



BUAP

**Facultad de Medicina
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho**

“Identificación de la subpoblación de macrófagos en biopsias de pacientes con Cáncer gástrico estadio III y IV”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Cirugía General

Presenta:

Dra. Ivette Santillán Lomelí

Directores:

Dr. Rogelio González López

**Dra. María Alicia Díaz y Orea
Dr. Eduardo Gómez Conde**



H. Puebla de Z. Febrero 2018

ESTE DOCUMENTO ESTA DEDICADO A LAS SIGUIENTES PERSONAS:

ESTA TESIS ESTA DEDICADA A:

Mis padres: Rogelio Santillán e Ivette Lomelí por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y su ejemplo, ya que si he llegado hoy hasta aquí fue por ellos.

A Jonathan M. Santillán, mi hermano, por su apoyo y por ser mi compañero de risa eterna.

A mi abuelita Célida Fajardo por ser una segunda madre para mi, por motivarme a perseguir mis sueños sin dejar a un lado mis talentos.

A toda mi familia por estar presente, demostrarme su cariño y creer en mi.

Al Dr. Juan Carlos Ibarra por ser mi guía profesional, por su amistad, sus enseñanzas y por ser mi tutor quirúrgico. Por estar al pendiente de una interconsulta telefónica y por su apoyo incondicional desde el internado.

Al Dr. Ivan Abraján por ser un gran maestro, por su amistad, paciencia y apoyo incondicional desde el internado.

Al Dr. Rogelio González por darme la oportunidad de enseñarle con esfuerzo mi trabajo, por confiar en mi, por ser un padre profesional y por todo el apoyo que recibí.

A la Dra. María Alicia Díaz y Orea por la paciencia y esfuerzo que tuvo en la creación de esta tesis, así como siempre recibirme con una sonrisa.

Al Dr. Gómez Conde por su paciencia y complementar mi formación.

A la Dra. María Esther Ramírez por su amistad y apoyo en todo momento.

Al Dr. Aurelio V. Mendoza por su ayuda desinteresada.

Al Dr. Octavio Pons por darme la oportunidad de continuar mi formación.

A mis compañeros: Andrés Apodaca, Adrel González, Emmanuel López. Eibar Guzmán, Carlos Luna y Nicolás García por salvar mis guardias, ayudarme cuando más lo necesité y nunca dejarme caer.

A mis mejores amigas de prepa por entenderme, escucharme y ser hermanas de la vida.

A mi por que sólo el que vive este camino sabe el esfuerzo y sacrificio que conlleva.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

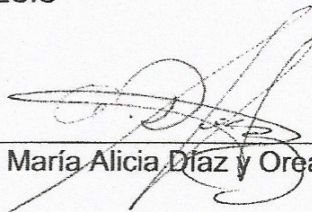
Los Doctores Rogelio González López, María Alicia Díaz y Orea y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: **Identificación de la subpoblación de macrófagos en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadios III y IV**, de la Doctora Ivette Santillán Lomelí hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE
Puebla Pue. a 1 de noviembre de 2017

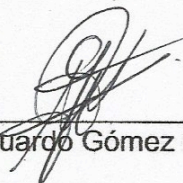
DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Rogelio González López



Dra. María Alicia Díaz y Orea



Dr. Eduardo Gómez Conde

IDENTIFICACIÓN DE LA SUBPOBLACIÓN DE MACRÓFAGOS EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO ESTADIO III Y IV.

Santillán Lomelí Ivette¹, González López Rogelio¹, Díaz y Orea María Alicia², Gómez Conde Eduardo¹.

1Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla; Departamento de cirugía general. 2Departamento Inmunología Experimental, Facultad de Medicina BUAP.

CORRESPONDENCIA: ivette.s.lomeli@gmail.com, diazorea@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN: el cáncer gástrico es el tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte a nivel mundial. A pesar de los avances en tratamiento y diagnóstico, la sobrevida es pobre, con alta incidencia en invasión y metástasis. Los macrófagos asociados a tumor (TAM) son clave en la transición epitelio-mesenquimatoso, se asocian con fenotipos malignos y angiogénesis. Los macrófagos se polarizan en M1 y M2; los M1 tienen actividad antimicrobiana, antitumoral y son inducidos por citocinas TH1 como INF- γ . Los M2, se asocian a progresión tumoral y son inducidos por citocinas TH2 como IL-4.

OBJETIVO: identificar la subpoblación de macrófagos presente en el microambiente tumoral, en biopsias de pacientes con cáncer gástrico avanzado.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, ambispectivo. Se analizaron 24 biopsias con pruebas de inmunohistoquímica de pacientes con Cáncer gástrico avanzado del servicio de gastrocirugía de UMAE “Manuel Ávila Camacho” IMSS-Puebla, intervenidos durante Enero 2015 - Agosto 2017.

RESULTADOS: La edad fue de 56.8 ± 15.44 años, 50% masculinos y femeninos. La histología fue: 41.66% intestinal, 37.5% difuso, 16.66% indiferenciado y 4.1% mixto. Predominaron pacientes Etapa clínica IV siendo el 37.5% del total de la muestra. La cirugía más frecuente fue Gastrectomía subtotal + gastroyeyuno-anastomosis en Y de Roux (37.5%). El 12.5% de las biopsias fueron positivas para IL-4 y de éstas el 100% fueron de histología intestinal. Todas las biopsias estudiadas, resultaron negativas para CD68.

CONCLUSIÓN: El bajo porcentaje de pacientes con biopsias positivas IL-4 se relacionan con la expresión de macrófagos tipo M2 y peor pronóstico, llevando a angiogénesis, metástasis y baja sobrevida. La negatividad del CD68, nos indica que no hay macrófagos activados lo que favorece la presencia de estadios avanzados.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	
1.1 Generales	6
1.2 Específicos	38
2. JUSTIFICACIÓN	50
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
3.1 PREGUNTA CIENTÍFICA	51
4. HIPÓTESIS	52
5. OBJETIVOS	53
5.1 General	53
5.2 Específicos	53
6. MATERIAL Y MÉTODOS	54
6.1 Diseño del estudio	54
6.2 Ubicación espacio y tiempo	54
6.3 Estrategia de trabajo	54
6.4 Marco muestral	
A) Población fuente	55
B) Población elegida	55
6.5 Criterios de selección	
A) Criterios de inclusión	55
B) Criterios de exclusión	55
C) Criterios de eliminación	56
6.6 Estrategias de Muestreo:	
6.6.1 Tamaño de muestra	56
6.7 Variables y escalas de medición	56
6.8 Definición de variables	56
7. Método de recolección de datos	61
A) Fuentes de información	61
8. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO	61
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
10. LOGÍSTICA	62
7.1 Recursos humanos	62
7.2 Recursos materiales	62
7.3 Recursos financieros	62
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	63
12. RESULTADOS	64
13. DISCUSIÓN	77
14. CONCLUSIÓN	80
15. PERSPECTIVA	80
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	81
17. DIAGRAMA DE FLUJO	82
18. ANEXOS	
a. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	83
b. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	84
19. REFERENCIAS	85
20. REGISTRO NACIONAL	86

ANTECEDENTES

1.1 GENERALES:

CÁNCER GÁSTRICO

El Cáncer gástrico es un importante problema de salud, siendo el cuarto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel Mundial. El cáncer gástrico es uno de los mayores contribuidores de discapacidad ajustada a años de vida por cáncer siendo ésta 20% a nivel mundial, después del cáncer de pulmón e hígado que corresponde a 23% y 28% respectivamente. La cantidad de casos de cáncer gástrico permanece muy elevado en Asia, América Latina, Europa central y oriental, mientras que en Norteamérica y Europa occidental no es un cáncer ya tan común (1).

En México, a pesar de que el cáncer gástrico representa la tercera causa de Muerte por cáncer en personas de 20 o más años, y de que es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica, no existe ningún programa específico para su prevención ni una Norma Oficial Mexicana para su prevención, detección, tratamiento y control. Se publicó en 2009 únicamente una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en el adulto (2).

