estos marcadores hace que ejerzan un papel secundario en el diagnóstico.

La mayoría de biomarcadores para el cáncer gástrico tienden a asociarse con la gastritis o alguna otra alteración de la mucosa gástrica; algunos ejemplos incluyen a los pepsinógenos I y II, la gastrina-17, y los anticuerpos dirigidos contra *H. pylori*, y estos cuatro biomarcadores han sido agrupados en un GastroPanel que se utiliza para detectar anomalías en la mucosa gástrica como la atrofia (38). Aunque no son específicos para el cáncer gástrico, podrían ser de utilidad en la detección temprana del cáncer gástrico debido a que la mayoría de estas neoplasias se desarrollan a partir de un estado de inflamación crónica identificando de esta manera a pacientes con alto riesgo para el mismo (38).

La respuesta humoral al cáncer gástrico no se ha definido con claridad aunque se ha encontrado una asociación con los autoanticuerpos dirigidos contra p53 (38). Otra proteína intracelular que ha sido identificada como posible AET es la GRP78, pues se ha descrito

que dicha proteína induce una respuesta humoral dirigida en pacientes con cáncer gástrico aislándose en suero autoanticuerpos dirigidos contra la misma; sin embargo se requieren más estudios para evaluar la sensibilidad y especificidad de estos autoanticuerpos ya que también han sido relacionados con el cáncer de esófago (39).

1.2.3 ANTÍGENOS ESPECÍFICOS TUMORALES Y AUTOANTICUERPOS EN EL DESARROLLO DE INMUNOTERAPIAS PARA EL CÁNCER

En los últimos años varios autores han evaluado potenciales nuevos marcadores, entre ellos destacan la piruvatocinasa M2 específica de tumor (M2-PK), el inhibidor tisular de la metaloproteasa 1 (TIMP-1), la metaloproteasa 9 (MP-9), la alfa-1-antitripsina, y una glucosfosfoproteína de membrana implicada en el crecimiento de tumores sólidos llamada osteopontina. Los resultados preliminares en cuanto a su utilidad pronostica parecen prometedores, sin embargo ninguno de ellos se ha establecido en la práctica diaria (40, 41, 42).

Los AET podrían ser potenciales blancos para inmunoterapias, sin embargo debido a la heterogeneidad del cáncer en los pacientes los perfiles de autoanticuerpos y AET deberían ser personalizados a manera de una vacuna que se dirija contra los epítomos de los AET (38).

Desde la aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) del rituximab que se dirige contra las células B malignas CD20 positivas en los linfomas no Hodgkin, se ha desarrollado varias terapias de anticuerpos dirigidas contra proteínas celulares de superficie como el HER2/neu en el cáncer de mama y el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF) en el carcinoma de células claras (38). Estos anticuerpos monoclonales de alta especificidad (mAbs) pueden identificarse y desarrollarse mediante examen de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y mediante células activadas por fluorescencia (FACS) (43).

Li et al. generaron el mAbs MS 17-57 mediante FACS que reconoce a las fosfatasa alcalinas placentaria e intestinal (PALP y IALP respectivamente) que se expresan en las

membranas celulares de los cánceres gastrointestinales como blancos terapéuticos. Este anticuerpo monoclonal inhibió el crecimiento tumoral en estudios preliminares en ratones y detuvo la proliferación y migración de las células cancerígenas en estudios in vivo e in vitro (43).

Con la finalidad de contribuir en la búsqueda de un nuevo biomarcador en cáncer gástrico, en el Departamento de Inmunología Experimental de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla se han estudiado proteínas de secreción/excreción provenientes de células tumorales de pacientes con adenocarcinoma gástrico y se han desarrollado anticuerpos policlonales en conejo contra 7 de estas proteínas de secreción detectándose que tres de ellas podrían actuar contra blancos inmunológicos por reconocimiento de la célula tumoral, encontrando que la proteína denominada CGA 5 resultó ser la más inmunogénica al realizar IFI con el anticuerpo policlonal, y resultó ser muy específica para identificar células tumorales de pacientes con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso (Díaz-Orea, en proceso).

Los recientes avances en la detección de nuevas proteínas han contribuido al descubrimiento de potentes herramientas para el diagnóstico de muchas patologías. En este estudio se determinará la expresión de las proteínas CGA 1 y CGA 6 en células tumorales de biopsias de pacientes con cáncer gástrico, con un pesos moleculares que van de desde 500 Kda. hasta 20 Kda. Estas proteínas fueron obtenidas del sobrenadante de los cultivos primarios de células tumorales obtenidas de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico, y debido a que estas proteínas fueron descubiertas recientemente el motivo de este estudio es poder establecer su utilidad diagnóstica considerándose este trabajo original e innovador.

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a que a la fecha no existe un marcador tumoral específico del cáncer gástrico, y a que los pacientes con éste tipo de padecimiento han desarrollado anticuerpos en contra de los antígenos de secreción tumoral como las proteínas CGA1 y CGA6, en éste proyecto se verificará si éstas proteínas reconocen las células tumorales en muestras de biopsias incisionales de pacientes con cáncer gástrico sin antecedente de infección activa por *Helicobacter pylori* y sin haber recibido previo al tratamiento quirúrgico adyuvancia mediante inmunofluorescencia indirecta para detectar si pueden ser utilizadas como marcadores tumorales de diagnóstico, de pronóstico, de seguimiento y tal vez terapéutico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el día de hoy no existe ningún marcador tumoral sérico con la suficiente especificidad y sensibilidad que se eleve desde estadios iniciales para lograr un diagnóstico temprano, oportuno y certero de cáncer de estómago. Éste hecho, aunado a su evolución asintomática condiciona el gran avance de la enfermedad detectándose en más del 50% de los pacientes ya en estadios avanzados o terminales quedando fuera de tratamiento curativo dejando sólo al alcance medidas paliativas aumentando de ésta manera el número de defunciones por ésta neoplasia.

4. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la expresión de las proteínas CGA1 y CGA6 en las células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico?

5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA

En las biopsias incisionales de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico se expresan las proteínas CGA-1 y CGA-6.

6. OBJETIVO

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en las células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la expresión de la proteína CGA-1 en las células tumorales de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipo difuso.
- Evaluar la expresión de la proteína CGA-1 en las células tumorales de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.
- Evaluar la expresión de la proteína CGA-6 en las células tumorales de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipo difuso.
- Evaluar la expresión de la proteína CGA-6 en las células tumorales de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Descriptivo
- Temporalidad: Transversal
- Por asignación de la maniobra: Observacional
- Por la recolección de datos: Prospectivo
- Por la conformación de grupos: Homodémico
- Estudio de cohortes, prolectivo y homodémico

7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Éste estudio se llevó a cabo en el servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades de Puebla UMAE del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo comprendido entre marzo 2014 a marzo 2015 en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico curativo y/o a procedimientos diagnósticos que involucraran tomas de biopsia y

en pacientes con antecedente de cáncer gástrico con recolección de los bloques de parafina en el servicio de Patología del Hospital de Especialidades de Puebla UMAE.

7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO

A pacientes ubicados en el espacio y tiempo mencionados con diagnóstico de Cáncer Gástrico sin antecedente de neoadyuvancia ni infección activa por *H pylori* que fueron sometidos a gastrectomía se les realizó toma de muestra sérica por venopuntura y se tomó una biopsia incisional del tumor en la pieza, así como recolección de bloques de parafina de pacientes ya operados para realización de inmunofluorescencia indirecta tomando énfasis en el tipo histológico según la Clasificación de Lauren.

