



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional General de División
"Manuel Ávila Camacho".

"Identificación de Macrófagos asociados a Tumor en pacientes con cáncer gástrico y de sus subpoblaciones en etapas clínicas I, II, III y IV. Continuación de proyecto".

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Cirugía General

Presenta:

Jesús Christopher Flores Rivera

Director:

González López Rogelio

Asesores:

Montiel Jarquín Álvaro José

Gutiérrez Quiroz Claudia Teresita

Díaz Orea María Alicia.†

Puebla de Z. Julio 2020.





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 04 de junio de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

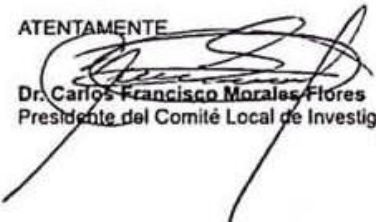
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Identificación de Macrófagos asociados a Tumor en pacientes con cáncer gástrico y de sus subpoblaciones en etapas clínicas I, II, III y IV. Continuación de proyecto** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-2105-042

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Francisco Morales Flores
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA**

PUEBLA, PUE, A 30 de Julio del 2020

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dra. Gutierrez Quiroz Claudia Tania,
Dr. Gonzalez Lopez Rogelio
Dr. Montiel Jarquin Alvaro Jose

DE LA TESIS TITULADA:

Identificación de Macrófagos Asociados a tumor en pacientes con cáncer gástrico y de sus subpoblaciones en etapas clínicas I, II, III. Continuación de proyecto

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Jesus Christopher Flores Ruano.

DE LA ESPECIALIDAD: Cirugía General

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELOS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R -2020-2105-042

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Claudia T. Gutiérrez Quiroz
Jefa de Asesoría Patológica
Ced. Exp. 3445462
IMSS Mat. 9980466
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Rogelio González López
Ced. Exp. 3445462
IMSS Mat. 9980466
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Alvaro Jose Montiel Jarquin
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
Mat. 99220177
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 30 de Julio de 2020,

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Juan Christopher Flores Rivas, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Cirugía General de fecha 2017-2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Cirugía General, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Identificación de Marcófagos Asociados a Tumor en pacientes con cáncer gástrico y de sus subpoblaciones en etapas clínicas I, II, III y IV
Continuación de proyecto

_____ el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Regelia González López, Alicia José Madiel Jorgun Gutiérrez Rivera Claudio en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mí (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Acentamento

Juan Christopher Flores Rivas

Nombre y firma

Contenido

Resumen.....	7
Introducción	9
Antecedentes generales.....	9
Antecedentes específicos	19
Planteamiento del problema	23
Justificación	24
Material y métodos	25
Tipo de estudio	25
Pacientes	25
Instrumentos.....	25
Procedimientos	25
Análisis estadístico.....	26
Resultados.....	27
Discusión	36
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40
Anexos	42

Agradecimientos:**Grupo de Expertos:**

Dr. Rogelio González López. Cirujano General
Dr. Álvaro Montiel Jarquín. Cirujano General
Dra. Claudia Teresita Gutiérrez Quiroz. Patóloga
Dra. Díaz y Orea María Alicia†, quien desafortunadamente no pudo ver concluido este proyecto de investigación, que su familia encuentre la resiliencia. Inmunóloga experimental.

Instituciones

Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Puebla
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho".

A los pacientes que aportaron información para la conclusión de este estudio.

Resumen

Título: Identificación de Macrófagos asociados a Tumor en pacientes con cáncer gástrico y de sus subpoblaciones en etapas clínicas I, II, III y IV. Continuación de proyecto

Autores: Flores Rivera Jesús Christoper, González López Rogelio, Montiel Jarquín Álvaro José, Gutiérrez Quiroz Claudia Teresita, Díaz y Orea María Alicia †

Introducción: Los macrófagos asociados a tumores (TAM), son de los componentes inmunes más abundantes en el cáncer gástrico y son de los más difíciles de caracterizar debido a su heterogeneidad múltiple. Se han hecho importantes avances en estudios sobre TAM, demostrando que estas células son los orquestadores en la transición epitelio-mesenquimatoso del microambiente tumoral, ya sea por atacar directamente a las células tumorales o por promover la progresión tumoral suprimiendo la inmunidad o induciendo la angiogénesis. El paradigma bipolar M1 / M2 que describe la polarización de los macrófagos con lipopolisacárido (LPS) e interferón- γ (IFN- γ) para subpoblación M-1 o interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13) para subpoblación M-2 ha sido ampliamente utilizado para clasificar TAM. Los macrófagos polarizados M1 secretan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (L-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-23 (IL-23) que inducen respuestas inmunes tipo Th1 y resistencia contra el crecimiento tumoral. En contraste, los macrófagos polarizados M2 secretan citocinas antiinflamatorias como la interleucina -10 (IL-10) y las quimiocinas CCL-17, CCL-18 y CCL-22 que suprimen la inmunidad adaptativa Th1 y promueven la angiogénesis tumoral.

Material y métodos: Se seleccionaron pacientes del servicio de Cirugía Digestiva del Hospital de Especialidades Centro médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Unidad Médica de Alta Especialidad de Puebla, sus bloques de parafina y laminillas se sometieron a pruebas de inmunohistoquímica por parte del Departamento de Patología de la misma unidad, en el tiempo comprendido entre Marzo 2018 a Junio 2020. Los criterios de inclusión son: Ambos géneros, edad entre 18 y 85 años, diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico, clasificación de Laurent confirmada, cualquier etapa clínica. Los criterios de exclusión: pacientes sometidos en otra unidad hospitalaria y pacientes sin estadificación clínica o histopatológica. Los criterios de eliminación son: Pacientes con hoja de recolección de datos incompleta, pacientes que no cuenten con expediente clínico en la unidad, pacientes finados durante el procedimiento quirúrgico o en el posquirúrgico inmediato. Las variables a estudiar fueron las siguientes: edad, género, tipo histológico, etapa clínica, TNM, CD68, expresión de la subpoblación M1-M2, a través de sus citosinas principales (IL-4 e INF- γ). Sin embargo por dificultades técnicas y situación de pandemia por SARS-COV-19 se realizó marcaje de macrófagos con lisozima a través de inmunohistoquímica.

Resultados: De los 30 pacientes estudiados, la edad media fue 59.33, mínima 28, máxima 87, desviación estándar 16.94 años. De éstos, 13 (43.3%) fueron hombres y 17(56.7%) mujeres. De las laminillas revisadas, 24(80%) expresaron lisozima como marcador inmunohistoquímico, 13 fueron mujeres. De todos los pacientes positivos a lisozima, 14 presentaron la estirpe histológica de adenocarcinoma poco diferenciado y 12 presentaron metástasis a distancia.

Conclusión: La presencia de macrófagos identificados a través de la lisozima se asoció frecuentemente a variedades histológicas más agresivas como el adenocarcinoma poco diferenciado, el tipo difuso según Lauren y a la presencia de células en anillo de sello.

Introducción

Antecedentes generales

Este proyecto de investigación continua los lineamientos establecidos en el trabajo realizado por Lomelí Santillán I et al, donde se identificaron las subpoblaciones de macrófagos en etapas clínicas avanzadas. (1)

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia y mortalidad del cáncer gástrico ha disminuido sustancialmente en los Estados Unidos y en varias partes de los países desarrollados con el paso de las décadas, sin embargo los cánceres del tracto gastrointestinal superior originados en el estómago, esófago o en la unión esofagogastrica siguen constituyendo un problema de salud mundial, especialmente en aquellos pacientes de bajo o mediano desarrollo. La incidencia global de cáncer gástrico tiene variación geográfica. La incidencia más alta de cáncer gástrico se encuentra en el este de Asia, en América central, Sudamérica y en Europa del este, el radio de más alta incidencia de encuentra específicamente en Japón, Corea y en China, donde el cáncer gástrico es la principal causa de mortalidad oncológica. Mundialmente se ha estimado 1.03 millones de casos resultando en 780,000 muertes en el año 2018, haciendo que el cáncer gástrico ocupe 3° lugar en mortalidad a nivel mundial.(2)

De acuerdo con GLOBOCAN, el adenocarcinoma gástrico es la cuarta causa de cáncer a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer en México en individuos mayores de 20 años. De acuerdo con la evidencia epidemiológica, México es considerado un país con incidencia intermedia (entre 10 y 20 casos por 100,000 habitantes) para cáncer gástrico. Sin embargo, es importante reconocer que hay diferencias entre las diversas regiones del país. Por ejemplo, en el estudio de Sánchez-Barriga, informó que Chiapas presentó la mayor tasa de mortalidad por cáncer gástrico en el período 2000-2012. Por otra parte, de acuerdo con otro estudio realizado por Gómez-Dantés et al. en Guerrero, Oaxaca, y Chiapas, el cáncer gástrico ocupa un lugar más alto en incidencia y mortalidad en la lista de los primeros 10 tumores malignos. Aunque en México carecemos de sistemas sólidos que nos permitan conocer la incidencia exacta de los distintos tumores, los datos con que contamos reportan que en 2013 en México la tasa de incidencia de cáncer gástrico estandarizada fue de 13.5/100,000 habitantes. En México, las tasas de mortalidad por cáncer gástrico ajustadas por edad disminuyeron de 7.5 a 5.6% por 100,000 habitantes entre los años 2000 y 2012. (3)

A nivel mundial, se ha demostrado que la incidencia de cáncer gástrico es más común en hombres y aumenta con la edad, y la mayoría de los casos ocurren después de los 60 años. (4)

El adenocarcinoma gástrico es una enfermedad heterogénea. Histológicamente, según Lauren, se divide en los tipos: intestinal, difuso e indiferenciado no mucoproducente. Anatómicamente, se clasifica en: proximal y distal. Más recientemente se ha hecho una clasificación genómica y molecular. En cada subtipo histológico pueden estar implicadas múltiples alteraciones moleculares. La clasificación anatómica y la histológica pueden

proporcionar conocimientos sobre la biología del tumor y facilitar la selección de una población para dar terapias dirigidas. (5)

El adenocarcinoma gástrico en su variedad del tipo difuso, se caracteriza por un tumor de células indiferenciadas dispuestas en una formación dispersa en el estroma tumoral fibroso, siendo más prevalente en áreas de bajo riesgo y es fuertemente asociado a anormalidades genéticas hereditarias. El tipo intestinal, que es caracterizado por un tumor de células bien diferenciadas dispuestas en una formación glandular o tubular, ocurre de forma más frecuente en áreas de alto riesgo y explica la mayoría de las variaciones geográficas observadas en esta enfermedad. (3)

De acuerdo con estas clasificaciones y con estudios epidemiológicos, se reconoce que el cáncer gástrico tipo intestinal es más frecuente en áreas de alta incidencia y en individuos de mayor edad, mientras que el tipo difuso ocurre en áreas de baja incidencia y en individuos más jóvenes. México, al igual que en otras partes del mundo, tiene una distribución similar. (Ver tabla 1)(3)

Tabla 1: se muestra la distribución de los tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico en diversas instituciones de salud en México.