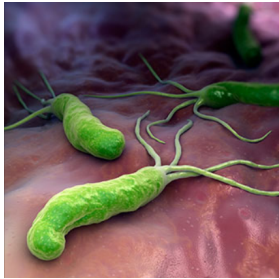
El cáncer gástrico es una de las mayores causas de morbilidad en mexicanos de sexo masculino; la tasa más alta se encuentra en la población de 75-79 años (47 por cada 100mil masculinos), seguido por la población de 65-74 años (38 por cada 100mil). Los datos más recientes obtenidos del ahora difunto Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) reportó que el cáncer gástrico constituye el 3% de los casos de cáncer diagnosticados en México durante el año 2000, con 3 casos por cada 100,000 habitantes. La alta mortalidad, la baja sobrevida y el considerable deterioro de calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad, significa que el cáncer gástrico

representa un problema de salud en México que requiere de investigación aunada a propuestas e intervenciones de salud (2).

ETIOLOGÍA

El cáncer gástrico es una entidad multifactorial. Hay una variedad de factores ambientales, infecciosos, y relacionados con el huésped que pueden interactuar y favorecer al desarrollo de la enfermedad.

Helicobacter pylori



Helicobacter pylori, bacteria gram negativa, encontrada generalmente en estómago, es un fuerte factor de riesgo, para ciertos tipos de cáncer de gástricos.

Es la causa más importante de cáncer gástrico (CG) esporádico distal. La incidencia varía de acuerdo a edad, raza, localización geográfica, etc. En localidades como México, Argentina y Asia, la prevalencia de *H. pylori* va desde 30%-70% en edades de 20 años y 70%-90% en edades de 60 años. Durante la inflamación crónica inducida por infección de *H. pylori* y la subsecuente carcinogénesis, varios factores incluyendo bacterias, el huésped y factores ambientales, interactúan para facilitar la reparación del daño. Las células con proliferación alterada, terminan en apoptosis y pueden ocurrir algunas modificaciones epigenéticas de los genes supresores de tumor, lo que eventualmente llevaría a inflamación asociada con oncogénesis.

Se han descrito múltiples mecanismos para la carcinogénesis asociados con inflamación por infección de *H. pylori*, entre ellos es importante la producción de radicales libres que llevan a daño oxidativo del DNA, mutaciones, metilación de DNA aberrante (principalmente de islotes CpG en las regiones promotoras de ciertos genes) que llevan al silenciamiento de genes

supresores de tumor. En un estudio publicado en Colombia, en pacientes de la provincia de Nariño, se encontraron niveles elevados de metilación de RPRM (reprimido, un gen supresor de tumor) en la mucosa gástrica de los sujetos que viven en un área de alto riesgo para cáncer gástrico (Túquerres) a diferencia de una población de bajo riesgo. Además, se encontraron niveles de metilación significativamente elevados en pacientes con cepas de *H. pylori* cagA positivo vacA s1/m1 (3).

H. pylori contribuye al desarrollo de neoplasia gástrica a través de promover inflamación en la mucosa gástrica (gastritis), la cual conlleva a cambios histopatológicos seriados que pueden resultar en CG. Los mecanismos fisiopatológicos exactos, así como la contribución de factores de riesgo y susceptibilidad del huésped en la progresión de la carcinogénesis gástrica, aún tienen que ser dilucidados. La virulencia del *H. pylori* se ha asociado con mayor riesgo de CG. Infección con cepas con genotipo vacAs1-, vacAm1-, y cagA- positivo se asocian con aproximadamente 6 veces más riesgo. Cada vez más, la evidencia apoya que la extensión de la respuesta inflamatoria a *H. pylori* es en gran parte determinada por polimorfismos en los genes del huésped que codifican para citocinas y sus receptores. Individuos con genotipos proinflamatorios de interleucina 1 (IL-1) infectados con las cepas mencionadas, fueron reportados de tener 87 veces más riesgo de CG comparado con pacientes sin polimorfismos de IL-1. (4)

La infección crónica de *H. pylori* induce reclutamiento de células derivadas de la médula ósea, que una vez reclutadas se diferencian con células gástricas locales, induciendo propiedades de células madre y llevando a metaplasia celular, displasia y adenocarcinoma (4). (Diagrama 1)

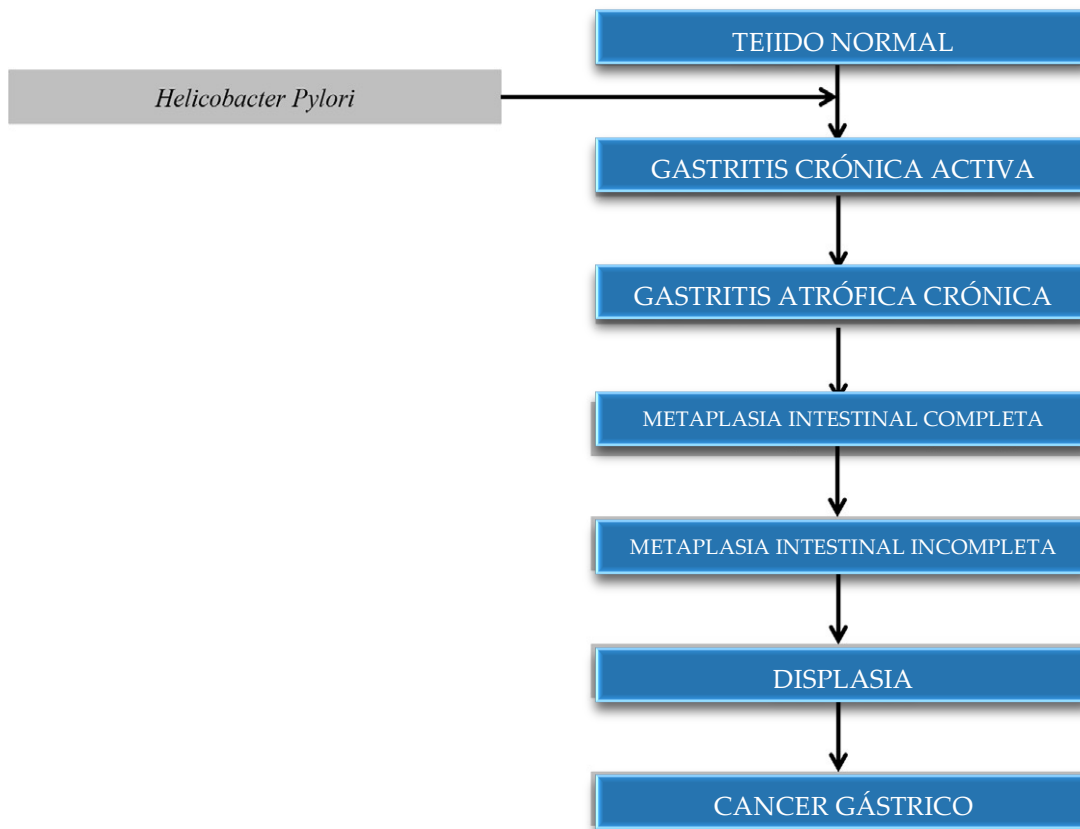


Diagrama 1. La cascada precancerosa. La inflamación gástrica prolongada resulta de infección crónica de *H. pylori* y causa daño epitelial que lleva a atrofia gástrica, caracterizada por pérdida de células parietales y principales así como atrofia glandular. El epitelio gástrico es reemplazado por metaplasia intestinal, seguido de focos de displasia de bajo grado, que pueden desarrollar posteriormente displasia de alto grado y se pueden convertir en adenocarcinoma (4).