7.4 MARCO MUESTRAL

- Tamaño de muestra: Conveniente. Todo paciente que ingresó al servicio de Cirugía General que cumplía con los criterios de inclusión.
- Población fuente: Biopsias de pacientes del Departamento de Anatomía Patológica del HE Puebla.
- Material biológico: A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre por venopuntura con previa firma de consentimiento informado.

7.4.1 SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes con antecedente y/o diagnóstico de cáncer gástrico por histopatología sin infección activa por *H. pylori* y sin antecedente de adyuvancia.

7.4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico en cualquier estadio clínico y en cualquiera de las porciones anatómicas del estómago que no hayan recibido neoadyuvancia
- Pacientes sin infección activa por *Helicobacter pylori*
- Pacientes sin enfermedades autoinmunes

- Cualquier edad y género
- Que acepten participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado

7.4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neoadyuvancia previa, infección activa por *Helicobacter pylori* y/o enfermedad autoinmune
- Pacientes que no acepten participar en el estudio

7.4.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que soliciten ser dados de baja del estudio
- Pacientes de los cuales no se encuentre el expediente completo
- Pacientes de los cuales no se encuentren los bloques de parafina

7.5 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Pacientes y muestras: Se estudiaron pacientes con adenocarcinoma gástrico (tipo difuso e intestinal) y sujetos con diagnóstico de gastritis crónica por histología y sin asociación con *H. pylori*, de cualquier género y de cualquier edad del Servicio de Cirugía General y Endoscopia del Hospital de Especialidades UMAE. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre con su consentimiento por escrito, por venopuntura y al mismo tiempo se recolectaron los bloques de parafina de las biopsias incisionales de cada paciente del departamento de Anatomía Patológica del mismo hospital.

7.6 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para las variables ordinales y nominales utilizando el software Epi Info, y para determinar la diferencia entre los grupos se utilizó el software Graph Pad Instat.

Los resultados de variables cuantitativas se presentan con medidas de tendencia central (con medio \pm desviación estándar) y los de las cualitativas se expresan en porcentaje empleando frecuencias, tablas de contingencia y gráficas.

7.7 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variables de Población

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICION	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Hoja recolección
Género	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Femenino ➤ Masculino 	Hoja recolección

Variables del Estudio

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICION	EQUIPO
Expresión de la proteína CGA-1	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presente ➤ Ausente 	Microscopio de epifluorescencia Programa Image pro-plus 6.2
Expresión de la proteína CGA-6	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presente ➤ Ausente 	Microscopio de epifluorescencia Programa Image pro-plus 6.2

Variables Confusoras

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICION	EQUIPO
Variedad Histológica	Cualitativa	Nominal Binaria	Clasificación de Lauren: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intestinal ➤ Difuso 	
Estadio del tumor gástrico	Cualitativa	Ordinal	Clasificación TNM	

7.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES

EDAD

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional: Número de años de los pacientes con adenocarcinoma gástrico.

GÉNERO

Definición conceptual: Características sexuales secundarias de una persona.

Definición operacional: Paciente con adenocarcinoma gástrico masculino o femenino.

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS CGA-1 Y CGA-6

Definición conceptual: Antígenos de secreción/excreción tumoral.

Definición operacional: Presencia o ausencia de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en el tejido tumoral de los pacientes con adenocarcinoma gástrico.

ESTADIO DE TUMOR GÁSTRICO

Definición conceptual: Estadio del tumor en base a su tamaño, al número de ganglios presentes, y a la presencia o ausencia de metástasis.

Definición operacional: Clasificación TNM de la American Cancer Society.

VARIEDAD HISTOLÓGICA

Definición conceptual: Estirpe histopatológica del tumor gástrico.

Definición operacional: Determinación de la estirpe histopatológica intestinal o difusa según la clasificación de Lauren.

7.9 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Llenar hoja de recolección de datos y cuestionario.

7.10 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

Inmunofluorescencia Indirecta. Se obtuvieron los bloques de parafina de los pacientes con cáncer gástrico difuso e intestinal del Departamento de Anatomía Patológica, una vez agrupados por el tipo de cáncer, se sacaron cortes de 4µm de cada bloque de parafina de las biopsias incisionales de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, se desparafinaron e hidrataron con baños decrecientes de alcoholes hasta PBS. Las preparaciones, se bloquearon por incubación con suero de conejo al 10% durante 30 min. Se lavaron 3x con PBS y se incubaron con anticuerpos contra las proteínas CGA1 y CGA6 en PBS-BSA al 1%, en cámara húmeda, toda la noche a 4°C. Se lavaron con PBS 3x y se incubaron con el anticuerpo secundario IgG de chivo y con el anti-IgG de conejo acoplada a fluoresceína diluida 1:1000 durante 1 hr a TA en cámara húmeda. Las laminillas se lavaron y contratiñeron con azul de Evans. Se montaron con medio de montaje y se sellaron con barniz. Se observaron en un microscopio invertido marca Zeiss, modelo Axio Observer, equipado con epifluorescencia y utilizando filtros de excitación 488 y 633 nm. Las imágenes fueron tomadas utilizando el software Axiovision SE64.

8. LOGÍSTICA

RECURSOS HUMANOS

- Investigador responsable y asociados

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Microscopio de fluorescencia confocal Nikon
- Material de Laboratorio del Departamento de Inmunología

RECURSOS FINANCIEROS

- Recursos del Laboratorio del Departamento de Inmunología
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la Ley General de Salud de México promulgada en 1986 y al Código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

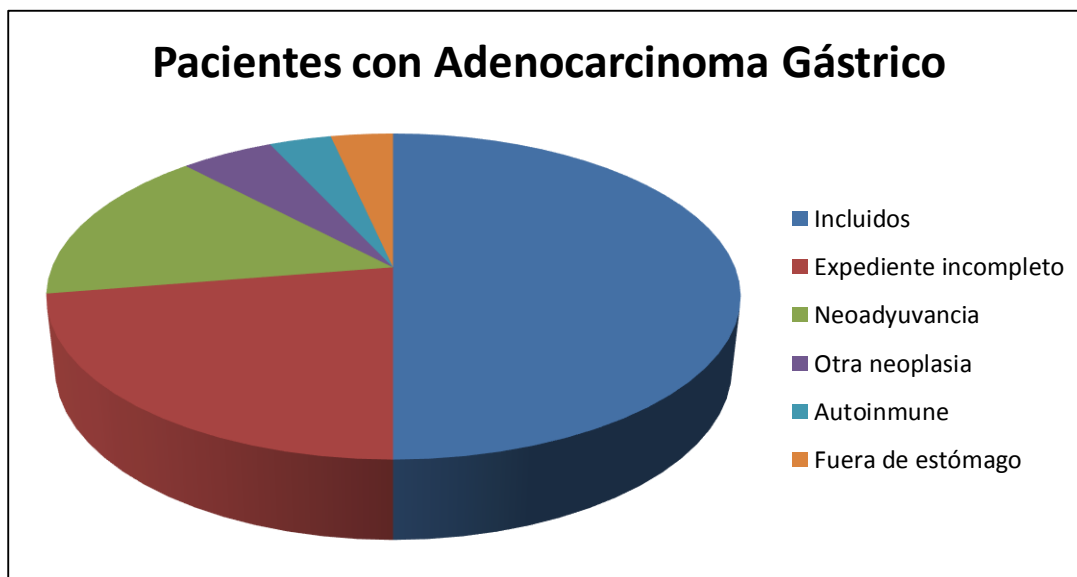
10. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Durante el tiempo referido para la realización del estudio se captaron un total de 55 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico de los cuales solo pudieron ser incluidos 29 que cumplieron con todos los criterios de inclusión (**Tabla 1 - Gráfica 1**).