Autor	Institución	Año/años	N	Intestinal	Difuso	Indeterminada
López-Carillo et al.	Registro de cáncer de la CDMX	1997	220	44.5%	43.2%	
Mohar et al.	INCAN Hospital	1982-1992	460	52.7%	44.7%	
Martínez-Galindo et al.	Juárez de México	2015	373	31%	62%	7%
Medrano-Guzmán et al.	CMN Siglo XXI León	2000-2006	588	42.7%	42%	15%
Takahashi et al.	INCAN	2018	863	30.5%	62%	

CDMX: Ciudad de México, INCAN: Instituto Nacional de Cancerología, CMN: Centro Médico Nacional

El tipo intestinal también es frecuentemente relacionado a factores ambientales como la infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, ingesta alta de sal y otros factores dietéticos. Mientras que los resultados de varios metaanálisis no demostraron una asociación clara entre el consumo ligero o moderado de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico, se demostró una asociación positiva entre el alto consumo de alcohol y el cáncer gástrico, específicamente en el cáncer gástrico distal. (2)

Se estima que aproximadamente que entre el 3-5% de los casos de cáncer gástrico están asociados a síndromes genéticos predisponentes a cáncer. Referir a los pacientes con un especialista en genética del cáncer es recomendado para individuos con alto riesgo que presenten síndromes asociados con cáncer gástrico, de los cuales encontramos a los siguientes:

1. Cáncer gástrico hereditario difuso
2. Síndrome de Lynch

3. Síndrome poliposico juvenil
4. Síndrome de Peutz Jeghers
5. Poliposis adenomatosa familiar

Adicionalmente se han identificado otros síndromes predisponentes de cáncer gástrico hereditario con una frecuencia mucho menor. El síndrome de Ataxia- telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y síndrome de Cowden, todos ellos han reportado un incremento en el riesgo de padecer cáncer gástrico, sin embargo las pruebas de detección de cáncer gástrico en este tipo de síndromes no está recomendado en estos momentos. (2)

El riesgo de cáncer gástrico es aproximadamente 13% menor en los individuos más físicamente activos en comparación con los individuos menos activos. (3)

En México no existen estudios previos que clasifiquen el adenocarcinoma por subtipos histológicos ni localización anatómica. En un estudio realizado por Bonequi et al. se hizo una búsqueda de base de datos en PubMed y encontraron que en 9 países latinoamericanos de 20, incluyendo México, el subtipo histológico de adenocarcinoma gástrico hallado más frecuentemente fue el tipo intestinal y de localización distal. En América Latina se encuentran altas tasas de incidencia de cáncer gástrico, por razones aún desconocidas. Hay datos convincentes que sugieren la intervención de factores ambientales, ciertas enfermedades, como la gastritis atrófica, pólipos adenomatosos, displasia, metaplasia, enfermedad de Menetriere, y la anemia perniciosa; también factores nutricionales como el consumo alto de sal, alimentos ahumados, picantes, alimentos ricos en nitritos, dieta alta en hidratos de carbono y la ingestión de grasas y el bajo consumo de leche, frutas, verduras frescas, selenio, vitaminas A, C y E. (5)

Signos y síntomas

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico en etapa temprana son asintomáticos y, por lo tanto, el diagnóstico es frecuente cuando la enfermedad está en una etapa avanzada. Los síntomas más comunes al momento del diagnóstico son anorexia, dispepsia, pérdida de peso y dolor abdominal. Pacientes con tumores en la unión esofagogastrica o en el estómago proximal también podrían presentarse con disfagia. (6)

Diagnostico

El diagnóstico endoscópico del cáncer gástrico puede ser difícil, debido a que el cáncer gástrico temprano a menudo solo muestra cambios mínimos y sutiles en la mucosa gástrica. El primer paso para diagnosticar endoscópicamente cáncer gástrico es detectar cualquier lesión sospechosa y caracterizarla. La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal recomienda que para el control de calidad, se tomen ocho imágenes para ilustrar el estómago en su totalidad (se deben tomar imágenes complementarias en el caso de una lesión específica). La detección de cambios sutiles en la mucosa gástrica durante el examen requiere el uso de técnicas endoscópicas avanzadas, como la imagen de banda estrecha (NBI) con o sin aumento (NBI-ME), que tiene alta sensibilidad y especificidad. La endoscopia NBI también puede ayudar a evaluar la extensión de las lesiones, en la mejora de los márgenes de seguridad y en las tasas de curación durante la resección endoscópica del cáncer gástrico temprano. Otras técnicas, como la cromoendoscopia (CE), la endoscopia de mejora del color de imagen espectral flexible

(FICE) con o sin aumento (FIME) y la endomicroscopía láser confocal (CLE), han mostrado resultados prometedores. En la actualidad, NBI-ME es probablemente la técnica endoscópica más utilizada y tiene la mayor cantidad de datos técnicos disponibles. (4)

El uso de tecnologías de imagen endoscópica mejorada (como la cromoendoscopia digital) permite una mejor caracterización de las lesiones sospechosas. La NBI puede mejorar la observación del patrón microvascular y la estructura microsuperficial de la mucosa gastrointestinal. La combinación de NBI con la magnificación de imagen es una herramienta útil para visualizar con claridad la mucosa y delimitar de forma más precisa las lesiones. En algunos casos después de una inspección completa con tecnologías de imagen endoscópica mejorada, puede ser necesario utilizar la cromotinción. La cromotinción implica el uso uniforme de un colorante sobre la mucosa gástrica para caracterizar cualquier irregularidad sutil de la mucosa. Los colorantes de contraste como el índigo carmín se acumulan en las depresiones de la lesión y acentúan su borde y la topografía de superficie. (3)

Los marcadores tumorales séricos se aplican ampliamente en el diagnóstico, la evaluación del tratamiento y el control de algunas enfermedades oncológicas. Hasta la fecha, varios estudios han explorado el valor diagnóstico y pronóstico de algunos marcadores tumorales séricos para el cáncer gástrico. Desafortunadamente, un biomarcador óptimo para la detección de cáncer gástrico temprano se encuentra todavía bajo investigación. Únicamente la elevación del CA19-9 se ha correlacionado con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos en el género femenino. (7)

Estadificación

El sistema: tumor (T), nodos o ganglios linfáticos (N) y metástasis (M), usado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es el estándar internacional aceptado para la estadificación y es el factor más influyente en el pronóstico y decisiones terapéuticas. (Ver tabla 2) (2)

Tabla 2: muestra el estadio patológico (pTNM)

	pT	pN	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio 1B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 o N2	M0
Estadio IIIB	T4b	N0	M0
	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
Estadio IIIC	T4b	N1 o N2	M0
	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a o N3b	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

T: tumor, N: invasión linfática, M: metástasis a distancia.

La Tomografía Computada por Emisión de Positrones (PET-CT) y la Imagen por Resonancia Magnética (MRI) no se usan rutinariamente para estadificar el cáncer gástrico, aunque la evidencia creciente sugiere que la PET-CT podría mejorar la estadificación a través del aumento de la detección de ganglios linfáticos involucrados y metastásicos de la enfermedad. Estas pruebas, sin embargo, no siempre son concluyentes, especialmente en pacientes con tumores mucinosos, ya que podría subclasificar la enfermedad. Parece estar surgiendo un papel importante con la Imagen por Resonancia Magnética, especialmente para la detección de metástasis peritoneales. Las metástasis intraperitoneales son comunes en personas con carcinomas de la unión esofagogastrica y es difícil de diagnosticar con métodos convencionales de imagen. (6)

La estadificación laparoscópica puede ser utilizada para detectar metástasis ocultas, sin embargo la limitación de la estadificación por laparoscopia incluye la evaluación bidimensional y tiene un uso limitado en la identificación de metástasis hepáticas y ganglios linfáticos perigástricos. La prueba citológica de líquido peritoneal puede ayudar

a mejorar la estadificación por laparoscopia a través de la identificación de carcinomatosis peritoneal oculta. La citología peritoneal positiva está asociada a un peor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico y es un factor predictivo independiente para recurrencia de la enfermedad a pesar de una resección curativa. La remisión de la citología peritoneal después de la quimioterapia está asociada con una mejoría estadísticamente significativa del periodo libre de enfermedad, pero la cura de la enfermedad es rara y el papel de la cirugía aún es incierto, por lo tanto, la citología peritoneal positiva, aun en ausencia de implantes peritoneales debe considerarse como estadio M1 de la enfermedad, y la cirugía como tratamiento inicial no es recomendado. (2)

Revisión patológica y pruebas moleculares

La revisión de la pieza quirúrgica y las pruebas de biomarcadores tienen roles importantes en el diagnóstico, clasificación y caracterización molecular del cáncer gástrico. La clasificación basada en el subtipo histológico y las características moleculares ayudan a mejorar el diagnóstico temprano y tiene implicaciones para la terapéutica. (2)

En el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), el cáncer gástrico se clasifica según su biología molecular en Cáncer Gástrico asociado a Virus del Epstein-Barr (EBVaGC), tumores microsatélites inestables, tumores genómicamente estables y tumores cromosómicamente inestables. Alrededor del 9% de los cánceres gástricos han sido identificados como positivos para Virus del Epstein-Barr (EBV). El carcinoma gástrico asociado a EBV (EBVaGC) es el cáncer más común entre los tumores malignos relacionados con EBV. (8)