Epstein-Barr Virus

Múltiples estudios en diferentes partes del mundo han encontrado prevalencia de Virus de Epstein-Barr (EBV) en 5%-16% de carcinomas gástricos. En Asia, Europa y América la prevalencia de EBV es cercana al 9% en todos los casos con CG reportado. En los pacientes masculinos se ha encontrado que tienen el doble de tumores positivos a EBV que las mujeres, y los tumores que nacen del cardias o cuerpo tienen el doble de probabilidad de ser EBV positivos que aquellos en el antro. No se ha encontrado diferencia entre la

prevalencia de EBV en tipo histológico intestinal y difuso, sin embargo se ha confirmado una fuerte asociación (>90%) entre EBV y el carcinoma tipo linfopitelioma. A pesar de que el rol del EBV en la carcinogénesis no se ha definido claramente, varios estudios sugieren que la positividad a EBV es un indicador pronóstico favorable de sobrevida (3,4).

Predisposición Genética: Cáncer Gástrico Familiar

Aproximadamente 20% de los pacientes con CG tienen antecedentes familiares del mismo. De acuerdo a la raza o grupo étnico, historia familiar de CG confiere de 2-10 veces más riesgo de padecerlo. Aunque la mayoría de CG es esporádico, el 10% de los casos tiene asociación familiar y 1-3% son hereditarios. CG hereditario incluye 4 síndromes: CG hereditario difuso (HDGC), adenocarcinoma gástrico, poliposis proximal del estómago y CG intestinal familiar. HDGC es raro, desorden autosómico dominante responsable 1-3% de todos los casos. Aproximadamente 40% de los individuos con HDGC tienen mutaciones germinales del gen CDH1 que codifica para E-cadherina. En la presencia de mutaciones CDH1, el riesgo de desarrollo de CG es de 70% -80% a lo largo de la vida. Se han identificado mutaciones en CTNNA1 como causa de cáncer gástrico hereditario difuso. El cáncer gástrico también puede surgir de síndromes cancerosos familiares como Síndrome de Lynch, Poliposis Adenomatosa familiar (APC), Sx de Peutz-Jeghers (STK11) y Sx de Li Fraumeni (TP53) (1,3,4).

Factores de riesgo demográficos, ambientales y de estilo de vida.

Además de los agentes infecciosos y la historia familiar, existen factores adicionales de riesgo que incluyen edad, género, ciertas ocupaciones, cigarro, dieta y sobrepeso, etc. El riesgo de desarrollo de CG es doble de alto en hombres que en mujeres y usualmente se diagnostica entre 60-80 años. El ser fumador es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de gastritis, úlceras, metaplasia y CG distal y proximal. Se estima que hasta 18% de los

CG son atribuibles al cigarro, además hay evidencia que apoya una interacción entre el fumar y la infección por *H. pylori* (4).

Dieta: la población en riesgo para CG se ha visto que consume dieta rica en almidón y pobre en proteína, baja en frutas frescas y vegetales. Tanto el almidón abundante como las bajas proteínas favorecen la nitratación catalizada por ácidos en el estómago y causa daño mecánico a la mucosa. El alto consumo en sal tiene relación directa con aumento progresivo del riesgo de padecer CG. Consumo de gran cantidad de pescado salado, salsa de soya, vegetales vinagrados, cecina y otra comida preservada en sal, favorece la colonización de *H. pylori*. La sal induce hipergastrinemia y mutaciones endógenas, promoviendo proliferación epitelial celular que eventualmente lleva a pérdida de células parietales y progresión del cáncer gástrico. Individuos con consumo moderado y alto de sal tienen un riesgo relativo (RR) de 1.41-1.68 para CG respectivamente, comparado con los que no consumen tanta sal. Los reportes de un laboratorio en India, demuestran que el cloruro de sodio saturado promueve el desarrollo de N-methyl-N'-nitro-N-nitroguanidina y con eso, carcinoma gástrico inducido en ratas. La nitratación de las guanidinas y polipéptidos que contienen L-arginina, resultan en productos con compuestos mutagénicos. El nitrato proveniente de la dieta se convierte a compuestos N-nitroso carcinogénico (NNC) por el ácido gástrico, aumentando el riesgo de CG. Pequeñas cantidades de NNC pueden estar presentes en comida como: cecina, leche en polvo, sopas instantáneas y café deshidratado a flama directa. Los nitritos, nitratos y agentes nitrantes pueden ser sintetizados de manera endógena por bacterias y/o macrófagos activados. Hidrocarburos aromáticos como el benzopireno formado en comida ahumada también ha sido incriminado en muchas áreas del mundo con altas tasas de cáncer gástrico (4,5).

Estilo de vida: el alcohol, un irritante gástrico es un factor de riesgo importante en el cáncer gástrico. Se reporta una correlación directa entre el consumo del alcohol y cigarro con CG. El proyecto EPIC (European Prospective

Investigation into Cancer and Nutrition) encontró una asociación importante entre la intensidad y duración de fumar cigarro y el riesgo de cáncer gástrico. El historial de fumador se encontró como factor de riesgo independiente para muerte por cáncer gástrico en pacientes que se habían sometido a resección quirúrgica curativa. El fumar se sabe que reduce las prostaglandinas que mantienen la integridad de la mucosa, lo que genera gastritis, úlceras y metaplasia intestinal (5).

Aunque la obesidad no se ha encontrado que este asociado a todo tipo de CG, varios metaanálisis han reportado una asociación positiva entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de cáncer gástrico en el cardias (4).

CLASIFICACIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico no es una sola enfermedad, sino un grupo heterogéneo de tumores con diferentes morfologías, antecedentes moleculares, e histogénesis. La mayoría (95%) de los tumores gástricos malignos se originan del epitelio glandular y son designados como adenocarcinomas. Múltiples sistemas se han propuesto para ayudar a la clasificación del adenocarcinoma gástrico basado en sus características macroscópicas (Borrmann), o exclusivamente en la histología del patrón de crecimiento. Recientemente se han propuesto clasificaciones moleculares basadas en el perfil de expresión genética y proteómica, sin embargo, estas no se usan de rutina.

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA:

La clasificación del cáncer gástrico basada en la localización anatómica es importante debido a que el cáncer gástrico verdadero (no cardias) y el cáncer de la unión esófago-gástrica (cardias) difiere en términos de incidencia, distribución geográfica, causas, curso clínico y tratamiento. El cáncer de la

unión esofagogástrica se categoriza de acuerdo a la Clasificación de Siewert. Siewert I tumor de esófago distal (1cm arriba de la unión), Siewert II carcinoma del cardias 1-2cm por debajo de la unión gastroesofágica, Siewert III 2-5cm por debajo de la unión (cáncer subcardial). Sin embargo, esta clasificación ha sido criticada debido a que no incluye criterios específicos para identificar adenocarcinomas de la unión esofagogástrica. Para apoyarnos en la correcta clasificación de los tumores, la clasificación TNM ha introducido categorías simplificadas: si el epicentro es en el esófago distal, la unión gastroesofágica o en estómago proximal (5cm); si el tumor tiene extensión a la unión esofagogástrica o esófago distal, se clasifica como carcinoma esofágico. De la misma manera si se encuentra entre los 5cm proximales a la unión gastroesofágica pero no se extiende a la unión o al esófago, o está distal a los 5cm de la unión, se clasifica como carcinoma gástrico (1).

HISTOLÓGICA:

La mayoría de cáncer gástrico son adenocarcinomas, pero son altamente heterogéneos con respecto a su arquitectura y crecimiento, diferenciación celular, histogénesis y patogénesis molecular. Las dos más utilizadas son la clasificación de Lauren y la de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Fig. 1). De acuerdo a la clasificación de Lauren, los carcinomas gástricos se separan en 2 tipos histológicos principales: intestinal y difuso, además del mixto e indeterminado. Los carcinomas difusos son pobremente diferenciados y están compuestos de células solitarias o con muy baja cohesión en la ausencia de formación glandular. Por el contrario, la mayoría de los carcinomas intestinales son bien o moderadamente diferenciados y forman estructuras glandulares parecidas a los adenocarcinomas colorrectales (6).

La clasificación de la OMS incluye 5 tipos principales histológicos y tiene la ventaja de que está acorde a clasificaciones histológicas de otras partes del intestino y mejora la armonización en las clasificaciones. Las categorías de la OMS se basan en el patrón histológico predominante del carcinoma (tubular, papilar, mucinoso, pobremente adherido y variantes raras). Las variantes

papilar y tubular corresponden al tipo intestinal de Lauren y los poco cohesivos al tipo difuso (1).