MUESTRA DE PACIENTES	NÚMERO
Incluidos	29
Expediente incompleto / Sin expediente	13
Neoadyuvancia	9
Otro tipo de lesión neoplásica	3
Enfermedad autoinmune	2
Localización tumoral fuera de estómago	2
TOTAL	58

Tabla 1. Muestra total de pacientes captados con adenocarcinoma gástrico



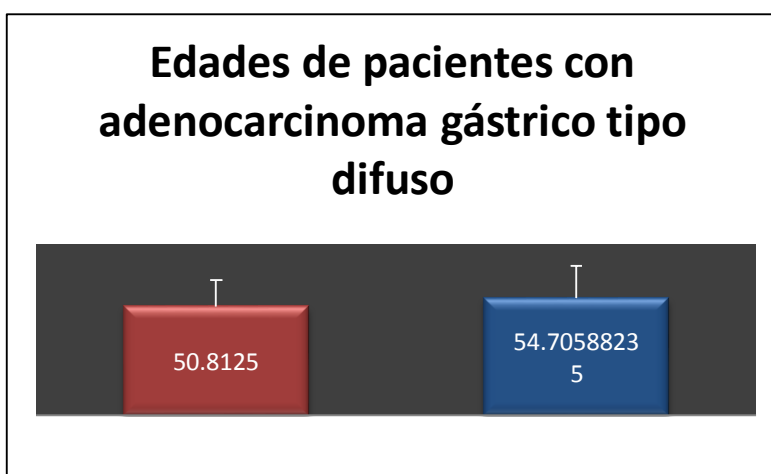
Gráfica 1. Muestra total de pacientes captados con adenocarcinoma gástrico

EDAD

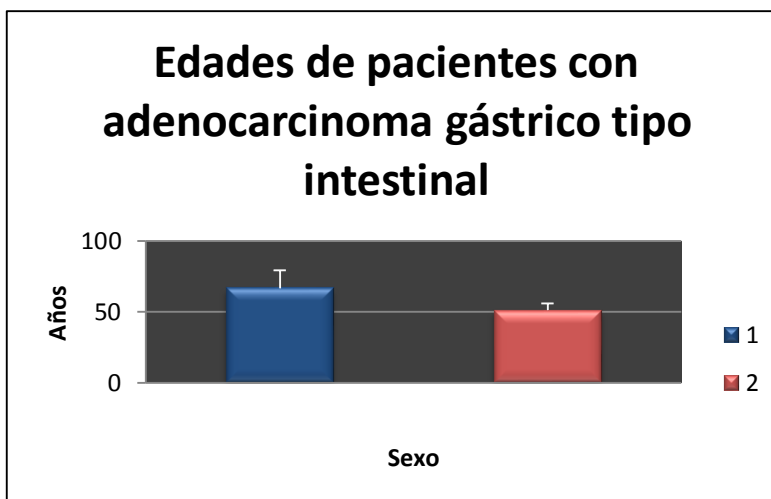
De los pacientes captados durante la realización de este estudio que padecían adenocarcinoma gástrico la edad media de diagnóstico fue de 58.1 años, con una mínima de 22 años y una máxima de 85 años (Tabla 2 - Gráficas 2 y 3).

	Media	Mediana	Moda	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de variación
EDAD	58.12	58	46	187.964	13.710	0.23

Tabla 2. Características de la Edad como variable cuantitativa



Gráfica 2. Edad promedio de pacientes del sexo femenino y masculino con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo difuso



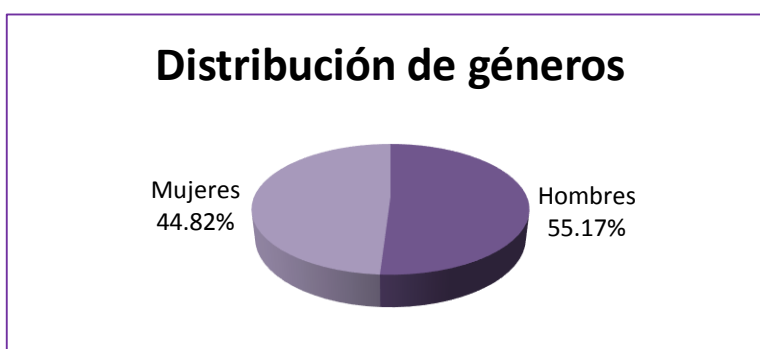
Gráfica 3. Edad promedio de pacientes del sexo masculino y femenino con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal

GÉNERO

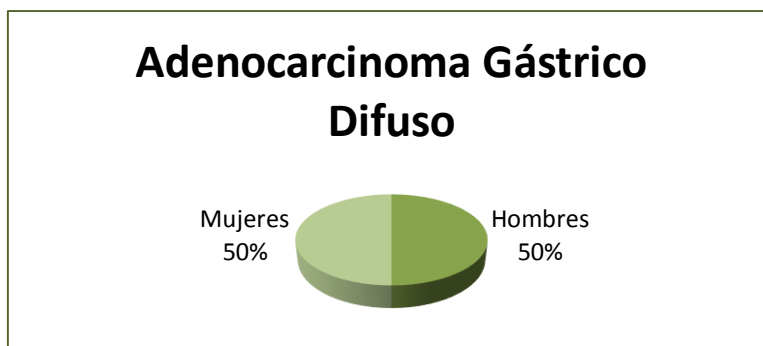
De los 29 pacientes incluidos en el estudio, se presentaron con el tipo difuso 10 hombres y 10 mujeres, y con el tipo intestinal 6 hombres y 3 mujeres (**Tabla 3 - Gráficas 4, 5 y 6**).

Género	Proporción	Porcentaje	Relación índice	Tasa	Error de cálculo	Intervalo de confianza
Masculino	0.55	55.17%	0.81	8.1	9.23	37.08 < 55.17 < 73.26
Femenino	0.44	44.82%	1.23	12.3	9.23	26.73 < 44.82 < 62.91

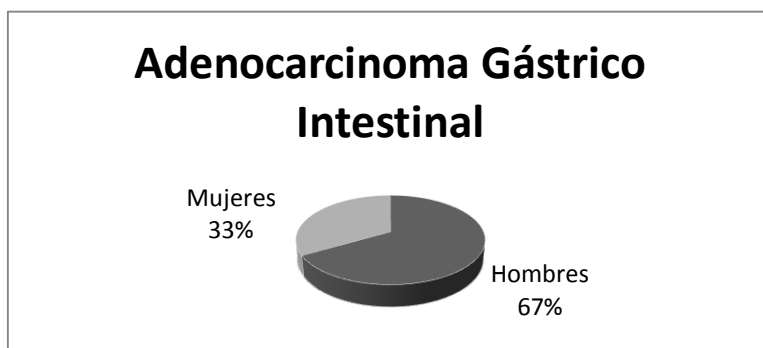
Tabla 3. Características del Género como variable cualitativa



Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma gástrico según el género



Gráfica 5. Distribución de género para el adenocarcinoma gástrico tipo difuso



Gráfica 6. Distribución de género para el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal

EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS CGA-1 Y CGA-6 EN CORTES HISTOLÓGICOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Se realizaron inmunofluorescencias indirectas en cortes desparafinados de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipos difuso e intestinal. El 100% de las IFI fueron positivas en los pacientes con adenocarcinoma tipo intestinal para la proteína CGA-1 (**Figuras 14 y 15**). Por otro lado en los cortes de las biopsias de los pacientes con adenocarcinoma tipo difuso no hubo reconocimiento de esta proteína (IFI negativa) (**Figura 16**). En cuanto a la proteína CGA-6 todas las IFI fueron negativas (figura no mostrada).