Una acumulación de aberraciones genéticas ocurren durante la carcinogénesis gástrica, incluida la sobreexpresión de factores de crecimiento y/o receptores, alteraciones en el DNA y pérdida de la estabilidad genómica. La caracterización de estas vías ha permitido la aplicación de la patología molecular para ayudar en el diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer, la implementación de pruebas moleculares, especialmente el análisis del receptor del factor de crecimiento epidermoide humano-2 (HER-2) ha tenido un impacto significativo en la práctica clínica y en el cuidado del paciente. El reporte patológico de las piezas de gastrectomía sin quimiorradiación previa debe documentar localización del tumor respecto a la unión esofagogastrica, el propio involucro de esta zona, el estado de los ganglios linfáticos y el número de ganglios resecados, en el caso de una gastrectomía con quimiorradiación previa y sin tumor residual evidente, el sitio del tumor debe ser sometido a evaluación para detectar enfermedad residual microscópica. No existe un número mínimo universal aceptado de ganglios linfáticos necesarios para la estadificación precisa de cáncer gástrico, sin embargo la cosecha de ≥ 15 ganglios linfáticos es la recomendada para la estadificación de los ganglios. (2)

El desarrollo de la biología molecular ha mejorado nuestra comprensión del cáncer gástrico, aunque sus mecanismos moleculares aún se desconocen. Algunas moléculas interesantes han sido propuestas como marcadores pronósticos en estos pacientes, incluyendo a las moléculas de adhesión celular. Múltiples vías están involucradas en diferentes subtipos: sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER-2) predominantemente en cáncer no difuso. El cáncer gástrico de tipo difuso es caracterizado por una adhesión celular aberrante. Las caderinas junto con las cateninas desempeñan un papel importante en la adhesión y polaridad celular. Los defectos de los genes APC y DCC, la inestabilidad microsatelital y la hipermetilación del promotor del gen hMGL-1 han sido asociados a cáncer gástrico de tipo intestinal; también algunos genes

supresores de tumor, por ejemplo, el gen p53. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2) se ha asociado con un mal pronóstico. Las terapias dirigidas en combinación con quimioterapia han producido resultados alentadores en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y esofágico avanzado. (5)

Actualmente, las pruebas moleculares para HER2, inestabilidad microsatelital y la expresión de la molécula ligando muerte-programada-1 (SLP-1) están implicados en el manejo clínico del cáncer gástrico metastásico. (2)

Cirugía y tratamiento endoscópico

El cáncer gástrico temprano debe ser tratado tan pronto se diagnostica para evitar su progresión y lograr su curación. Se puede ofrecer a los pacientes el tratamiento endoscópico o quirúrgico en forma indistinta siempre y cuando se corrobore un cáncer gástrico temprano, ya que no hay estudios que hayan demostrado, de manera objetiva, que el pronóstico o la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico incipiente son diferentes con uno u otro tratamiento. El tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano, en cualquiera de sus variantes, debe ser preferido al manejo quirúrgico cuando se puedan obtener resultados semejantes en términos oncológicos de curación. Una de las ventajas del manejo endoscópico es la preservación de la totalidad del órgano, lo que garantiza una adecuada calidad de vida para los pacientes. El tratamiento endoscópico debe ser realizado en pacientes con un riesgo muy bajo de metástasis ganglionares ya que, por ser una terapéutica local, no permite su extirpación. El riesgo de adenopatías es del 1% para lesiones pT1a y de menos del 3% en lesiones pT1b. El tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano idealmente debe ser realizado solamente en centros de referencia con alta experiencia en estas técnicas. (3)

La invasión a la submucosa es una preocupación crítica para el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano, porque la invasión a la capa submucosa es una de las causas más comunes de fracaso de la resección curativa a través de la endoscopia (definido como una resección endoscópica en bloque, que sea completa sin invasión linfovascular), lo que conduce significativamente a la recurrencia del tumor durante el seguimiento a largo plazo. (9)

La cirugía es el tratamiento primario para pacientes con cáncer gástrico localizado. La resección completa con márgenes negativos es considerada como el estándar de oro, mientras que el tipo de resección (gastrectomía subtotal vs. Total) y la extensión de la disección ganglionar aún son sujetos de controversia. (2)

La estadificación clínica usando tomografía toracoabdominopélvica con o sin ultrasonido endoscópico deberá ser realizada en todos los casos para evaluar la extensión de la enfermedad y establecer el compromiso ganglionar. El primer objetivo de la cirugía es una resección completa con márgenes negativos (resección R0), sin embargo solo el 50% de los pacientes tendrán un margen R0 de su resección del tumor primario. Una resección R1 indica enfermedad microscópica residual y una resección R2 indica enfermedad macroscópica residual en ausencia de metástasis a distancia. Una adecuada resección gástrica consigue márgenes microscópicos negativos (generalmente ≥ 4 cm a partir del tumor) es preferible en tumores resecables T1b a T3, mientras que tumores T4 requieren resección en bloque de las estructuras involucradas. Pacientes con tumores Tis o T1 podrán ser considerados para resecciones mucosas endoscópicas en centros experimentados. La gastrectomía subtotal es un procedimiento quirúrgico preferido para

el cáncer gástrico distal, este procedimiento tiene resultados quirúrgicos similares comparados con la gastrectomía total, sin embargo cuenta con un número significativamente menor de complicaciones. La gastrectomía proximal o la gastrectomía total están indicadas para el cáncer gástrico proximal y típicamente están asociadas a apoyo nutricional posoperatorio. La instalación de una yeyunostomía alimentaria puede ser considerada en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos que recibirán quimiorradiación posoperatoria. La esplenectomía de rutina en este tipo de cirugías debe ser omitida. (2)

La resección gástrica debe incluir la resección de los ganglios linfáticos regionales, sin embargo la extensión de la disección aún sigue siendo controversial. La disección de los ganglios se clasifica en D0, D1 y D2 dependiendo de la extensión de la linfadenectomía. La disección D0 se refiere a disección incompleta de los ganglios linfáticos a través de la curvatura gástrica menor y mayor. La disección D1 involucra la disección de los ganglios linfáticos del epiplón mayor y menor, (los cuales incluyen los ganglios linfáticos paracardiales derechos e izquierdos a través de la curvatura menor y mayor y los ganglios suprapilóricos a través de la arteria gástrica derecha y el área infapilórica). La disección D2 envuelve la disección D1 mas linfadenectomía de todos los ganglios a través de la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celiaco, hilio esplénico y arteria esplénica, los aspectos técnicos de esta disección requiere un grado significativo de entrenamiento y experiencia, solo deberán ser realizadas en centros experimentados con esta técnica. La pancreatectomía se podrá realizar solo cuando el tumor T4 sea altamente sospechoso. (2)

La resección quirúrgica completa sigue siendo la piedra angular de la terapia para el cáncer gástrico localizado. En casos seleccionados, los tumores localmente avanzados, se podrán tratar con una Resección en Bloque Multivisceral (MVR) para lograr un margen curativo. (10)

Los resultados informados después de MVR para el cáncer gástrico siguen siendo muy variables, la mortalidad perioperatoria varía significativamente, estableciéndose entre el 0 al 15% de los casos, y la morbilidad perioperatoria se observó entre 12 y 90%. Algunos autores defienden que la MVR para el cáncer gástrico se puede realizar de manera segura con una tasa de mortalidad perioperatoria de aproximadamente 4%, otros informan tasas de mortalidad perioperatoria en el rango de 10-13%. Esta variabilidad en los resultados pueden atribuirse en parte al efecto de la "Curva de aprendizaje" para estas operaciones desafiantes. (10)

En pacientes con enfermedad incurable, las resecciones gástricas deberán ser reservadas solo en casos en que se busque la paliación de síntomas (obstrucción o sangrado incontrolable) y no deberán incluir resección ganglionar. El bypass gástrico con gastroyeyuno-anastomosis (abierta o laparoscópica) es preferible al stent endoluminal en pacientes con obstrucción de la salida gástrica. La colocación de una sonda de gastrostomía descompresiva o un tubo de yeyunostomía alimentaria también podrán ser considerados. Los adenocarcinomas gástricos se consideran irresecables si existe evidencia de compromiso peritoneal (incluyendo citología peritoneal positiva), metástasis a distancia o enfermedad localmente avanzada (involucro ganglionar N3 o N4 o invasión/ compromiso de estructuras vasculares mayores excluyendo los vasos esplénicos), una

resección gástrica limitada, incluso con márgenes positivos, es aceptable para pacientes con tumores irresecables para la paliación de sangrado sintomático.(2)

Pronóstico y supervivencia

El cáncer gástrico temprano en su localización proximal tiende a ser significativamente más grande en cuanto extensión e invasión, muestran una histología predominante hacia el tipo indiferenciado y difuso e invaden la submucosa con mayor frecuencia en comparación con las presentaciones del cáncer gástrico temprano distal. Los datos sugieren que el cáncer gástrico temprano proximal pueden presentar diferentes características clinicopatológicas y un comportamiento biológico más agresivo. (9)

En los EE. UU., Las tasas relativas de supervivencia a 5 años para cáncer gástrico aumentaron del 15% al 29% durante el período 1975–2009. Sin embargo, la supervivencia del cáncer gástrico sigue siendo pobre. El cáncer gástrico cardinal y el cáncer gástrico de tipo difuso no cardinal, presentan el peor pronóstico en comparación con los tumores en el antro-píloro, el cáncer gástrico con afectación cardinal tiene una supervivencia a 5 años más baja y una mortalidad operatoria más elevada. En general, el cáncer gástrico temprano puede asociarse con tasas de supervivencia a 5 años que se aproximan al 90%. Sin embargo, tanto en los EE. UU como en Europa, se detectan pocos cánceres en las primeras etapas, lo que resulta en tasas bajas de supervivencia a 5 años. Esto enfatiza la importancia de implementar medidas de salud pública que ayuden a identificar a las personas con alto riesgo para aumentar el diagnóstico temprano y disminución de la mortalidad por cáncer gástrico. (4)