Table 1 Lauren and World Health Organization classification systems of gastric cancer	
Lauren	World Health Organization 2010
Intestinal type	Papillary adenocarcinoma Tubular adenocarcinoma Mucinous adenocarcinoma
Diffuse type	Poorly cohesive carcinoma (including signet ring cell carcinoma and other variants)
Mixed type (equal intestinal and diffuse)	Mixed type, mixture of glandular (tubular/papillary) and poorly cohesive/signet ring
Indeterminate	Undifferentiated carcinoma Adenosquamous carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma (medullary carcinoma) Hepatoid adenocarcinoma Squamous cell carcinoma

Fig1. Clasificación de Lauren y de la OMS (6).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

La red de investigación del Atlas del Genoma del Cáncer ha publicado los resultados de perfiles genómicos completos de 295 adenocarcinomas gástricos primarios. A través de análisis estadísticos complejos, se identificaron 4 subgrupos: positivos para Epstein Barr (9%), tumores inestables microsatélite (22%), tumores genómicamente estables (20%), tumores cromosómicamente inestables (50%). (Fig. 2) (1).

La mayoría de los tumores positivos para EB se localizaron en cuerpo y fundus y predominaron en masculinos (81%). Las características moleculares de los tumores con inestabilidad microsatelital son los mejores comprendidos. La inestabilidad cromosomal caracterizada por aneuploidía en ADN, cambios estructurales de cromosomas (ej. Translocaciones), y mutaciones en varios proto-oncogenes y genes supresores de tumor, se asocia con respuesta a

quimioterapia basada en cisplatino y pobre sobrevida. La inestabilidad microsatélite se da por inestabilidad genómica secundaria a un sistema de reparación mismatch deficiente causado por un evento epigenético que es la hipermetilación en la región promotora de MLH1. En casos raros una mutación germinal en el sistema de mismatch se hereda y causa síndrome de Lynch o HNPCC (cáncer hereditario no polipósico). Generalmente este tipo de tumores son de tipo intestinal con localización antral, sin respuesta al fluoracil y con mejor pronóstico que los que no se encuentran en antro.

La clasificación molecular basada en el status HER2, fue introducida para efectos terapéuticos. Del 12 al 20% de los adenocarcinomas gástricos son HER2 positivos, lo cual se asocia a peor pronóstico, tumor más agresivo y baja sobrevida. El anticuerpo monoclonal trastuzumab contra el HER2, cuando se combina con quimioterapia se ha asociado a mejora de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con HER2 (+) (1).

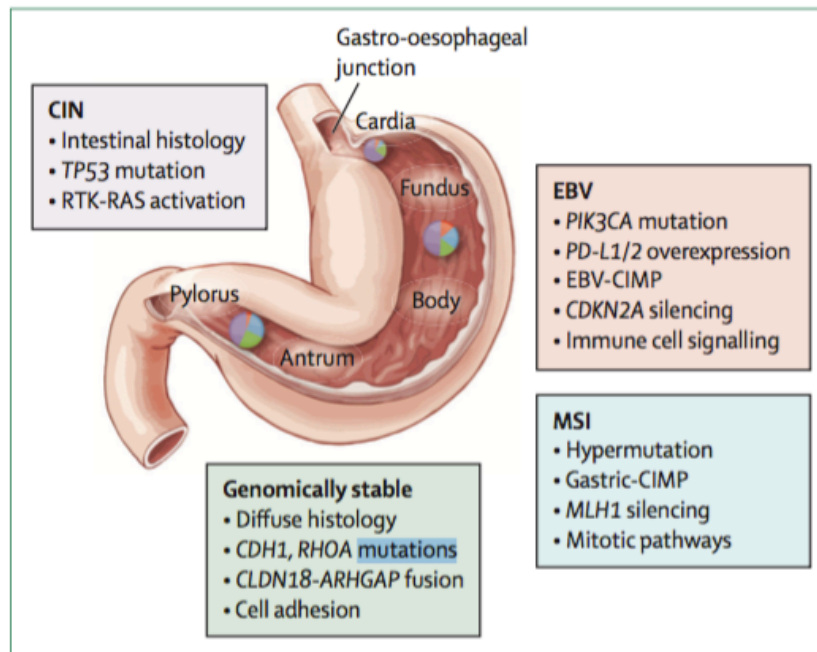


Fig. 2. Clasificación Molecular de subtipos carcinoma gástrico (1). CIN= tumores cromosómicos inestables, EBV= Epstein-Barr virus. CIMP= CpG fenotipo metilación. MSI= tumores inestables microsatélite.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico temprano son asintomáticos y por lo mismo, el diagnóstico frecuentemente se ve retrasado hasta que el paciente tiene una enfermedad avanzada.

Los síntomas más comunes para el diagnóstico son anorexia, dispepsia, pérdida ponderal, dolor abdominal y náusea. Los pacientes con tumores en la unión gastroesofágica o de estómago proximal pueden presentar también disfagia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer gástrico yace en endoscopia y biopsia, el ultrasonido endoscópico y la Tomografía (TAC) de tórax y abdomen son actualmente los medios primarios de etapificación para cáncer gástrico localmente avanzado. La laparoscopia se usa para excluir enfermedad peritoneal metastásica. Un metaanálisis comentado en el estudio de Van Cutsem et al mostró que la sensibilidad y especificidad del USG endoscópico puede discriminar entre carcinomas T1-T2 (superficial) y T3-T4 (avanzado) con sensibilidad de 86% (IC 95%). La sensibilidad de diagnóstico de tumores superficiales (T1a vs T1b) y el status ganglionar (positivo vs negativo) fue 87% y 83% respectivamente (1).

El PET-CT y la Resonancia Magnética (MRI) no se usan de rutina para etapificar cáncer gástrico, aunque la evidencia ha ido sugiriendo que el PET-CT podría mejorar la etapificación a través del aumento de detección de ganglios involucrados y enfermedad metastásica. De igual forma, ha ido surgiendo un rol para la MRI en la detección de metástasis peritoneal. La metástasis peritoneal es común en personas con carcinomas gástricos o gastroesofágicos, y además son difíciles de diagnosticar con otros métodos de imagen convencionales (1).

La etapificación laparoscópica, con o sin lavado peritoneal para células malignas, continua siendo controversial, sin embargo, los expertos

recomiendan este abordaje en pacientes con carcinomas gástricos o gastroesofágicos potencialmente curables. El lavado peritoneal positivo a citología en ausencia de metástasis peritoneales macroscópicas, se asocia a mal pronóstico y define enfermedad metastásica. La infiltración de la serosa es un indicador fuerte de carcinomatosis peritoneal, la cual se desarrolla en 60% de los pacientes con cáncer gástrico (1).

De acuerdo a la AJCC (American Joint Commission for Cancer) se debe documentar la clasificación TNM (tumor, nódulos y metástasis) y la etapa correspondiente; actualmente está vigente la séptima edición de las guías. Esto es crucial para asegurar un tratamiento apropiado y se seleccionen las intervenciones que un paciente debe llevar.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA

Prevención primaria y secundaria.

El objetivo ideal de la prevención de cáncer gástrico es minimizar su incidencia y la tasa de mortalidad. La profilaxis del cáncer gástrico incluye estrategias de prevención primaria y secundaria. La prevención primaria involucra evitar carcinógenos conocidos, estimular mecanismos de defensa del huésped, cambios en el estilo de vida y quimioprevención. El cáncer relacionado a infección, la erradicación del patógeno responsable debe ser considerado como medida de prevención primaria. La prevención secundaria incluye el screening y el tratamiento de lesiones premalignas o en etapa temprana del cáncer. Esta última puede ser considerada también como prevención terciaria, así como el seguimiento de los pacientes en quienes la enfermedad ha sido confirmada (7).