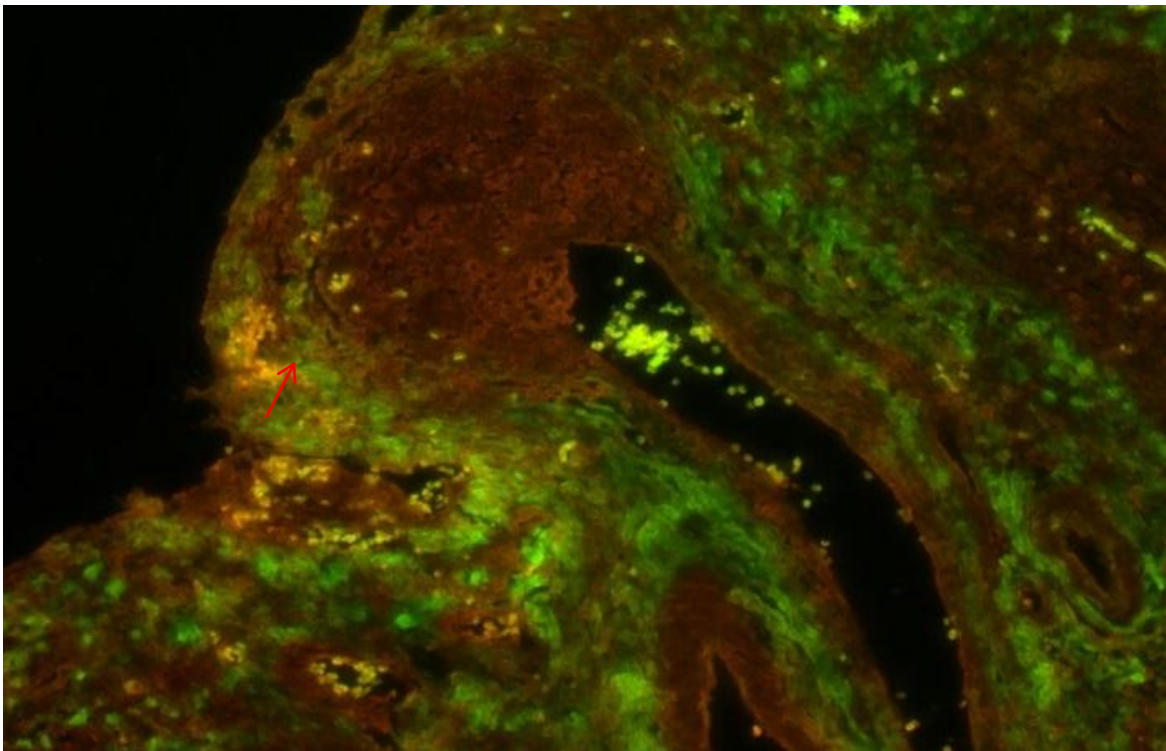


FIG.14 PROTEÍNA CGA-1. IFI en biopsia de paciente con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal estadio clínico III. Se observa un patrón fluorescente homogéneo en el citoplasma de las células tumorales (flecha roja)

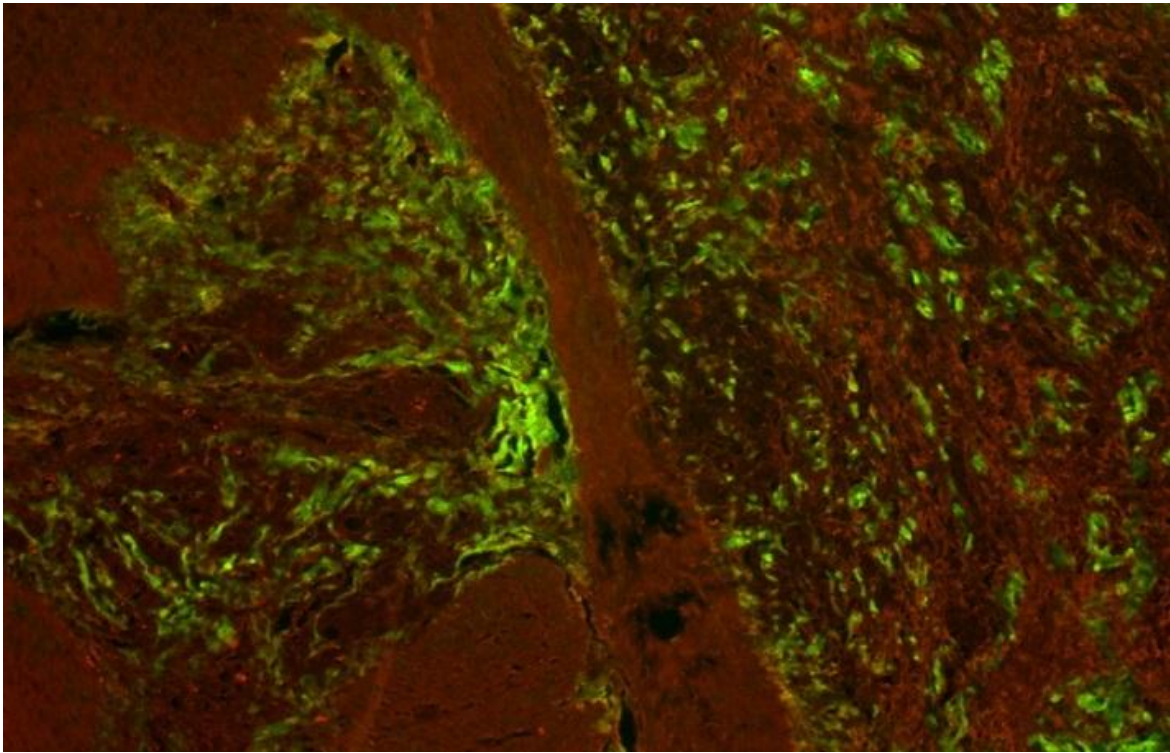


FIG. 15 PROTEÍNA CGA-1. IFI en biopsia de paciente con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal estadio clínico III. Se observa un patrón fluorescente homogéneo en el citoplasma de las células tumorales