Se ha observado en algunos estudios que los pacientes con sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico tienen mejor supervivencia global a diferencia de aquellos con un peso normal o bajo peso. Se han propuesto varias razones por las cuales los pacientes con obesidad tienen un mejor pronóstico en cáncer gástrico. Una explicación es la biología del tumor: los pacientes obesos tienden a tener un tipo de cáncer menos agresivo. Pacientes obesos con cánceres de endometrio y de células renales tienen aparentemente subtipos de buen pronóstico. En cáncer gástrico, algunos pacientes con sobrepeso tienen menos probabilidades de tener tumores agresivos. Una segunda razón es por la pérdida de peso que puede ocurrir después de la gastrectomía. Los pacientes obesos pueden alcanzar el peso corporal ideal después de la gastrectomía, lo que resulta en un mejor pronóstico a largo plazo. Esta está respaldado por los peores resultados en pacientes con bajo peso y la mejor supervivencia en pacientes moderadamente obesos sometidos a gastrectomía total, así como también mejores resultados en pacientes con sobrepeso sometidos a gastrectomía subtotal. (11)

Aunque la recaída locorregional es menos común que las metástasis peritoneales y/o distantes después de la gastrectomía con disección D2, fue el segundo tipo de recurrencia más común después de las metástasis peritoneales. (12)

Los pacientes con cáncer gástrico de riesgo intermedio (cualquier T, N1-2) y de riesgo alto (cualquier T, N3) tienen una tasa considerable de recurrencia locorregional (más del 10%). Estos pacientes podrán ser candidatos en estudios futuros para investigar el beneficio de la radioterapia adyuvante. La recurrencia locorregional se asocia de forma

independiente con una supervivencia general más pobre, y los pacientes con recaída locorregional aislada tienen una mediana de supervivencia similar a la de los pacientes con metástasis peritoneales y/o a los pacientes con metástasis aisladas a distancia. Teniendo en cuenta la incidencia, el tiempo y el impacto en la supervivencia, la prevención de la recaída locorregional es importante. (12)

Algunos estudios y metaanálisis mostraron que la frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos (LNM) es significativamente bajo en EBVaGCs en comparación con los grupos control, la positividad del VEB se asoció con una menor mortalidad. (8)

La supervivencia después de la Resección en Bloque Multivisceral se asoció la extensión de resección (el resultado después de la MVR con pancreatometomía fue peor que MVR sin pancreatometomía, que a su vez fue peor que la gastrectomía solamente). En general, la tasa de supervivencia a 5 años cuando son concomitantes las resecciones pancreáticas y gástricas para adenocarcinoma gástrico fue solo del 6%. (11)

Antecedentes específicos

El microambiente tumoral juega un papel importante en la progresión del cáncer y el desarrollo de metástasis, dentro del microambiente tumoral (TME), distintas células son reclutadas por señales cancerígenas e interactúan mutuamente con las células tumorales. (13)

Los macrófagos asociados a tumores (TAM), son de los componentes inmunes más abundantes en el cáncer gástrico y son de los más difíciles de caracterizar debido a su heterogeneidad múltiple. (14)

Se han hecho importantes avances en estudios sobre TAM, demostrando que estas células son los orquestadores en el TME, ya sea por atacar directamente a las células tumorales o por promover la progresión de la enfermedad suprimiendo la inmunidad o induciendo la angiogénesis tumoral. Estos estudios han tenido impacto con varios resultados clínicos. La importancia clínica de los TAM podrá estar influenciada por el número, fenotipo y distribución en cada estadio patológico. Estudios en cáncer gástrico han demostrado que un alto número de TAM se ha asociado a un peor pronóstico, sin embargo otros estudios han concluido que un alto número de infiltración de TAM resulta en mejor pronóstico. Por lo tanto se ha vuelto controversial que los TAM sean predictores significantes para la supervivencia en cáncer gástrico. (13)

Esto puede, en parte, atribuirse a los diferentes subtipos de cáncer gástrico, a los diferentes microambientes tumorales heterogéneos (TME) y a las opciones de tratamiento limitadas. El cáncer gástrico es comúnmente descrito usando criterios histológicos en 3 subtipos: intestinal, difuso y mixto. Más recientemente, se ha descrito un enfoque basado en la genómica reportando cuatro subtipos moleculares de cáncer gástrico : virus de Epstein-Barr positivo (EBV), inestabilidad microsatelital (MSI), inestabilidad cromosómica (CIN) y genómicamente estable (GS), con cada subtipo demostrando diferentes microambientes tumorales y diferentes resultados clínicos. El cáncer gástrico con subtipo EBV y MSI están asociados con mayores grados de señalización inmune y por lo tanto son candidatos para terapias de punto de control inmune, incluidos los que se dirigen al ligando de muerte programada-1 (PDL-1). La expresión de PDL-1 se ha utilizado para estratificar a pacientes con cáncer gástrico para las terapias de punto de control inmune, sin embargo, es un biomarcador de respuesta impreciso que sugiere criterios de selección mucho más estrictos. El Ligando de muerte programada-1 (PDL1) no regulado, detectado en aproximadamente el 40% de los casos de cáncer gástrico, se ha asociado positivamente con infiltración de macrófagos asociado a tumor. Los TAM son uno de los componentes inmunes más abundantes en los cánceres y se caracterizan por su plasticidad, multiplicidad de funciones, contribución a metástasis tumoral, supresión inmune y resistencia a la terapia. Sin embargo, el papel de los TAM en el cáncer gástrico aun es conflictivo como se ha mencionado anteriormente. Los TAM demostraron estar relacionado con un gen asociado a la proliferación del estroma tumoral y a un mal resultado del paciente, pero también se ha correlacionado con un alto grado de apoptosis de células tumorales y por lo tanto buen pronóstico. Esta disparidad puede estar asociado con su heterogeneidad dentro del tumor del individuo. Los TAM son una

población diversa de células. El paradigma bipolar M1 / M2 que describe la polarización de los macrófagos en la célula cultivo con lipopolisacárido (LPS) e interferón- γ (IFN- γ) para subpoblación (M1) o interleucina-4 (IL-4) e IL-13 para subpoblación M2 ha sido ampliamente utilizado para clasificar TAM.(14)

Los macrófagos tienen una gran plasticidad para cambiar su fenotipo en términos de la producción de varios tipos de citocinas antitumorales o en su caso, protumorales, que dependen de su fenotipo expresado. Los macrófagos polarizados M-1 secretan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-23 (IL-23) que inducen respuestas Th1 y resistencia antitumoral. En contraste, los macrófagos polarizados M-2 secretan citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) y las quimiocinas CCL-17, CCL-18 y CCL-22 que suprimen la inmunidad adaptativa Th1 y promueven la angiogénesis tumoral. (15)

La evidencia acumulada sugiere que los macrófagos son críticos para la aparición y el desarrollo de varios tumores en el cáncer gástrico. Una alta tasa de infiltración de macrófagos se asocia con un mal pronóstico de cáncer gástrico y los marcadores de macrófagos pueden usarse como índices pronósticos. En diversos estromas tumorales, los macrófagos asociados a tumores (TAM) tienen alta plasticidad y predominantemente se presentan como un fenotipo M-2, que está asociado con metástasis de cáncer y peor pronóstico en pacientes. Sin embargo, el mecanismo subyacente para los TAM tipo M2 generados dentro del microambiente tumoral es en gran medida, desconocido. Los efectos de las células cancerosas en la polarización M-2 de los macrófagos se han convertido en un foco de investigación. (16)

Se ha destacado la capacidad única de las células mesénquimales-estromales asociadas a cáncer gástrico para inducir la polarización (transformación) de los macrófagos en un subtipo M2 o subtipo protumor, a través de la secreción de IL-6 e IL-8 por medio de la señalización JAK2/STAT3, a su vez, estos macrófagos promueven las metástasis de cáncer gástrico. Las estrategias para identificar la generación de TAM protumor quizás tengan blancos terapéuticos en el cáncer gástrico. (16)

Los macrófagos asociados a tumores (TAM) están polarizados principalmente al fenotipo M-2, que produce varios enzimas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, incluidos metaloproteinasas de matriz (MMP), factor crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), factor de crecimiento transformante-b (TGF-b), VEGF, VEGF-A y VEGF-C. Es bien sabido que los macrófagos juegan un papel en el mecanismo de inducción de angiogénesis y linfangiogénesis. Los macrófagos facilitan la entrada de células cancerosas en la sangre o en los vasos linfáticos produciendo VEGF y VEGF-C. El MMP y El FGF-2 producido por los macrófagos degrada el sustento de la membrana basal para la migración de células tumorales. Sin embargo, hay pocos informes de la asociación entre las metástasis a ganglios linfáticos y TAM. Se ha demostrado que la densidad de los TAM subtipo M2 en los ganglios linfáticos se asocia significativamente con linfangiogénesis en ganglios linfáticos regionales y metástasis ocultas ganglionares en el cáncer de páncreas. Se sugiere que los macrófagos infiltrantes tienen la capacidad de inducir la proliferación de endotelio linfático y promueven la metástasis de los ganglios linfáticos en el cáncer gástrico. Como se demuestra en varios estudios e informes, otra función pro-tumor de los macrófagos M-2 es la inhibición de las respuestas inmunitarias antitumorales por la liberación de varias citosinas, lo que indica que una condición inmunosupresora fue

inducida en los ganglios linfáticos regionales del cáncer gástrico. Los macrófagos tipo M-2 aumentan no solo en los ganglios linfáticos metastásicos, sino también en los ganglios cercanos con metástasis, que podrían ser ganglios linfáticos "premetastásicos". Por lo tanto, en el diseño de estrategias terapéuticas, los biomarcadores asociados con macrófagos M2 podrían ser buenos predictores del estado previo a la metástasis ganglionar de cáncer gástrico.(15)

La metástasis en los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante para el cáncer gástrico, aunque la gastrectomía con disección D2 de ganglios linfáticos es un procedimiento quirúrgico estándar para cáncer gástrico en Asia, el área óptima de disección mínima en la cirugía invasiva sigue siendo controvertida. La predicción de la metástasis patológica en los ganglios linfáticos sería útil para optimizar el tratamiento quirúrgico y como factor pronóstico. Las células cancerosas liberan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) -C que induce linfangiogénesis en el tumor primario y promueve metástasis en el drenaje de los ganglios linfáticos. (15,17)