La estrategia de prevención primaria de cáncer tiene un enfoque epidemiológico y médico. El propósito del método epidemiológico es disminuir la tasa de cáncer y la mortalidad mejorando el estilo de vida a través de la

exclusión de los factores causales y la suplementación de medidas preventivas conocidas como anticarcinógenas. El propósito del método médico es erradicar la causa de microorganismos y de inhibir el desarrollo de cáncer con prescripción de medicamentos con acción anticarcinogénica directa. La erradicación de *H. pylori* con tratamiento antimicrobiano con la administración adicional de AINES como aspirina, ha sido considerado para quimioprevención del cáncer gástrico (7).

Impacto del estilo de vida y antioxidantes.

El consumo de fruta fresca y vegetales varias veces por semana ha sido relacionado con menor riesgo de cáncer gástrico. El efecto protector de las frutas y vegetales podría tener como explicación el contenido de ácido ascórbico, carotenoides y beta caroteno. El ácido ascórbico es un antioxidante que reduce significativamente actividad mitótica en células tumorales sin distorsionar el crecimiento de las células normales. El carotenoide es otro antioxidante importante que protege de lesiones por radicales libres. El beta caroteno es un precursor del retinol, por lo que posee actividad antitumoral. El té verde contiene polifenoles, mejor conocidos como catequinas, que incluyen epigallocatequina-3-galato, el cual es una sustancia ya comprobada que suprime carcinogénesis in vitro e in vivo. (7).

Correa et al reportó que los pacientes aleatorizados a un sitio distinto de intervención suplementando ya sea ácido ascórbico (1g, 2 veces por día), beta caroteno (30mg/d) o terapia de erradicación contra *H. pylori* tuvieron 3 veces más oportunidad de exhibir mejoría en la lesión de la histología de la mucosa gástrica después de un periodo de observación de 6 años. Sin embargo, esta ventaja antioxidante desaparece después de otros 6 años de observación sin suplementación vitamínica, revelado por una reevaluación después de 12 años de estudio. Por el contrario, otros estudios en China donde después de suplementar con ácido ascórbico, vitamina E y selenio por 7 años, no se reporta efecto benéfico en la frecuencia de condiciones premalignas

estomacales. A pesar de que hay discrepancias en varios estudios sobre el efecto benéfico y los resultados sobre la protección contra el cáncer de las frutas y vegetales, los estudios existentes no tienen un periodo de seguimiento a largo plazo, lo cual puede ser parte del sesgo (7).

Quimioprevención.

Además de la suplementación de antioxidantes como quimioprevención, el potencial uso de los AINES ha estado bajo investigación. La sobreexpresión de la ciclooxigenasa 2 (COX)-2 ha sido detectada en cáncer de estómago no cardial y en cáncer bien diferenciado, Pasechnikov et al comenta en su estudio meta-análisis que indican que la aspirina reduce significativamente el riesgo de cáncer de estómago no cardial pero no el cáncer de región del cardias. Otros meta-análisis de estudios observacionales, establecen que la supresión a largo plazo de la COX usando AINES es una estrategia quimiopreventiva muy poderosa para la carcinogénesis gástrica. También comenta que el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 no demostró una ventaja para la regresión de metaplasia intestinal posterior a la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, en un estudio con pacientes con enfermedades reumatológicas, se observó que el uso prolongado de celecoxib exhibía un mayor grado de regresión de metaplasia que aquellos que no usaban AINES, pero sólo después de la erradicación satisfactoria del *H. pylori*. Con esto, concluye que actualmente no existe aún algún medicamento que pueda ser recomendado para uso rutinario en la prevención del desarrollo del cáncer gástrico (7).

Por otra parte Nagini S. comenta en su estudio el potencial protector de los cambios en el estilo de vida y de la dieta para combatir el cáncer gástrico. En su estudio concluye que de acuerdo al estudio EPIC se reporta una correlación positiva entre el consumo de carne roja y cáncer gástrico, mientras que los niveles altos de vitamina C, carotenoides, retinol y alfa tocoferol, alta ingesta de fibra y cereales, así como el apego a una dieta Mediterránea

exhibe un efecto opuesto. Sugiere la modificación de la dieta para reducir la ingesta de sal y comida preservada en sal, aumento de ingesta de frutas y vitamina C, así como té verde y negro para una estrategia preventiva (5).

Finalmente los antioxidantes de la dieta pueden exhibir sus efectos inhibidores en la carcinogénesis gástrica por uno o múltiples mecanismos preventivos de la activación metabólica de procarcinógenos, inactivación de éstos, estimulación de los mecanismos de reparación de ADN, disminución de expresión de protooncogenes, activación de genes supresores de tumor, inhibición de proliferación celular, angiogénesis e inflamación, inducción de apoptosis y diferenciación, estimulación de respuesta inmunológica y modulación de la transcripción de factores y vías de señalización aberrantes (5).

Erradicación del *H. pylori*

Es generalmente reconocido y aceptado que la mayoría del cáncer gástrico incluyendo ambos tipos intestinal y difuso, se desarrolla en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori*, y que el cáncer gástrico rara vez se desarrolla en la ausencia de inflamación. Por esto mismo, la erradicación de su infección es una estrategia de quimioprevención para reducir la incidencia de cáncer gástrico. Las guías americanas y europeas recomiendan la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes con atrofia y/o metaplasia intestinal y en todos los pacientes con un pariente de primer grado con cáncer gástrico, además de vigilancia endoscópica e histológica. El Consenso de Cáncer Gástrico de Asia del Pacífico recomienda el screening y tratamiento de la infección por *H. pylori* basado en población, en regiones con una incidencia anual de cáncer gástrico mayor de 20/100 000 para revertir los cambios genéticos, epigenéticos y bioquímicos producidos por el microorganismo (5,7).

Prevención de cáncer metacrónico posterior a resección endoscópica.

El cáncer gástrico metacrónico puede ser detectado posterior a la resección del tumor primario por vía endoscópica frecuentemente en otra localización de la mucosa gástrica. Los resultados de estudios multicéntricos de cáncer gástrico metacrónico demuestran que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de aparición de nuevo cáncer gástrico, aún en pacientes con alto riesgo. Estos también sugieren que la erradicación fue protectora en pacientes con mucosa atrófica y metaplasia intestinal. (7).

SCREENING

La efectividad del screening de una población puede ser medida por la reducción de la mortalidad de un cáncer específico. El screening organizado es la estrategia más efectiva para lograr el objetivo por lo que las características con las que deben de cumplir los programas se deben definir. Por ejemplo Japón y Corea del Sur tienen programas nacionales de screening organizado. En 1960 fue lanzado el primero en Japón. Es poco probable que la endoscopia y la fotofluorografía se convertirán en herramientas efectivas basadas en población fuera de Asia tanto por epidemiología del CG así como las implicaciones económicas. Por lo mismo, el potencial uso de métodos no invasivos se expondrá en mayor detalle de acuerdo a la información de artículos.

PEPSINÓGENOS

Los pepsinógenos son proenzimas de pepsina y su nivel sérico refleja la secreción del estómago. El pepsinógeno I (Pg. I) es exclusivamente producido por las células principales del cuerpo, mientras el pepsinógeno II (Pg. II) también lo produce las células cardiacas, pilóricas y de glándulas de Brunner. Sólo el 1% llega al torrente sanguíneo, pero eso es suficiente para valorar la función estomacal. Los niveles de pepsinógeno disminuyen en gastritis atrófica pero se aumentan durante la inflamación. La tasa entre el Pgl y el Pg. II (Pg. I/Pg. II) es considerado marcador más fidedigno que el pg. I sólo. Los

valores diagnósticos de Pg. I y Pg. I/Pg. II ha variado en estudios previos. Los resultados son mejores para detección de gastritis atrófica con sensibilidad de 67-84% y especificidad 73-87%, en cáncer gástrico se ha reportado con los mismos valores de corte sensibilidad de 37-62%); por lo que las guías actuales enfatizan la necesidad de pruebas regionales validadas (7).