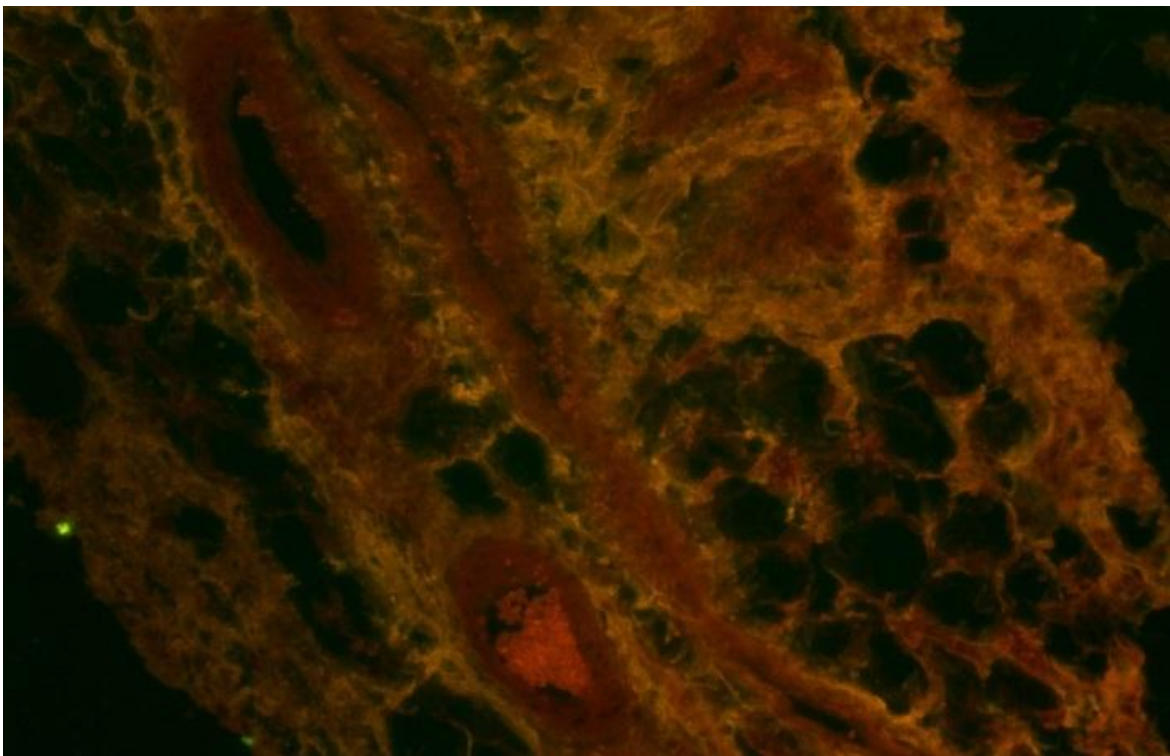


FIG. 16 PROTEÍNA CGA-1. IFI en biopsia de paciente con adenocarcinoma gástrico tipo difuso estadio clínico IV. No hubo reconocimiento para este antígeno (IFI negativa)

Determinación en suero

Con los sueros de los pacientes se realizó un ELISA (Inmuno ensayo enzimático) tipo sándwich para determinar el nivel de positividad para las proteínas CGA-1 y CGA-6.

Utilizando un anticuerpo policlonal contra las proteínas mencionadas, para revelar el complejo antígeno anticuerpo, se utilizó tetrametilbencidina, como sustrato. Todos los sueros fueron negativos para la proteína CGA-1. Para la proteína CGA-6 encontramos valores de D.O. elevados de 0.752 pacientes con adenocarcinoma difuso y de 0.572 para adenocarcinoma intestinal y se aplicó una prueba estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis con una $P=0.0002$ y una prueba de Dunn's con una $P= 0.05$ (Tablas 4, 5 y 6).

	N	MEDIA	MÍNIMA	MÁXIMA
DIFUSO	20	0.19	0.0003	0.752
INTESTINAL	9	0.245	0.004	0.572
CONTROL	16	0.0	0.0	0.43

Tabla 4. Prueba de Kruskal-Wallis

Difuso & Intestinal	$P>0.05$
Difuso & Control	$P<0.001$
Intestinal & Control	$P<0.01$

Tabla 5. Significancia estadística entre los valores de adenocarcinoma gástrico intestinal y difuso. Prueba de Dunn's

	DIFUSO	INTESTINAL	CONTROL
Número	20	9	16
Media	0.19	0.245	0.0
Desviación estándar	0.1799	0.2299	0.1148
Error estándar	0.04023	0.07664	0.02869
Intervalo de confianza > 95%	0.2041	0.444	0.1101
Intervalo de confianza < 95%	0.1157	0.09	-0.01
Mínima	0.0003	0.004	0.0
Máxima	0.752	0.572	0.43

Tabla 6. Características de la Expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 como variable cualitativa

VARIEDAD HISTOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

De los 55 pacientes captados con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico para el estudio la variedad histológica fue de la siguiente manera (Tablas 7 y 8 - Gráficas 7 y 8):

VARIEDAD HISTOLÓGICA	NÚMERO
Difuso	32
Intestinal	23
TOTAL	55

Tabla 7. Presentación de variedad histológica según la Clasificación de Lauren



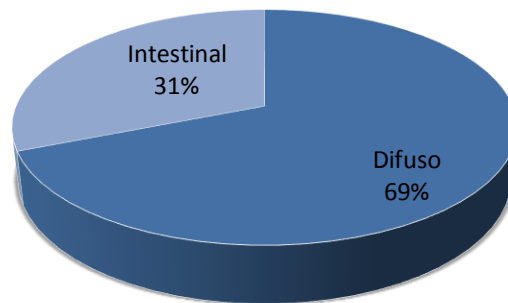
Gráfica 7. Distribución de estirpe histológica según Lauren de los pacientes captados con adenocarcinoma gástrico

De los pacientes incluidos en el estudio 20 presentaron adenocarcinoma gástrico tipo difuso y 9 adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.

Variedad histológica	Proporción	Porcentaje	Relación índice	Tasa	Error de cálculo	Intervalo de confianza
Difuso	0.6896	68.96%	2.22	22.2	8.59	52.13 < 68.96 < 85.79
Intestinal	0.3103	31.03%	0.45	4.5	8.59	14.2 < 31.03 < 47.86

Tabla 8. Características de la Variedad Histológica como variable cualitativa

Variedad histológica según la Clasificación de Lauren



Gráfica 8. Distribución de estirpe histológica según Lauren de los pacientes con adenocarcinoma gástrico incluidos en el estudio

ESTADIO TUMORAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

De los 55 pacientes captados con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico para el estudio el estadio TNM que presentaron fue de la siguiente manera (Tablas 9 y 10 – Gráfica 9):

Estadio clínico	Pacientes
IV	29
III	15
II	11
TOTAL	55

Tabla 9. Estadio clínico según la Clasificación TNM de los pacientes con adenocarcinoma gástrico captados durante el estudio



Gráfica 9. Distribución de estadio clínico según clasificación TNM de los pacientes con adenocarcinoma gástrico captados durante el estudio

Clasificación TNM	Proporción	Porcentaje	Relación índice	Tasa	Error de cálculo	Intervalo de confianza
IV (a)	0.52	52%	a:b 1.93 / a:c 2.63	a:b 19.3 / a:c 26.3	6.74	38.8 < 52 < 65.2
III (b)	0.27	27%	b:a 0.51 / b:c 1.36	b:a 5.1 / b:c 13.6	5.99	15.3 < 27 < 38.7
II (c)	0.2	20%	c:a 0.37 / c:b 0.73	c:a 3.7 / c:b 7.3	5.39	9.44 < 20 < 30.56

Tabla 10. Características de la Estadio Tumoral como variable cualitativa

11. DISCUSIÓN

Actualmente el cáncer gástrico representa la cuarta neoplasia maligna más frecuente y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos (4); el país con mayor incidencia y prevalencia reportada es Japón (9) y hasta el momento no existe un marcador diagnóstico/pronóstico con suficiente sensibilidad y especificidad para su detección temprana. La clasificación de Lauren es la más utilizada para el estudio del adenocarcinoma gástrico (20) y muchos investigadores le han atribuido un factor pronóstico independiente a esta clasificación ya que el tipo difuso ha presentado un peor desenlace (20).