La diseminación peritoneal es un tipo agravado de metástasis en cáncer gástrico. Aunque varios enfoques han sido evaluados para el tratamiento de la diseminación peritoneal, incluyendo la quimioterapia sistémica, quimioterapia intraperitoneal, lavado peritoneal extenso intraoperatorio y cirugía agresiva, no se han logrado resultados suficientemente satisfactorios; esto indica la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. La cavidad peritoneal es un gran espacio libre en el cuerpo del ser humano y contiene una gran cantidad de células. Las conexiones entre las células tumorales y su microambiente tumoral circundante juegan un papel importante en la iniciación tumoral y su progresión. El microambiente tumoral consiste en muchos tipos diferentes de células, incluidas las células endoteliales, fibroblastos, linfocitos y macrófagos. Se ha reportado previamente que células mesoteliales peritoneales activadas por el factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) contribuyen a la progresión tumoral y a la fibrosis en cáncer gástrico. Los macrófagos asociados a tumores (TAM) se pueden clasificar en dos fenotipos: como se ha mencionado previamente M-1 (macrófagos clásicos activados) y M-2 (macrófagos alternativamente activados). Los macrófagos M-2 están orientados hacia la promoción del crecimiento tumoral, la remodelación del tejido, la promoción angiogénesis y supresión de la inmunidad adaptativa. La infiltración de TAM en tejido de cáncer gástrico se correlaciona positivamente con la profundidad de la invasión, estado ganglionar y estadio clínico. Sin embargo, son pocos los informes que han descrito el papel de los macrófagos en la diseminación peritoneal del cáncer gástrico. Se informó que un número alto de macrófagos M-2 en ascitis se correlaciona con mal pronóstico en pacientes con cáncer de ovario. En consecuencia, los macrófagos M-2 podrían ser un regulador clave en la diseminación peritoneal en cáncer gástrico. Un gran número de macrófagos fue observado en pacientes con diseminación peritoneal, y la mayoría tenía el fenotipo M2, sin embargo, se desconoce si los macrófagos contribuyen al desarrollo de la diseminación peritoneal en cáncer gástrico. Los TAM podrían ser reclutados de la circulación (monocitos), atraídos por las quimiocinas derivadas de tumores y serían polarizados (transformados) a los macrófagos en el subtipo M-2 por factores de crecimiento y citocinas en el microambiente tumoral. Por lo tanto, los TAM en la cavidad peritoneal en pacientes con cáncer gástrico con diseminación peritoneal se polarizaron al fenotipo M-2, y los macrófagos M-2 contribuyeron al desarrollo de la diseminación peritoneal a través de activación de las vías de señalización de EGFR. Por consiguiente,

se espera que los TAM intraperitoneales se conviertan en un objetivo para el tratamiento de la diseminación peritoneal en cáncer gástrico. (18)

Todavía hay datos de pronóstico inconsistentes acerca de los TAM y sus subtipos de polarización en cáncer gástrico. El análisis de subgrupos indicó que la densidad de los TAM con marcador CD68 + no tenía asociación significativa con la supervivencia global. Sin embargo, una alta densidad de TAM subpoblación M-1 se correlacionó significativamente con una mejor supervivencia global. A diferencia de, una alta densidad de TAM subpoblación M-2 se correlacionó significativamente con una supervivencia global pobre. Los fenotipos M-1 y M-2 son las descripciones más precisas de los TAM después de la polarización. Algunos análisis de estos subgrupos revelaron efectos pronósticos completamente diferentes entre ambos fenotipos, lo que fue consistente con la función de los TAM M-1 y M-2 con respecto a la progresión antitumoral y pro-tumoral, respectivamente. Sin embargo, la biomolécula CD-68 es un marcador común que identifica los TAM M-1 y M-2 y no puede reflejar los subtipos de los TAM después de la polarización. Tomando esto en cuenta, la relación entre CD-68 y la supervivencia global no es críticamente significativa, por lo tanto los CD-68+ solo se debe utilizar como marcador común de TAM, cuya relación con la supervivencia es inconsistente con el resultado de TAM generalizados. Por lo que se deberá realizar más investigación en esta área para evaluar la relación entre TAM y el periodo libre de enfermedad. En el aspecto de las características clinicopatológicas, una alta densidad TAM CD68 + se asoció en algunas series con un estadio TNM avanzado y pobre diferenciación histológica. Se ha correlacionado una alta densidad de TAM subtipo M2 con mayor tamaño tumoral, invasión tumoral más profunda, mayor número de metástasis a ganglios linfáticos, TNM avanzado estadio, tipo Lauren difuso y pobre diferenciación histológica. En general, una alta densidad de los TAM M-2 puede significar características clinicopatológicas deficientes y de mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. (19)

La actividad promotora tumoral observada por los TAM puede atribuirse a la función de del subtipo M-2, muchos investigadores han informado sobre las características de los TAM M-2 en el tumor y su progresión en diferentes tumores malignos. Los TAM intraperitoneales que polarizaron hacia el fenotipo M2, facilitan la diseminación peritoneal en el cáncer gástrico al introducir lesión de las células mesoteliales e inducir la proliferación de células tumorales. (18)

Se ha demostrado que el ácido corosólico, un compuesto triterpenoide, inhibe significativamente la polarización de macrófagos en el fenotipo M2 y suprime el desarrollo de tumores subcutáneos y metástasis pulmonares en un modelo de cáncer experimental. Como resultado, la terapia dirigida basada en este mecanismo tiene el potencial de aplicarse clínicamente y, en consecuencia, los pacientes con cáncer gástrico con una alta densidad de TAM M-2 pueden obtener un beneficio de supervivencia con este enfoque. En resumen los hallazgos revelan que, aunque la infiltración de TAM CD68 + tiene neutralidad sobre los efectos pronósticos en la supervivencia global, la polarización M1-M2 de los TAM son factores determinantes del pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. (19)

Los TAM han demostrado un gran potencial como biomarcadores para evaluar la estadificación y progresión del cáncer gástrico. Además del adenocarcinoma gástrico, también puede ser un biomarcador útil en varios otros tipos de cáncer, como el pulmón cáncer, carcinoma de células escamosas esofágicas y cáncer de vejiga. (20)

El **objetivo general** de este trabajo de investigación fue identificar la población de macrófagos asociados a tumor y sus subpoblaciones en biopsias de pacientes con cáncer gástrico.

Planteamiento del problema

De acuerdo a las investigaciones más recientes, la población de Macrófagos Asociados a Tumor, tienen un valor pronóstico para los pacientes con cáncer gástrico, por lo que se realizó el estudio de biopsias de pacientes con cáncer gástrico por medio de inmunohistoquímica para la identificación de la macrófagos en las muestras.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La lisozima es útil como marcador de macrófagos en pacientes con cáncer gástrico?

Justificación

El cáncer gástrico es uno de los padecimientos oncológicos con más alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, a pesar de que su tasa de morbilidad y mortalidad ha disminuido en las últimas décadas se puede concluir que sigue siendo una enfermedad de importancia para la salud pública. A pesar de las técnicas quirúrgicas actuales y de los esquemas de quimiorradiación aceptados de forma internacional, el pronóstico de esta enfermedad sigue siendo sombrío especialmente en países en vías de desarrollo ya que la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad locorregionalmente avanzada. Las nuevas investigaciones se han centrado en el microambiente tumoral para entender el mecanismo de invasión y de metástasis subsecuente, sin embargo los resultados han llegado a ser inconclusos y en algunas situaciones hasta controversiales. Se ha propuesto que el papel principal en el microambiente tumoral del cáncer gástrico lo llevan a cabo los llamados Macrófagos Asociados a Tumor (TAM) en sus dos principales subpoblaciones, M1 y M2, estos prometen tener el papel más importante en la transición epitelio-mesenquimatosa (transición tumoral) que podrían explicar la agresividad de esta neoplasia y de su pronóstico desfavorable.

Existen varias publicaciones a nivel mundial, la mayoría de ellas pertenecen a las poblaciones de países asiáticos, como China, Japón y Corea, algunas de ellas en otras poblaciones como Europa del este, pero ninguna dirigida a población Latinoamérica y hasta el momento ninguna en México, por lo que la importancia de identificar este tipo de Macrófagos Asociados a Tumor es de vital importancia porque se ha documentado que pueden ser un blanco vital en la terapéutica dirigida contra el cáncer gástrico y podría ser una herramienta sumamente valiosa para establecer un pronóstico confiable en la sobrevida general de estos pacientes.

Por todo lo anterior se identificó la población de macrófagos en las biopsias de cáncer gástrico.

Material y métodos

Tipo de estudio

Entre marzo 2018 a junio 2020 se realizó un estudio observacional, descriptivo, en los departamentos de Cirugía Digestiva y Anatomopatología, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Gral de Div. "Manuel Ávila Camacho", en pacientes con cáncer gástrico operados.

Pacientes

La población fuente fueron todos los pacientes sometidos a gastrectomía programada o urgente, en cualquiera de sus modalidades total, subtotal o paliativa con el diagnóstico de cáncer en cualquier etapa clínica. Los criterios de selección que se utilizaron fueron pacientes de cualquier género, de edad entre 18 y 85 años, con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico y clasificación de Laurent confirmada. Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes sometidos en otra unidad hospitalaria y aquellos sin estadificación clínica o histopatológica. Los criterios de eliminación se aplicaron a los pacientes con hoja de recolección de datos incompleta, a los que no cuenten con expediente clínico en la unidad y aquellos pacientes finados durante el procedimiento quirúrgico o en el posquirúrgico inmediato: el tamaño de la muestra fue de 30 pacientes. Las variables independientes a estudiar fueron la clasificación histológica, la edad, el género del paciente. Las variables dependientes utilizadas fueron la etapa clínica, la clasificación TNM, marcador de superficie CD68, citosinas IFN-g, IL-4, lisozima, subpoblación de macrófagos M1-M2.