ENDOSCOPIA

El screening con endoscopio es costo-efectivo en poblaciones con riesgo moderado-alto. El diagnóstico de cáncer gástrico temprano por endoscopia es difícil debido a que muestra cambios muy sutiles por lo que los endoscopistas deben estar bien entrenados y familiarizados con nuevas técnicas. El primer paso para diagnosticarlo, es detectar cualquier lesión sospechosa, caracterizarla y hacer un diagnóstico acertado. El tercer paso es documentarlo basado en la clasificación de Paris como el actual estándar. (Fig 3). Es importante que para evitar puntos ciegos durante la endoscopia se use un procedimiento estandarizado mapeando el estómago completo. La ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) recomienda que se deben tomar 8 imágenes para ilustrar la examinación del estómago en su totalidad (imágenes complementarias deben tomarse en caso de lesiones específicas). En su artículo, Pasechnikov comenta sobre un estudio de revisión reciente, que propone tomar 22 imágenes como el estándar mínimo (7).

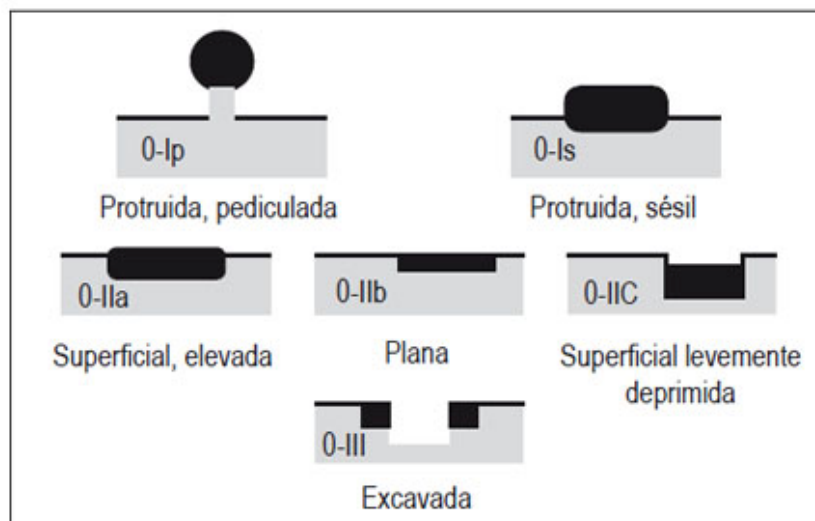


Fig 3. Clasificación de Paris para cáncer gástrico temprano (8).

La detección de cambios sutiles en la mucosa gástrica durante la examinación, requiere de técnicas endoscópicas avanzadas como cromoendoscopía, cromoendoscopía de alta resolución con imagen de banda delgada (NBI) con o sin magnificación (NBI-ME), imagen con realce de color espectral flexible (FICE), endoscopia con o sin magnificación (FIME) y endomicroscopía láser confocal (CLE). La más estudiada ha sido NBI con resultados prometedores (7).

ADNEOCARCINOMA Y SUS PRECURSORES

Los subtipos de adenocarcinoma gástrico intestinal y difuso se cree que resultan de dos vías patogénicas distintas: la vía Correa para el tipo intestinal y el modelo Carneiro para el tipo hereditario difuso. Correa postuló que el tipo intestinal de adenocarcinoma gástrico es la consecuencia de cambios progresivos en la mucosa gástrica con metamorfosis de la misma a carcinoma debido a desarrollo subsecuente de inflamación, atrofia, metaplasia y displasia. Este proceso de varios pasos rumbo a la carcinogénesis puede llevarse años o incluso décadas.

GASTRITIS CRÓNICA

Es la lesión de riesgo más importante y bien estudiada para el cáncer gástrico de tipo intestinal. Gastritis asociada a *H. pylori* y la gastritis autoinmune son por mucho las dos condiciones inflamatorias comunes que llevan al desarrollo de la gastritis crónica y cáncer. La actividad de la gastritis esta determinada por la presencia de células inflamatorias agudas (neutrófilos) con espectro de leve (neutrófilos que infiltran epitelio) , moderado (abscesos en criptas) a severo (erosiones y úlceras). Para etapificar la gastritis se combina la extensión de la atrofia evaluado histológicamente con los sitios de atrofia identificada por biopsias múltiples del antro, incisura angularis, y cuerpo, de acuerdo al protocolo del Sistema Sydney (6).

GASTRITIS ASOCIADA A *H. PYLORI*

H. pylori es la infección bacteriana crónica más común en humanos (>50% de la población mundial está infectada) y es la única bacteria clasificada como carcinógeno clase I por la OMS. Sólo el 1-3% de personas infectadas con *H. pylori* desarrollarán cáncer gástrico, lo que sugiere que intervienen otros factores, incluidos el huésped para el desarrollo del mismo. En cancer tipo intestinal, *H. pylori* está implicado en el proceso de gastritis atrófica a metaplasia intestinal (MI) y displasa. Por el contrario, en el tipo difuso, no hay lesión precursora reconocible además de gastritis crónica (6).

GASTRITIS AUTOINMUNE

Representa menos del 5% de todas las gastritis crónicas. Es la consecuencia de la destrucción inmunológica de las células parietales; está restringida al cuerpo y fundus, y está asociada a hiperplasia de células neuroendócrinas características. La falta de células parietales las cuales secretan factor intrínseco resulta en déficit de cobalamina y anemia perniciosa, una manifestación tardía de la gastritis autoinmune. Los pacientes con anemia perniciosa tienen tres veces más riesgo de cáncer de tipo intestinal. Los tumores neuroendócrinos gástricos tipo 1 están asociados con gastritis atrófica autoinmune; sin embargo estos usualmente son de comportamiento benigno (6).

GASTRITIS ATRÓFICA

La atrofia se define como la pérdida del epitelio glandular normal. Dos variantes histológicas primarias incluyen atrofia como resultado de la destrucción glandular y subsecuente reemplazo con fibrosis de lámina propia, y pérdida glandular resultando del reemplazo de glándulas nativas con epitelio metaplásico. Ocurre principalmente en el antro y en la incisura en gastritis por *H. pylori*, esta restringido a la mucosa oxíntica en cuerpo y fondo en la gastritis autoinmune.

METAPLASIA

Se define como un cambio potencialmente reversible en donde una célula madura es reemplazada por otra célula madura. Esta alteración se cree que en fenotipo ayuda a la mucosa a sostenerse ante un ambiente más adverso. En el estómago se reconocen tres tipos de metaplasia: 1) SPEM (metaplasia expresora de polipéptidos espasmolíticos); 2) intestinal y 3) pancreática (esta última no es de significancia clínica y es más frecuente en el estómago proximal) (6).

DISPLASIA GÁSTRICA (NEOPLASIA INTRAEPITELIAL)

En patología tumoral, displasia es un término que significa crecimiento anormal. Existen varias clasificaciones de displasia: Padova, Vienna y OMS y fueron desarrolladas para estandarizar la definición de displasia gástrica y neoplasia entre patólogos de Norte América, Europa y Japón. Esto fue necesario debido a que las lesiones gástricas diagnosticadas como displasia de alto grado (HGD) por patólogos del Oeste era invariablemente diagnosticado como carcinoma por los colegas Japoneses. El carcinoma no invasivo (in situ) fue incluido en la categoría de neoplasia no invasiva (displasia) en la clasificación de Vienna y Padova, que corresponde a neoplasia intrapitelial de alto grado en la clasificación de la OMS 2010 (6).

Se han descrito dos tipos histológicos de displasia gástrica: la intestinal (adenomatosa, tipo I) y la gástrica (foveolar, tipo II). El tipo intestinal es la más común, es similar a los adenomas de colon y puede ser reconocida histológicamente por núcleos hipercromáticos pseudoestratificados, de células columnares. El fenotipo intestinal expresa MUC2, CDX2, y CD10 por inmunohistoquímica. Las características de la displasia foveolar incluye glándulas limitadas por una sola capa de epitelio cuboideo a columnar con citoplasma pálido o claro, y núcleos ovalados o redondos con nucleolos prominentes. Por inmunohistoquímica expresan mucinas gástricas, TFF1 y baja expresión de CDX2 y CD10 (6).