Aunque desafortunadamente la mayoría de pacientes con cáncer gástrico temprano se encuentran asintomáticos (12) se debe tomar en cuenta que el cáncer gástrico predomina en el género masculino y durante la séptima década (11); los síntomas incluyen pérdida de peso, fatiga, saciedad temprana, dolor epigástrico y una masa palpable, y hasta un 15% presenta sangrado de tubo digestivo (11). En nuestra población de pacientes la edad promedio de diagnóstico fue a los 58.12 años, con una mínima de 22 años y una máxima de 85 años.

En este estudio el diagnóstico de cáncer gástrico fue más frecuente en el sexo masculino sin diferencia de género en el tipo difuso; el tipo intestinal lo encontramos de manera predominante en hombres concordando con la bibliografía consultada en cuanto a la predilección de género de ésta última variedad histológica, por su parte la mayoría de pacientes del sexo femenino presentaron el tipo difuso.

Robert W. Baldwin detecto una respuesta inmune contra los tumores sólidos que se desencadena para iniciar la destrucción de los AET (proteínas autólogas de las células tumorales) (38). Los autoanticuerpos séricos generados contra los AET podrían utilizarse para la detección temprana del cáncer, ya que esta respuesta inmune ocurre en las etapas más tempranas de la carcinogénesis, y por tanto estos autoanticuerpos se detectarían antes de los marcadores séricos tumorales convencionales (38). Sin embargo debido a que la prueba de un solo autoanticuerpo aún carece de la sensibilidad y especificidad requerida

para la detección del cáncer, y a que los autoanticuerpos dirigidos contra un AET específico solo se detectan en un 10 a 30% de los pacientes afectados, se requieren mayores estudios para su aceptación como prueba diagnóstica (38).

La mayoría de biomarcadores para el cáncer gástrico tienden a asociarse con la gastritis o alguna otra alteración de la mucosa gástrica, algunos ejemplos incluyen a los pepsinógenos I y II, la gastrina-17, y los anticuerpos dirigidos contra *H. pylori*; en consecuencia estos biomarcadores solo detectan anomalías en la mucosa gástrica como la atrofia (38) y por tanto podrían utilizarse en la detección temprana del cáncer gástrico debido a que la mayoría de estas neoplasias se desarrollan a partir de un estado de inflamación crónica de la mucosa.

Nuestros resultados indican que la proteína CGA-1 se expresa en las células tumorales de cáncer gástrico tipo intestinal, sin embargo el hecho de la proteína CGA-6 pueda ser titulada en ambos tipos de cáncer (intestinal y difuso) indica que posiblemente éste antígeno sea liberado por la célula tumoral, ya que en el suero de los pacientes se encontraron valores elevados de autoanticuerpos (Anti CGA-6) para la misma.

Por otra parte los autoanticuerpos Anti CGA-1 sólo se detectaron mediante la prueba de Western Blot y con una muy baja expresión, y por tanto se considera a la proteína CGA-6 como la más inmunogénica de las dos. Con estos hallazgos se puede constatar que la proteína CGA-1 constituye un antígeno de expresión tumoral de superficie, mientras que la proteína CGA-6 se expresa a manera de antígeno de secreción.

Al igual que en otras partes del mundo, en México el cáncer gástrico predomina en hombres (11), y cuanto a la variedad histológica en este país el estudio realizado por Martínez-Galindo et al. reportó al tipo difuso de la clasificación de Lauren como la variedad histológica más frecuente (10), aunque en general el 50% de adenocarcinomas gástricos son de tipo intestinal y sólo un 33% presenta la variedad del tipo difuso (7). Esto concuerda con el hecho de que el tipo intestinal predomina en regiones geográficas con alta

incidencia de cáncer gástrico (12), ya que en nuestro país la incidencia para esta neoplasia no es lo suficientemente alta.

En cuanto a la localización tumoral, al igual que en otros países como Japón y Corea en México predomina la localización distal en el 66.5% de los casos, el resto se presenta a nivel proximal (11). La gran mayoría de pacientes analizados para esta investigación presentó una localización distal (antro y píloro), y en cuanto al estadio tumoral el diagnóstico fue más frecuente en estadios tardíos (EC III y IV), hecho común en el estudio del paciente con cáncer gástrico.

La infección crónica por *H. pylori* constituye el factor de riesgo más importante para cáncer gástrico (12), aunque el hecho de que sólo una pequeña proporción de gente portadora de ésta bacteria desarrolle la neoplasia sugiere que existen otros factores que contribuyen a la carcinogénesis (4). El riesgo de adquirir la infección por esta bacteria se relaciona con el estrato socioeconómico bajo y con condiciones de vida insalubres (7), hecho que de igual forma es frecuente en nuestro país, aunque *H. pylori* se asocia principalmente al desarrollo de cáncer gástrico tipo intestinal, además de que en estadios avanzados ya no se encuentra esta bacteria. (9).

En poblaciones con alta incidencia como Japón se efectúan estudios diagnósticos en ausencia de síntomas para favorecer el manejo temprano y la posibilidad de curación (12), y actualmente gracias a estas pruebas de detección una gran cantidad de cánceres gástricos son diagnosticados en etapas tempranas en dicho país (30). Sin embargo en lugares con baja incidencia y prevalencia de esta neoplasia no se recomienda la endoscopía para detección temprana debido a que se considera un procedimiento invasivo con potenciales complicaciones además de su elevado costo (22).

La gastrectomía radical constituye el estándar del tratamiento para el cáncer gástrico (22), tanto la gastrectomía subtotal como la total ofrecen los mismos resultados en la supervivencia a 5 años, sin embargo la subtotal se asocia a un mejor estado nutricional y una mejor calidad de vida (11).

Éste es el segundo estudio realizado para la detección de proteínas como AET en las células tumorales de adenocarcinoma gástrico ya que en total en el Departamento de Inmunología Experimental de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla se han desarrollado anticuerpos policlonales en conejo contra 7 de estas proteínas encontrando que la proteína denominada CGA-5 resultó ser la más inmunogénica al realizar IFI con el anticuerpo policlonal, y resultó ser muy específica para identificar células tumorales de pacientes con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso (Diaz-Orea, en proceso).