Instrumentos

Ya corroborado el diagnóstico y estadificado la enfermedad, se intentó estudiar en un bloque celular mediante inmunohistoquímica las principales citocinas de cada subpoblación de macrófagos asociados a tumor, por una lado el IFN-g para la subpoblación M1 y por el otro la IL-4 para la subpoblación M2, sin embargo por problemas técnicos y situación actual de Pandemia por SARS-COV-19 solo se realizó el estudio de inmunohistoquímica con lisozima para identificación de macrófagos.

Procedimientos

Una vez identificados los pacientes, se recolectaron los datos del expediente clínico y se corroboró su etapa clínica, una vez establecida, se agruparon por estadio.

Para el estudio inmunohistoquímico, se seleccionaron los bloques de parafina correspondientes, identificados a través del folio único. La desparafinación fue en xileno y la rehidratación se realizó en etanol gradeado. Se le realizaron cortes a los bloques a menos de cuatro micras y se fijaron en laminillas silanizadas. La actividad de la peroxidasa endógena fue bloqueada por incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente en peróxido de hidrógeno al 3%. Después de lavar las secciones tres veces en preparación de PBS (Phosphate Buffered Saline) por 5 minutos, se llevó a cabo un bloqueo inespecífico con solución BSA-PBS (Bovine Serum Albumin-Phosphate Buffered Saline) al 1% por 10 minutos a temperatura ambiente.

Las muestras se incubaron con anticuerpos lisozima antihumanos monoclonales óptimamente diluidos (clono: 36 020.111, sistema R&D) a 37 °C por 60 minutos en una cámara humidificada. Se lavaron tres veces en PBS, llevando a cabo una señal de conversión con el sistema LSAB2 de laboratorios DAKO y de acuerdo con las especificaciones de estos. Finalmente, se realizó la tinción y se consideró positivo cuando se detectaron anticuerpos adheridos y dieron la coloración característica.

El precipitado fluorescente fue color rojo-anaranjado indicando una reacción satisfactoria. Se identificaron las células (macrófagos asociados a tumor) y se reportara como positivo o negativo de acuerdo a la presencia o ausencia en las laminillas revisadas.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de los datos, utilizando la media como medida de tendencia central, la desviación estándar como medida de dispersión y la prueba de ji al cuadrado para la comparación de proporciones entre los individuos que expresaron y no expresaron lisozima en cada grupo

Para demostrar la hipótesis se utilizó estadística inferencial en el programa SPSS versión 25 para Windows. La prueba estadística se seleccionó dependiendo de la distribución de las variables.

Este proyecto es continuación del trabajo de tesis Lomelí Santillán I, Identificación de la Subpoblación de macrófagos en biopsias de pacientes con cáncer gástrico etapa clínica III y IV. Tesis de investigación, CMN MAC, IMSS.2017.

Resultados

Fueron un total de 30 pacientes incluidos en el estudio.

La edad media fue 59.33, mínima 28, máxima 87, desviación estándar 16.94 años.

De éstos, 13 (43.3%) fueron hombres y 17(56.7%) fueron mujeres. (Ver tabla 3)

Tabla 3: muestra el sexo de los pacientes incluidos en el estudio.

Sexo	n	%
Hombre	13	43.3
Mujer	17	56.7
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

En cuanto a la estirpe histológica 17(56.6%) fueron pacientes tuvieron adenocarcinoma poco diferenciado, el resto de los detalles se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: muestra la estirpe histológica de los pacientes

Estirpe histológica	n	%
Adenocarcinoma poco diferenciado	17	56.7
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	10	33.3
Adenocarcinoma bien diferenciado	3	10.0
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De los 30 pacientes seleccionados 19 (63.3%) presentaron una variedad tipo difuso. (Ver tabla 5)

Tabla 5: muestra el tipo histológico de Lauren

Tipo histológico de Lauren	n	%
Intestinal	11	36.7
Difuso	19	63.3

Total	30	100.0
-------	----	-------

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De todos los pacientes seleccionados, 18 (60%) presentaron células en anillo de sello.
(Ver Tabla 6)

Tabla 6: muestra la presencia de células en anillo de sello de los pacientes en el estudio

Células en anillo de sello	n	%
Negativo	12	40.0
Positivo	18	60.0
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

Del total de las muestras obtenidas, 15 (50%) tienen un estadio T4a. (Ver tabla 7)

Tabla 7: representa la invasión tumoral en la pared gástrica

Invasión tumoral en la pared gástrica	n	%
T3	6	20.0
T4a	15	50.0
T4b	9	30.0
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

En cuanto a ganglios linfáticos, 13 (43.3%) presentaron invasión metastásica estadio N2.
(Ver tabla 8)

Tabla 8: indica la invasión metastásica a los ganglios linfáticos

Invasión metastásica a los ganglios linfáticos	n	%
N0	2	6.7
N1	8	26.7
N2	13	43.3
N3a	2	6.7
N3b	5	16.7
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De todos los pacientes seleccionados en el estudio, 15 (50%) tuvieron metástasis a distancia. (Ver tabla 9)

Tabla 9: muestra la presencia de metástasis a distancia

Metástasis a distancia	n	%
M0	15	50.0
M1	15	50.0
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De estos, 8(26.7%) tuvieron metástasis hepáticas al momento de la cirugía. (Ver Tabla 10)

Tabla 10: muestra el tipo de invasión a distancia

Tipo de invasión a distancia	n	%
Sin metástasis	15	50.0
Metástasis a hueso	1	3.3
Carcinomatosis	6	20.0
Metástasis a hígado	8	26.7
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De todas las laminillas revisadas, 24(80%) expresaron lisozima como marcador inmunohistoquímico. (Ver tabla 11)

Tabla 11: muestra la expresión de lisozima

Lisozima	n	%
No expresa	6	20.0
Expresa	24	80.0
Total	30	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

De la población de estudio, 10 mujeres presentaron adenocarcinoma poco diferenciado y 7 hombres presentaron también adenocarcinoma poco diferenciado (ver Tabla 12).

Tabla 12: muestra la estirpe histológica en relación al género de los pacientes

	Adenocarcinoma poco diferenciado	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	Adenocarcinoma bien diferenciado	Total
Hombre	7	5	1	13
Mujer	10	5	2	17
Total	17	10	3	30

De los 30 pacientes de estudio, 12 mujeres presentaron la variedad tipo difuso. (Ver Tabla 13)

Tabla 13: muestra el tipo histológico de Lauren de acuerdo al género

	Intestinal	Difuso	Total
Hombre	6	7	13
Mujer	5	12	17
Total	11	19	30

De toda la población, 11 mujeres presentaron células en anillo de sello. (Ver tabla 14)

Tabla 14: muestra la presencia de células en anillo de sello de acuerdo al género de los pacientes

	Negativo	Positivo	Total
Hombre	6	7	13
Mujer	6	11	17
Total	12	18	30

De todos los pacientes 15 presentaron una invasión tumoral T4a, de estos 11 fueron mujeres y 4 hombres. (Ver tabla 15)

Tabla 15: muestra la invasión del tumor en la pared gástrica de acuerdo al género

	T3	T4a	T4b	Total
Hombre	4	4	5	13
Mujer	2	11	4	17
Total	6	15	9	30

En la población muestra, 7 mujeres presentaron invasión linfática N2. (Ver Tabla 16)

Tabla 16: muestra la invasión linfática de acuerdo al género de los pacientes.

	N0	N1	N2	N3a	N3b	Total
Hombre	0	5	6	1	1	13
Mujer	2	3	7	1	4	17
Total	2	8	13	2	5	30

De los 30 pacientes, 15 presentaron metástasis y de estos, 8 fueron hombres. (Ver Tabla 17)

Tabla 17: muestra las metástasis a distancia en relación al género

	M0	M1	Total
Hombre	5	8	13
Mujer	10	7	17
Total	15	15	30

De todos los pacientes 15 se encontraron en ECIV, de estos 8 fueron hombres. (Ver Tabla 18)

Tabla 18: muestra la etapa clínica de los pacientes en relación al genero

	ECIIIa	ECIIIb	ECIIIc	ECIV	Total
Hombre	1	4	0	8	13
Mujer	5	2	3	7	17
Total	6	6	3	15	30

De los pacientes estudiados, 8 presentaron metástasis a hígado, de estos 4 fueron hombres y 4 fueron mujeres. (Ver Tabla 19)

Tabla 19: muestra la Invasión a distancia distribuida por genero

	Sin metástasis	Metástasis a hueso	Carcinomatosis	Metástasis a hígado	Total
Hombre	5	0	4	4	13
Mujer	10	1	2	4	17
Total	15	1	6	8	30

De los 24 pacientes que expresan lisozima por inmunohistoquímica, 13 fueron mujeres. (Ver tabla 20)

Tabla 20: muestra la relación en la expresión de la inmunohistoquímica por genero

	No expresa	Expresa	Total
Hombre	2	11	13
Mujer	4	13	17
Total	6	24	30

De todos los pacientes estudiados, 24 expresaron el marcador de lisozima, de estos, 14 presentaron la estirpe histológica de adenocarcinoma poco diferenciado. (Ver Tabla 21)

Tabla 21: muestra la expresión de la inmunohistoquímica en relación a la estirpe histológica

	No expresa	Expresa	Total
Adenocarcinoma poco diferenciado	3	14	17
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	2	8	10
Adenocarcinoma bien diferenciado	1	2	3
Total	6	24	30

De la población que expresa lisozima, 17 se relacionaron con el tipo difuso según Lauren. (Ver tabla 22)

Tabla 22: muestra la relación entre expresión de la inmunohistoquímica y el tipo histológico según Lauren

	No expresa	Expresa	Total
Intestinal	4	7	11
Difuso	2	17	19
Total	6	24	30

De los 24 pacientes positivos a lisozima, 16 de ellos presentaron células en anillo de sello como característica. (Ver Tabla 23)

Tabla 23: muestra la expresión de la inmunohistoquímica y la presencia de células en anillo de sello

	No expresa	Expresa	Total
Negativo	4	8	12
Positivo	2	16	18

Total	6	24	30
-------	---	----	----

De los pacientes positivos a lisozima, 12 pacientes se encontraban con una invasión tumoral T4a en la pared gástrica. (Ver Tabla 24)

Tabla 24: muestra la relación entre la invasión tumoral a la pared gástrica y la expresión de la inmunohistoquímica

	No expresa	Expresa	Total
T3	0	6	6
T4a	3	12	15
T4b	3	6	9
Total	6	24	30

De los 24 pacientes positivos a lisozima, 10 de estos presentaron una afectación ganglionar N2. (Ver Tabla 25)

Tabla 25: muestra la expresión de la inmunohistoquímica y la distribución de la invasión ganglionar.