Actualmente la displasia se clasifica basada en características citológicas y de arquitectura como bajo o alto grado . La displasia de bajo grado (LGD) se caracteriza por cambios mínimos en la arquitectura y solo leve-moderada atipia citológica. Los núcleos son hipercromáticos, elongados o pseudoestratificados y la actividad mitótica es baja. La HGD se distingue por la presencia de anomalías en arquitectura con pérdida de polaridad nuclear y atipia citológica marcada con núcleos redondos y alta tasa núcleo/citoplasma, nucleolos prominentes y alta actividad mitótica incluyendo figuras mitóticas atípicas (6).

Las displasias de bajo grado detectadas por endoscopia, se ha visto regresión en el 38-75% de los casos, persisten en 19-50% y progresan a alto grado en 0-9% casos. La HGD tiene regresión en sólo 0-16%, persiste en 14-58% y progresa en 10-100% de los casos a carcinoma invasor. En su estudio, Yakirevich y Resnick mencionan que en una cohorte de pacientes con lesiones gástricas premalignas de alto grado, el 25% de los pacientes progresó a carcinoma en 1 año de seguimiento (6).

PÓLIPOS GÁSTRICOS Y SÍNDROMES POLIPÓSICOS

Los pólipos de glándulas fúndicas son los más comunes y abarcan el 77% de todos los pólipos gástricos, seguidos por pólipos hiperplásicos y adenomas. Generalmente ocurren en 2 escenarios clínicos diferentes: esporádicos y sindrómicos. La displasia en los esporádicos es muy rara (<1%) y no tiene asociación con el cáncer. En el escenario de poliposis adneomatosa familiar, la displasia se ve hasta en 48% de los pólipos.

ADENOCARCINOMA INTRAMUCOSO

Se define por los patólogos del Oeste como invasión inequívoca de células neoplásicas en lámina propia y muscularis mucosae, pero no en la submucosa. Los criterios histológicos para invasión incluyen la presencia de células únicas o

pequeños grupos celulares, infiltrado irregular de las células tumorales a lámina propia de alrededor o arquitectura compleja marcada con glándulas fusionadas. El diferenciar adenocarcinoma intramural de HGD puede ser muy difícil. El pronóstico de estos pacientes es excelente con una supervivencia a 5 años de 100% (6).

CANCER GÁSTRICO TEMPRANO

Se define como invasión tumoral a la mucosa o submucosa independiente de involucro ganglionar. Aunque representa 15-21% de todo el cáncer gástrico del Oeste, involucra más del 50% del cáncer gástrico en Japón. Histológicamente, la mayoría del cáncer gástrico temprano es de tipo intestinal, mientras que el carcinoma de células en anillo de sello representa el 26% de los casos. El pronóstico es excelente, con supervivencia a 5 años de 90% (6).

CANCER GÁSTRICO AVANZADO

Los adenocarcinomas de tipo intestinal son tumores usualmente abultados con una variedad de apariencias como polipoides, fungoides, o ulcerados. Se parecen al cáncer colorectal con la formación de glándulas con varios grados de diferenciación y producción extracelular de mucina. Los tumores se clasifican en bien diferenciados (>95% del tumor compuesto por glándulas); moderadamente diferenciados (50-95% del tumor compuesto por glándulas) y pobremente diferenciado (<50% glándulas). El fenotipo inmunohistoquímico es similar en el tipo intestinal y difuso, ambos tiñen con queratinas de bajo y alto peso molecular y pueden ser positivos para CDX2 y TTF3. MUC5AC, MUC2 y MUC6 se expresan frecuentemente en adenocarcinomas gástricos, sin embargo, estos no pueden distinguir entre tipo intestinal y difuso. Las metástasis linfáticas pueden ocurrir, sobre todo supraclaviculares (ganglio de Virchow). La profundidad de invasión, la extensión de los ganglios y la metástasis a distancia en el momento de presentación es el indicador pronóstico más fuerte en cáncer gástrico. En EEUU estos pacientes tienen una supervivencia a 5 años de 30% (6).

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO TIPO DIFUSO

El cáncer gástrico difuso se presenta característicamente con una pared engrosada de forma difusa, conocida clásicamente como "linitis plástica". Histológicamente, este tipo de cáncer se reconoce por presentar un patrón de crecimiento no cohesivo difuso, y la presencia de células en anillo de sello; sin embargo, las variantes plasmocitoide, histiocítica, anaplásica y desmoplásica también han sido descritas. La mayoría del cáncer gástrico difuso son esporádicos; sin embargo la asociación familiar está presente en 10%, y el 1-3% surgen como síndromes hereditarios (6).

Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (HDGC) y el Modelo Carneiro de Carcinogénesis

El adenocarcinoma de tipo difuso se caracteriza por alteraciones moleculares involucradas en interacciones célula-célula y su adhesión, resultando en la invasión de células únicas o pequeños grupos celulares. Se han descrito tres principales clases de proteínas epiteliales de unión que se desregulan en el cáncer: 1) E (epitelial)-cadherina, es una molécula de adhesión dependiente de calcio, 2) proteínas de unión estrecha que incluye la familia de proteínas claudina; y 3) proteínas de unión Gap, incluyendo conexinas.

Las mutaciones en línea germinal del gen E-cadherina CDH1 son la base genética del síndrome autosómico dominante HDGC y son responsables del 30-40% de los casos. Se necesitan dos genes CDH1 mutados para iniciar el carcinoma en los portadores de la mutación. El modelo Carneiro para el desarrollo de cáncer gástrico difuso ha sido propuesto basado en examinación histológica detallada de la mucosa gástrica completa en especímenes de gastrectomías profilácticas de los portadores de mutación CDH1. La lesión precursora del carcinoma de células en anillo de sello ha sido identificada como carcinoma in situ de células en anillo de sello, que puede mostrar diseminación pagetoide. Los carcinomas in situ se

caracteriza por glándulas y foveolas con membrana basal intacta completa o parcialmente delineadas por células en anillo de sello con núcleos hipercromáticos excéntricos y vacuolas mucosas. La nula o baja expresión de E-cadherina en Ca in situ sugiere que la inactivación de E-cadherina es un evento temprano en el desarrollo de cáncer gástrico difuso (6).

La distribución de focos tumorales en estómagos de pacientes con HDGC permanece controversial. Aunque algunos estudios describen HDGC del cardias a la región prepilórica, otros han demostrado una predilección al estómago distal y la zona de transición cuerpo-antro. Usualmente los focos son múltiples, hasta 487 en un caso individual, y varían de tamaño de 0.1-10mm. Hasta ahora no se han demostrado alteraciones genéticas o epigenéticas que se relacionen con los cambios histológicos (6).

Cáncer Gástrico Difuso Esporádico

Existe una fuerte asociación del cáncer gástrico difuso esporádico con la infección de *H. pylori*. Se ha demostrado que el *H. pylori* induce metilación del promotor y silencia el gen de E-cadherina en mucosa gástrica no neoplásicas, y puede ser revertido con la erradicación satisfactoria del mismo. Las mutaciones de novo en el gen CDH1 han sido identificadas en 4-7% del cáncer gástrico esporádico temprano en pacientes menores de 35 años.

El cáncer difuso es más agresivo independientemente de sus características histológicas, sin embargo, la variante desmoplásica, caracterizada por desmoplasia prominente que rodea células tumorales individuales, ha demostrado tener mejor sobrevida independiente de la etapa clínica. Parece ser que el comportamiento biológico del carcinoma de células en anillo de sello difiere entre temprano (mucosa y submucosa) y avanzado. Los pacientes con etapa tempranas y células en anillo de sello tienen mejor pronóstico que las etapas tempranas de tumor sin células en anillo de sello; por el contrario los pacientes con Ca en células en anillo de sello y etapa avanzada tienen peor sobrevida que aquellos sin células en anillo de sello (6).