12. CONCLUSIONES

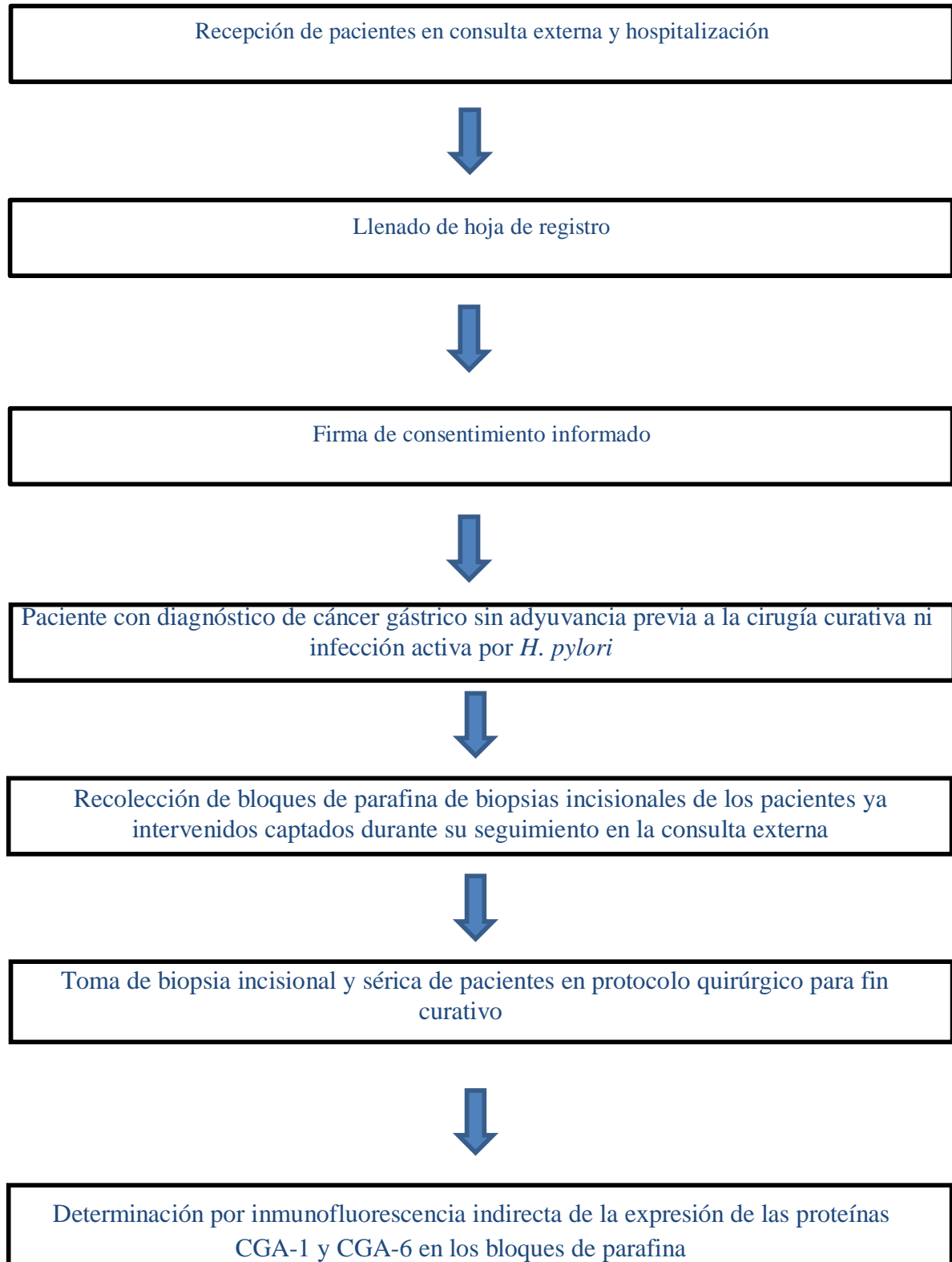
- La proteína CGA-1 se expresa en las células tumorales de biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.
- En el suero de los pacientes mediante la prueba de ELISA se detectaron anticuerpos contra la proteína CGA-6, no se detectaron contra la proteína CGA-1. Por otro lado mediante la prueba de Western Blot se detectaron anticuerpos contra ambas proteínas. Estos anticuerpos fueron denominados Anti CGA-1 y Anti CGA-6.
- La proteína CGA-1 fue detectada por IFI, la proteína CGA-6 no lo fue; por tanto la proteína CGA-1 es un antígeno de superficie, mientras que la CGA-6 es un antígeno liberado por la célula tumoral.
- La proteína CGA-1 podría constituir un marcador inmunohistoquímico para el adenocarcinoma tipo intestinal.
- El anticuerpo Anti CGA-6 podría ser utilizado para determinación en suero del adenocarcinoma gástrico.
- El número de bloques que se logró recabar en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades IMSS Puebla fue bajo, por lo que para comprobar el valor diagnóstico de la proteína CGA-1 será necesario evaluar un mayor número de bloques de parafina de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

13. ANEXOS

13.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES MARZO 2014 – SEPTIEMBRE 2015							
PERIODO	Marzo – Mayo	Junio - Agosto	Septiembre – Diciembre	Enero - Febrero	Marzo - Mayo	Junio - Julio	Agosto – Septiembre
Recopilación bibliográfica	X						
Elaboración de proyecto		X					
Desarrollo de la investigación			X				
Captura de información				X			
Análisis de datos					X		
Redacción de documento						X	
Escritura de tesis							X

13.2 DIAGRAMA DE FLUJO



13.3 CUADRO DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICION	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Hoja recolección
Género	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Femenino ➤ Masculino 	Hoja recolección
Expresión de la proteína CGA-1	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presente ➤ Ausente 	Microscopio de epifluorescencia Programa Image pro-plus 6.2
Expresión de la proteína CGA-6	Cualitativa	Nominal Binaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presente ➤ Ausente 	Microscopio de epifluorescencia Programa Image pro-plus 6.2
Variedad Histológica	Cualitativa	Nominal Binaria	Clasificación de Lauren: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intestinal ➤ Difuso 	
Estadio del tumor gástrico	Cualitativa	Ordinal	Clasificación TNM	

13.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Determinación de la expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en las células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico por inmunofluorescencia indirecta.						
Patrocinador externo (si aplica):							
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla.						
Número de registro:	R-2014-2101-80						
Justificación y objetivo del estudio:	Debido a que a la fecha no existe un marcador tumoral específico del cáncer gástrico, y a que los pacientes con éste tipo de padecimiento han desarrollado anticuerpos en contra de los antígenos de secreción tumoral entre los que se encuentran las proteínas CGA1 y CGA6, se verificará si éstas proteínas reconocen a las células tumorales para detectar si pueden ser utilizadas como marcadores tumorales de diagnóstico, de pronóstico, de seguimiento y tal vez terapéutico						
Procedimientos:	Toma de muestra por venopuntura y toma de muestra de tejido tumoral a partir de la pieza definitiva enviada a patología						
Posibles riesgos y molestias:	Dolor, hematoma, sangrado						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La detección de estas proteínas en dichas muestras constituiría un método diagnóstico temprano y oportuno en el cáncer de estómago						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:							
Participación o retiro:							
Privacidad y confidencialidad:							
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:							
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	D.C. María Alicia Diaz y Orea / Dr. Mauricio Luis Barrón Soto						
Colaboradores:	Dr. Carlos Hernández Brito						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

13.5 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

Nombre: _____

Afiliación: _____ Sexo: _____ Edad: _____

Diagnóstico: _____ Fecha del diagnóstico: _____

ANTECEDENTES:

Origen y residencia _____ Fecha de nacimiento _____

Religión _____ Nivel de estudios _____ Ocupación _____
Hacinamiento _____

Hábitos alimenticios _____

Toxicomanías _____

Antecedentes heredofamiliares _____

Enfermedades crónico-degenerativas _____

Cirugías previas _____

Alergias _____ Traumáticos _____ Transfusionales _____

Infecto contagiosos _____

Enfermedades autoinmunes _____ Infección de *Helicobacter pylori* _____

PROTOCOLO DE ESTUDIO:

Localización endoscópica de tumor _____

Reporte tomográfico _____

Variedad histológica _____ Estadío clínico (TNM) _____

Antecedente de adyuvancia _____ Grado de diferenciación _____

Cirugía realizada _____

Reporte histopatológico definitivo _____

Marcadores tumorales _____

CAPTURÓ: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **05/09/2014**

DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Determinación de la expresión de las proteínas CGA-1 y CGA-6 en las células tumorales en biopsias incisionales de pacientes con adenocarcinoma gástrico por inmunofluorescencia indirecta.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-80

ATENTAMENTE


DR. (A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1279-1285.
2. Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Zhang X, Jiao J, et al. Elevated Plasma D-Dimer Levels Correlate with Long Term Survival of Gastric Cancer Patients. *PLOS ONE* 2014; 9:1-5.
3. Kang W, Meng Q, Yu J, Ma Z, Li Z. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21:5934-5940.
4. Ren JS, Kamangar F, Forman D, et al. Pickled Food and Risk of Gastric Cancer--a Systematic Review and Meta-analysis of English and Chinese Literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:905-915.
5. Schmidt B, Yoon S. D1 Versus D2 Lymphadenectomy for Gastric Cancer. *J Surg Oncol*. 2013; 107:259–264.
6. Price T, Shapiro J, Segelov E, Karapetis C, Pavlakis N, Cutsem E, et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6:199–209.
7. Tepes B. Can gastric cancer prevented? *Journal of physiology and pharmacology* 2009; 60:71-77.
8. Wen L, Chen X, Yang K, Chen Z, Zhang B, Chen J, et al. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker CD133 Expression in Gastric Cancer: A Systematic Review. *PLOS ONE* 2013; 8:1-5.

9. Serrano A, Hernández M, De la Garza J, Herrera L. Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 2009; 4:193-204.
10. Martínez Galindo MG, Zamarripa Dorsey F, Carmona Castañeda A, Angeles Labra A, Peñavera Hernández R, Ugarte Briones C, et al. Histopathologic characteristics of gastric adenocarcinoma in Mexican patients: a 10-year experience at the Hospital Juárez of Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015; 80:21-6.
11. Lever Rosas C, Silva Ortiz J, Almanza-Muñoz J. *Rev Sanid Milit Mex* 2014; 68:177-188.
12. Piazuolo M, Epplein M, Pelayo Correa. Gastric cancer: An infectious disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24:853–869.
13. Buas M, Vaughan T. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol.* 2013; 23: 3–9.
14. Islami F, Sheikhattari P, Ren J, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma—a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2011; 22:754–760.
15. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of Oncology* 2012; 23:287–297.
16. Camargo M, Goto Y, Zabaleta J, Morgan D, Pelayo Correa, Rabkin C. Sex Hormones, Hormonal Interventions and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21:20–38.

17. Pelayo Correa, Piazuolo M, Wilson K. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:493–498.
18. Nobili S, Bruno L, Landini I, Napoli C, Bechi P, Tonelli F, et al. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17:290-29.
19. Wen S, Moss S. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2009; 282:1–8.
20. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher A, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 2014; 20:5679-5684.
21. Qiu M, Cai M, Zhang D, Wang Z, Wang D, Li Y, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *Journal of Translational Medicine* 2013; 11:58.
22. Lee J, Kim k, Cheong J, Noh S. Current Management and Future Strategies of Gastric Cancer. *Yonsei Med J* 2012; 53:248-257.
23. Cho J. The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers. *Clin Endosc* 2015; 48:297-301.
24. Barros RHO, Penachim TJ, Martins DL, Andreollo NA, Caserta NMG. Multidetector computed tomography in the preoperative staging of gastric adenocarcinoma. *Radiol Bras*. 2015; 48:74–80.
25. Hasbahceci M, Akcakaya A, Memmi N, Turkmen I, Cipe G, Yildiz P, et al. Diffusion MRI on lymph node staging of gastric adenocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5:392-400.

26. NCCN Guidelines – Gastric Cancer. 2014.
27. Zhao B, Chen Y, Jiang S, Chen Y, Zhou Z, Li Y. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLOS ONE* 2015; 10:1-13.
28. Nishida T, Kato M, Yoshio T, Akasaka T, Yoshioka T, Michida T, et al. Endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer in elderly patients and comorbid conditions. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7:524-531.
29. Takubo K, Vieth M, Aida J, Sawabe M, Kumagai Y, Hoshihara Y, et al. Differences in the Definitions Used for Esophageal and Gastric Diseases in Different Countries. *Digestion* 2009; 80:248–257.
30. Phalanusitthepha C, Grimes K, Ikeda H, Sato H, Sato C, Hokierti C, et al. Endoscopic features of early-stage signet-ring-cell carcinoma of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7:741-746.
31. Edwards P, Blackshaw G, Lewis W, Barry J, Allison M, Jones D. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *British Journal of Cancer* 2004; 90:1888–1892.
32. Zhou Y. et al. Survival after gastrectomy in node-negative gastric cancer. *Med Sci Monit*, 2015; 21:1911-1919.
33. Jung D, Ahn S, Park D, Kim H. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2015; 15:77-86.
34. Zang L. Laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: traps and strategies. *Ann Transl Med* 2015; 3:125.

35. Okines A, Reynolds A, Cunningham D. Targeting Angiogenesis in Esophagogastric Adenocarcinoma. *The Oncologist* 2011; 16:844–858.
36. Oñate Ocaña L, Aiello Crocifoglio V. Peritonectomía y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) en pacientes con Carcinomatosis Peritoneal por Carcinoma Gástrico. *Cancerología* 2008; 3:131-136.
37. Cho J. Molecular Diagnosis for Personalized Target Therapy in Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2013; 13:129-135.
38. Tong H, Low J, Lim S, Chung M. Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection. *FEBS Journal* 2009; 276:6880–6904.
39. Tsunemi S, Nakanishi T, Fujita Y, Bouras G, Miyamoto Y, Miyamoto A, et al. Proteomics-based identification of a tumor-associated antigen and its corresponding autoantibody in gastric cancer. *ONCOLOGY REPORTS* 2010; 23:949-956.
40. Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU. Tumor M2-pyruvate kinase: A promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:4965-4968.
41. Wang CS, Wu TL, Tsao KC, Sun CF. Serum TIMP-1 in gastric cancer patients: a potential prognostic biomarker. *Ann Clin LabSci* 2006; 36:23-30.
42. Higashivama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3419-3427.
43. Li M, Gao J, Feng R, Wang Y, Chen X, Sun J, et al. Generation of Monoclonal Antibody MS17-57 Targeting Secreted Alkaline Phosphatase Ectopically Expressed on the Surface of Gastrointestinal Cancer Cells. *PLOS ONE* 2013; 8:1-20.