	No expresa	Expresa	Total
N0	0	2	2
N1	2	6	8
N2	3	10	13
N3a	0	2	2
N3b	1	4	5
Total	6	24	30

De la población que expresa lisozima, 12 presentaron metástasis a distancia. (Ver Tabla 26)

Tabla 26: muestra la expresión de la inmunohistoquímica y su relación con la presencia de metástasis

	No expresa	Expresa	Total
M0	3	12	15
M1	3	12	15

Total	6	24	30
-------	---	----	----

De los pacientes que expresaron una inmunohistoquímica positiva, 12 se encontraban en una etapa clínica IV. (Ver tabla 27)

Tabla 27: muestra la etapa clínica y su relación con la expresión de la inmunohistoquímica

	No expresa	Expresa	Total
ECIIIa	1	5	6
ECIIIb	1	5	6
ECIIIc	1	2	3
ECIV	3	12	15
Total	6	24	30

De la población que presentó metástasis positiva a lisozima, 6 de ellos presentaron invasión metastásica a hígado. (Ver tabla 28)

Tabla 28: muestra la relación entre la expresión de la inmunohistoquímica y el sitio de la metástasis a distancia

	No expresa	Expresa	Total
Sin metástasis	3	12	15
Metástasis a hueso	0	1	1
Carcinomatosis	1	5	6
Metástasis a hígado	2	6	8
Total	6	24	30

Discusión

De acuerdo a la literatura, a nivel mundial, la incidencia de cáncer gástrico es más común en hombres y la mayoría de los casos ocurren después de los 60 años. (4), en nuestra serie de casos, el género más afectado fue el femenino con 17 casos (56.7%) (Ver Tabla 3) con una edad promedio de 59.3 años.

En la población mexicana se ha descrito en algunas series de estudio que el tipo histológico de Lauren más frecuente es la variedad intestinal, igual que una localización distal más frecuente. (5) De acuerdo a los resultados del estudio, el adenocarcinoma poco diferenciado es la estirpe histológica más frecuente con 17 (56.7%) de los casos (Tabla 4) también se encontró que el tipo histológico más frecuente es la variedad difusa, presentándose en 19 (63.3%) pacientes, siendo este tipo histológico una variedad muy agresiva para la población. (Ver tabla 5), se ha demostrado una transición epidemiológica en cuanto a tipos histológicos de Lauren, en los estudios más actuales realizados por Martínez-Galindo et al y León Takahashi et al. Demostraron que la variante difusa es la más común, mismo resultado que se encontró en nuestra serie, a diferencia de estudios más antiguos que resaltaron a la variedad intestinal como la predominante. (5) (Ver tabla 1)

En nuestro país, no se han reportado estudios que identifiquen y clasifiquen a los pacientes de acuerdo al pTNM, nosotros encontramos que 15(50%) de los pacientes tienen un estadio T4a, es decir que invade el peritoneo visceral (Ver Tabla 7), 13 (43.2%) pacientes tiene un estadio N2 que envuelve a aquellos que tienen metástasis linfáticas regionales en 3 a 6 ganglios linfáticos (Ver Tabla 8), y que 15 (50%) pacientes presentan metástasis a distancia (Ver tabla 9), en todos estos casos se encontró una invasión localmente avanzada, y de estos pacientes con metástasis, el sitio con más frecuencia de invasión a distancia fue el hígado con el 26.7% de los casos. (Ver tabla 10). Bien se sabe que la mayoría de los casos de adenocarcinoma gástrico en el país se encuentran en una etapa localmente avanzada, y que la tasa de supervivencia global y el periodo libre de la enfermedad van directamente ligada a la clasificación por pTNM. (4) Los pacientes con cáncer gástrico de riesgo intermedio (cualquier T, N1-2) y de riesgo alto (cualquier T, N3) tienen una tasa considerable de recurrencia locorregional (más del 10%). Por lo tanto la mayoría de nuestros pacientes podrán ser candidatos en estudios futuros para investigar el beneficio de la radioterapia adyuvante o la aplicación sistemática de quimioterapia neoadyuvante. (12)

Varios estudios han explorado el valor diagnóstico y pronóstico de algunos marcadores tumorales séricos para el cáncer gástrico sin embargo no se ha logrado con éxito, todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con marcadores tumorales sin embargo debido a su nula especificidad y sensibilidad se descartó como variable a estudiar, Únicamente la elevación del CA19-9 se ha correlacionado con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos en el género femenino, por lo que la inclusión de este marcador en algún protocolo de estudio será aun objeto de debate. (7)

Los macrófagos asociados a tumores (TAM), son de los componentes inmunes más abundantes en el cáncer gástrico y son de los más difíciles de caracterizar debido a su heterogeneidad múltiple. (14), por dificultades técnicas y por situación de contingencia se realizó solo la identificación de la población en general de macrófagos a través de un marcador inmunohistoquímica específico, lisozima, 24 (80%) de estos pacientes expresaron el marcador (ver Tabla 11), otros estudios en cáncer gástrico han demostrado que un alto número de TAM se ha asociado a un peor pronóstico, sin embargo otros estudios han concluido que un alto número de infiltración de TAM resulta en mejor pronóstico. Por lo tanto se ha vuelto controversial que los TAM sean predictores significantes para la supervivencia en cáncer gástrico. (13) Nosotros solo establecimos la presencia de este tipo de macrófagos en las biopsias de los pacientes y como se mencionó anteriormente la mayoría de nuestros pacientes se encuentra en estadios localmente avanzados o con metástasis (50% de la población muestra).

De acuerdo a lo establecido en la literatura, en cuanto al género, el adenocarcinoma gástrico es más frecuente en hombres, los resultados que obtuvimos demuestran que la mayoría de los casos se encontraron en mujeres (17 mujeres vs 13 hombres), 10 de estas mujeres presentaron la estirpe histológica más agresiva, adenocarcinoma poco diferenciado, a diferencia del género masculino donde solo 7 hombres presentaron esta estirpe. (Ver tabla 12), el tipo histológico difuso según Lauren, también fue más frecuente en mujeres (Ver tabla 13), y la variante intestinal fue ligeramente más frecuente en hombres, a su vez las mujeres también presentaron una variedad en células en anillo de sello más frecuente que los hombres (ver tabla 14), por todo lo anterior, parece que el género femenino se asocia a variedad histológicas agresivas.

En cuanto al género y su grado de invasión por pTNM, 15 (50%) presentaron una invasión T4a, la cual involucra todo el espesor de la pared gástrica, de estos 11 fueron mujeres (Ver Tabla 15), en cuanto a invasión linfática, en el grupo de mujeres, éstas presentaron la mayoría de los estadios avanzados, 7 mujeres presentaron una invasión N2 y 4 mujeres una invasión N3b (Ver tabla 16), en cuanto a la presencia de metástasis a distancia, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, 8 hombres presentaron metástasis y 7 mujeres también la presentaron. (Ver Tabla 17). A pesar de que aparentemente el género femenino se asocia a variedades histológicas más agresivas y que presentaron una invasión tumoral gástrica y una invasión angiolinfática más avanzada, 8 pacientes hombres (61% de la población masculina) presento una etapa clínica IV, a diferencia de las mujeres ya que 7 (41.1%) de 17 pacientes en total presentaron también una etapa clínica IV. (Ver Tabla 18) el sitio más común de metástasis fue el hígado sin variación de acuerdo al género, los hombres presentaron más casos de diseminación por carcinomatosis peritoneal (4 hombres vs 2 mujeres), solamente se reportó una metástasis a hueso. (Ver Tabla 19) nosotros no encontramos una relación clínicamente importante entre el sitio de metástasis y el género.

En cuanto al estudio por inmunohistoquímica, 24 pacientes expresaron el marcador de lisozima para la población general de macrófagos (11 hombres y 13 mujeres). Solo 6 (20%) de los pacientes no expresaron este marcador. (Ver Tabla 20). Las investigaciones previas reportan a los macrófagos asociados a tumor como uno de los componentes inmunes más abundantes. Sin embargo, el papel de los TAM en el cáncer gástrico aun es conflictivo como se ha mencionado anteriormente. (14)

En cuanto a estirpe histológica y expresión de la inmunohistoquímica encontramos que de los 17 pacientes con adenocarcinoma poco diferenciado 14 resultaron positivos a lisozima y 3 resultaron negativo. De todos los pacientes estudiados, 24 expresaron el marcador de lisozima, de estos, 14 (58.3%) presentaron la estirpe histológica de adenocarcinoma poco diferenciado, 8 (33.3%) presentaron una estirpe moderadamente diferenciada y solo 2 (8.3%) pacientes presentaron una variante bien diferenciada. (Ver Tabla 21). En cuanto tipo histológico de Lauren y la expresión de la inmunohistoquímica, de los 24 pacientes positivos a lisozima, 17 (70.8%) de ellos presentaron una variante difusa, y la mayoría de los casos que no expresaron lisozima se relacionaron con una variante intestinal. (Ver tabla 22) A su vez 16 (66.6%) de los pacientes que expresaron lisozima presentaron células en anillo de sello como característica. (Ver Tabla 23)

De los pacientes positivos a lisozima, 12 se encontraban con una invasión tumoral T4a con involucro de todas capas de la pared gástrica, mientras que solo 3 pacientes negativos a la inmunohistoquímica presentaron también este grado de invasión tumoral, en cuanto el estadio más avanzado, es decir, aquellos pacientes que presentaron un estadio T4b, 6 de ellos expresaron lisozima y solo 3 de ellos no lo presentaron. (Ver Tabla 24). En relación con la invasión ganglionar, casi todos los pacientes que tuvieron metástasis ganglionares tuvieron expresión de lisozima por inmunohistoquímica, la mayoría de los casos se concentraron en 13 pacientes con estadio N2, de estos, 10 expresaron la inmunohistoquímica. (Ver Tabla 25). Existen pocos informes de la asociación entre las metástasis a ganglios linfáticos y la presencia de macrófagos a tumor en cáncer gástrico. Las investigaciones recientes sugieren que los macrófagos infiltrantes tienen la capacidad de inducir la proliferación de endotelio linfático y promueven la metástasis de los ganglios linfáticos en el cáncer gástrico. Solo se ha demostrado que la densidad de los TAM subtipo M2 en los ganglios linfáticos se asocia significativamente con linfangiogénesis en ganglios linfáticos regionales y metástasis ocultas ganglionares en el cáncer de páncreas. (15) No se encontró alguna diferencia entre la presencia o ausencia de metástasis a distancia y la expresión de lisozima, la distribución de los casos fue igual. (Ver tabla 26)

La mayoría de la población de estudio se clasifico como etapas clínicas avanzadas, de los 24 pacientes que expresaron lisozima 12 (50%) de ellos se encontraron en etapa clínica IV, en el resto de las etapas clínicas predomino la subpoblación positiva lisozima. (Ver tabla 27). De la población que presento metástasis a distancia se encontró que los pacientes que expresaron lisozima tuvieron metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal en un mayor número de casos e incluso el único caso de metástasis óseas se encontró en el grupo positivo a lisozima. (Ver Tabla 28). La población de macrófagos e incluso, su subpoblación M2 podría ser un regulador clave en la diseminación peritoneal en cáncer gástrico, se espera que los TAM se conviertan en un objetivo para el tratamiento de la diseminación peritoneal en cáncer gástrico. (18)

Conclusiones

La presencia de macrófagos se ha convertido en un punto importante de investigación en el cáncer gástrico, ya sea porque son parte fundamental del microambiente tumoral y de la transición epitelio-mesenquimatoso, se ha asociado la presencia de macrófagos y la identificación de sus subpoblaciones como factores pronósticos en esta enfermedad. Nuestros resultados expresan que la mayoría de los pacientes que presentaron una reacción positiva a la lisozima se encontraron en una etapa clínica avanzada con un alto riesgo de invasión tumoral a distancia o de recidiva de la enfermedad, por lo que todos los pacientes que presenten estas características en biopsias previas podrían ser candidatos a quimiorradiación previa. Clásicamente, se ha correlacionado una alta densidad de TAM subtipo M2 con mayor tamaño tumoral, invasión tumoral más profunda, mayor número de metástasis a ganglios linfáticos, TNM avanzado estadio, tipo Lauren difuso y pobre diferenciación histológica en algunos estudios, en nuestro estudio la presencia de macrófagos se asoció a estadios de invasión tumoral más avanzados, estirpes histológicas poco diferenciadas, variantes difusas más agresivas con predominio en el género femenino.

En resumen nuestros hallazgos revelan los TAM son factores determinantes del pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. (19)

Bibliografía

1. Lomelí Santillán I, Identificación de la Subpoblación de macrófagos en biopsias de pacientes con cáncer gástrico etapa clínica III y IV. Tesis de investigación, CMN MAC, IMSS.2017
2. National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology Version 2.2020 Gastric Cancer, May 13, 2020
3. Asociación Mexicana de Gastroenterología, Consenso mexicano sobre detección y tratamiento del cáncer gástrico incipiente Revista de Gastroenterología de México. 2020;85(1):69---85
4. Marqués-Lespier JM, González Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. Gastroenterol Clin N Am 2016;45:413-428
5. Martínez-Galindo M.G et al. Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital Juárez de México Revista de Gastroenterología de México. 2015;80(1):21---26
6. Van Cutsem E MD, Sagaert X MD, Topal B MD , Haustermans K MD, Gastric cancer Lancet 2016; 388: 2654–64
7. Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19–9, AFP and CA125 for early gastric cancer, BMC Cancer (2017) 17:737
8. Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Shimokuri K, Clinical Importance of Epstein–Barr Virus-Associated Gastric Cancer Cancers 2018, 10, 167; doi:10.3390
9. Koh JS, Joo MK, Park J-J, Lee BJ, Chun HJ, Lee SW, et al. (2019) Characteristics of proximal early gastric cancer differentiating distal early gastric cancer. PLoS ONE 14(9): e0223284
10. Tran TB MD, Worhunsky DJ MD, Norton JA MD, et al. Multivisceral Resection for Gastric Cancer: Results from the US Gastric Cancer Collaborative Ann Surg Oncol (2015) 22:S840–S847
11. Jung HL, Park B, Joo J, Body mass index and mortality in patients with gastric cancer: a large cohort study Gastric Cancer (2018) 21:913–924
12. Chang J. S., Kim K. H., Yoon H. I., Hyung W. J. et. al, Locoregional relapse after gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer BJS 2017; 104: 877–884
13. Jiu-Yang Liu et al. Distribution pattern of tumor associated macrophages predicts the prognosis of gastric cancer Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 54), pp: 92757-92769

14. Yu-Kuan Huang et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry NATURE COMMUNICATIONS, Elsevier, | (2019) 10:3928
15. Yukie Go, MD, et al. Tumor-Associated Macrophages Extend Along Lymphatic Flow in the Pre-metastatic Lymph Nodes of Human Gastric Cancer, Ann Surg Oncol (2016) 23:S230–S235
16. Wei Li, et al. Gastric cancer-derived mesenchymal stromal cells trigger M2 macrophage polarization that promotes metastasis and EMT in gastric cancer, Cell Death and Disease (2019) 10:918
17. Yukie Tauch et al. Tumor-associated macrophages induce capillary morphogenesis of lymphatic endothelial cells derived from human gastric cancer Cancer Sci 107 (2016) 1101–1109
18. Takahisa Yamaguchi Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination, Gastric Cancer (2016) 19:1052–1065
19. Yin S, Huang J, Li Z, Zhang J, Luo J, Lu C, et al. (2017) The Prognostic and Clinicopathological Significance of Tumor-Associated Macrophages in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE 12(1): e0170042. doi:10.1371/journal.pone.0170042
20. Raiha MR, Puolakkainen PA Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer: A Review, Chronic Diseases and Translational Medicine 4 (2018) 156e163

Anexos

Definición de las variables

- Etapa clínica
 - Conceptual
 - Estadificación pronostica asignada a cualquier tipo de cáncer resultado del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica y de la clasificación TNM
 - Operacional
 - Se establece como EC I, II, III y IV
- Clasificación TNM
 - Conceptual
 - Clasificación basada en la AJCC (American Joint Committee Cancer) donde T clasifica Invasión tumoral, N ganglios linfáticos afectados y M evalúa metástasis a distancia
 - Operacional
 - T (is, x, 0, 1, 2, 3, 4), N (x, 0, 1, 2, 3,) M (x, 0, 1,)
- Tipo histológico
 - Conceptual
 - Clasificación según Lauren para adenocarcinoma gástrico, de acuerdo a la distribución celular en el microscopio
 - Operacional
 - De acuerdo a la clasificación de Lauren: tipo intestinal, difuso y mixto.
- Edad:
 - Conceptual
 - Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento
 - Operacional
 - Años de vida que tienen los pacientes sometidos a resección gástrica por cáncer gástrico
- Genero
 - Conceptual
 - Categoría gramatical de ciertas lenguas, presente en algunas de sus clases de palabras (nombre, adjetivo, pronombre y determinante), que indica si son masculinas, femeninas o neutras

- Operacional
 - Género masculino o femenino de los pacientes sometidos a resección gástrica por cáncer gástrico
- CD 68
 - Conceptual
 - Glicoproteína en la membrana celular de los Macrófagos Asociados a Tumor
 - Operacional
 - Glicoproteína utilizada para la identificación de Macrófagos Asociados a Tumor en biopsias de pacientes con cáncer gástrico
- IL-4
 - Conceptual
 - Citosina protumoral producida por las células T tipo Th2y otras células inmunitarias, actúa como potente antiinflamatorio y bloqueador de la apoptosis tumoral
 - Operacional
 - Principal citosina protumoral precursora de la subpoblación de Macrófagos Asociados a Tumor M2
- Interferón Gamma
 - Conceptual
 - Citosina antitumoral producida por los linfocitos T y Natural Killer, cuya función principal es la activación de los macrófagos
 - Operacional
 - Citosina antitumoral principal de la expresión de Macrófagos Asociados a Tumor M1
- Lisozima
 - Conceptual
 - Enzima presente en los gránulos del citoplasma de los macrófagos encargada de la hidrolisis de otros componentes.
 - Operacional
 - Enzima citoplasmática en la población general de Macrófagos

Tablas de variables

Variables de la población

	Edad	Genero
Tipo	Cuantitativa	Cualitativa
Escala	Discreta	Nominal binaria
Unidad de medición	Años	Masculino/Femenino
Equipo	Expediente clínico	Expediente clínico

Variables del estudio

	Tipo histológico	Clasificación TNM	Etapa clínica	TAM Subtipo M1	TAM Subtipo M2	CD68	IFN-g	IL-4
Tipo	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa
Escala	Nominal no binaria	Nominal no binaria	Nominal no binaria	Nominal binaria	Nominal binaria	Nominal binaria	Nominal binaria	Nominal binaria
Unidad de medición	Intestinal Difuso Mixto	T X, is, 0, 1, 2, 3, 4 N 0, 1, 2, 3 M 0,1	EC I, II, III, IV	Presente/ausente	Presente/ausente	Presente/ausente	Presente/ausente	Presente/ausente
Equipo	Microscopio	Microscopio	Reporte histopatológico	Reactivos de inmunohistoquímica	Reactivos de inmunohistoquímica	Reactivos de inmunohistoquímica	Reactivos de inmunohistoquímica	Reactivos de inmunohistoquímica

Cuadro de variables tomado de la tesis de Lomelí Santillán I, Identificación de la Subpoblación de macrófagos en biopsias de pacientes con cáncer gástrico etapa clínica III y IV. Tesis de investigación, CMN MAC, IMSS.2017