TRATAMIENTO

Una vez realizando el diagnóstico certero y clasificando a nuestro paciente de acuerdo a lo antes mencionado en la clasificación de la AJCC 7ª edición de TNM, podemos proceder al tratamiento.

La resección quirúrgica adecuada es la única opción terapéutica curativa para el cáncer gástrico. La resección endoscópica puede ser una alternativa a la cirugía para tumores pequeños y bien diferenciados en etapas tempranas (T1a). Los avances en la tecnología y las estrategias mínimamente invasivas han creado nuevas oportunidades para cirugía y cáncer gástrico (1).

La extensión quirúrgica está determinada por el estadio del tumor, el diámetro, la localización y el tipo histológico. La cirugía adecuada de estómago se define como la resección completa del tumor primario con márgenes quirúrgicos libres de por lo menos 4cm y una adecuada linfadenectomía. Estos requerimientos corresponden a gastrectomía total para cáncer gástrico de células en anillo de sello (linitis plástica) y aquellos localizados en tercio superior de estómago o con gastritis atrófica. El cáncer en los dos tercios inferiores puede ser tratado con gastrectomía subtotal.

La linfadenectomía no tiene un consenso mundial sin embargo, la D2 (ganglios perigástricos+ tronco celiaco y sus ramas) está recomendada si la tasa de morbi-mortalidad es aceptablemente baja de primera instancia. Este abordaje se ha visto que ha contribuido en mejorar las tasas de curación en varios registros y estudios, de 30-55% en la década pasada. La cirugía recomendada debe ser al menos D1 y D2 en pacientes con indicación específica y pacientes jóvenes. Al menos se deben resear 15-16 ganglios para establecer una etapificación adecuada y asegurar una adecuada resección quirúrgica (1,9).

La gastrectomía total transabdominal es el abordaje quirúrgico estándar para tratar pacientes con Siewert tipo II o III. La resección se extiende con una resección transhiatal del esófago distal y linfadenectomía del mediastino bajo y el

compartimiento D2 ganglionar. El abordaje toracoabdominal puede aumentar el riesgo de morbilidad sin mejorar sobrevida, por lo que usualmente no se recomienda en Siewert tipo II y III (1).

El cáncer gástrico temprano limitado a la mucosa o submucosa (T1 o menor) debe ser manejo multidisciplinario para decidir la mejor estrategia (endoscópico o quirúrgico) ya que hasta el 20% de estos pacientes se correlacionan con penetración del tumor en la pared del estómago y gran tamaño tumoral. El tratamiento quirúrgico se considera el “gold standard” ya que se asocia a sobrevida a 5 años libre de recurrencia en 98%. Las guías Europeas proponen que para cáncer temprano (T1a) la resección endoscópica es suficiente ya que la incidencia de metástasis es muy baja. La resección endoscópica debe ser en bloque y permitir asesoría de margen lateral y basal.

Los pacientes con cáncer gástrico avanzado que invade más allá de la muscularis propia (T2 o mayor) se presentan con metástasis ganglionar, a distancia o ambas; por lo cual se necesita resección en bloque de las estructuras involucradas. La esplenectomía rutinaria no debe realizarse excepto en pacientes con ganglios esplénicos positivos o en su hilio. Sólo los pacientes sin enfermedad metastásica son candidatos a procedimiento quirúrgico con intención curativa (10).

PRINCIPIOS QUIRÚRGICOS DE ACUERDO A GUÍAS NCCN 2016 (11).

DETERMINACIÓN DE LA CATEGORÍA N

- Determinar la extensión de la enfermedad a través de tomografía (TAC) toracoabdominopélvica y ultrasonido endoscópico (si no se visualiza enfermedad metastásica por TAC)
- En pacientes considerados para resección quirúrgica sin terapia preoperatoria, la laparoscopia puede ser útil en detectar enfermedad metastásica oculta en imagenología en pacientes con cT3 y/o cN+ visualizado en imagenología prequirúrgica. Si la laparoscopia con citología se realiza como procedimiento separado, los lavados peritoneales deben ser realizados también.

- En pacientes que reciben terapia prequirúrgica, una laparoscopia de base en conjunto con lavados peritoneales debe ser considerada.
- La citología peritoneal positiva (realizada en ausencia de implantes peritoneales macroscópicos) se asocia a peor pronóstico y se define como enfermedad pM1.

DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN DE SIEWERT

- Todos los pacientes con adenocarcinomas que involucren la unión esofagogástrica (UEG) deben ser clasificados con Siewert.
 - Siewert Tipo I: adenocarcinoma de esófago bajo (frecuentemente asociado a esófago de Barret) con el centro localizado entre 1cm y 5cm por arriba de la UEG
 - Siewert tipo II: es un verdadero carcinoma del a UEG, con el centro del tumor entre 1cm por arriba de la UEG y 2cm por debajo de la misma.
 - Siewert tipo III: carcinoma subcardial con el centro del tumor entre 2-5cm por debajo de la UEG, que infiltra la UEG y el esófago bajo.
- El tratamiento del Siewert tipo I y tipo II se describen en las guías para cáncer de esófago y de la UEG
- El Siewert tipo III: las lesiones son consideradas cáncer gástrico por lo que debe ser tratado bajo los principios del cáncer gástrico . En algunos casos, la resección de esófago esta indicada para obtener adecuados márgenes.
-

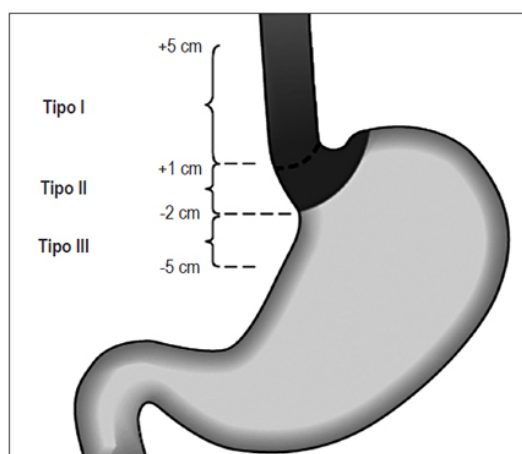


Fig. 4. Clasificación Siewert.

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD

- Enfermedad locoregionalmente avanzada
 - Enfermedad que infiltra la raíz del mesenterio o ganglios paraaórticos altamente sospechosos en imagen o confirmados por biopsias.
 - Invasión o involucro de estructuras vasculares mayores (excluyendo los vasos esplénicos)
- Enfermedad metastásica a distancia o implantes peritoneales (incluyendo citología peritoneal positiva).

TUMORES RESECABLES

- Tumores Tis o T1 limitados a la mucosa (T1a) pueden ser candidatos a EMR (resección de mucosa endoscópica) en centros con experiencia.
- T1b-T3: resección gástrica adecuada para alcanzar márgenes microscópicos negativos (típicamente >4cm del tumor).
 - Gastrectomía distal
 - Gastrectomía subtotal
 - Gastrectomía total
- Tumores T4 requieren resección en bloque de estructuras involucradas.
- La resección gástrica debe incluir los ganglios linfáticos regionales: perigástricos (D1) y aquellos que corren con los vasos del tronco celiaco (D2), con la meta de examinar al menos 15 ganglios o más.
 - D1: comprende la disección de gastrectomía y omento mayor y menor (incluyendo ganglios cardiales derechos e izquierdos, de curvatura mayor y menor, suprapilóricos a través de la arteria gástrica derecha y del área infrapilórica.
 - D2: es una disección D1 más todos los ganglios de la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celiaco, hilio esplénico y arteria esplénica.
- La esplenectomía de rutina o profiláctica no es necesaria. Únicamente la esplenectomía es aceptable cuando el bazo o su hilio están involucrados.

- Considerar colocación de sonda de alimentación sobre todo en pacientes que puedan ameritar quimiorradiación postoperatoria.

PROCEDIMIENTOS PALIATIVOS

- La resección gástrica debe ser reservada para la paliación de síntomas por ejemplo: obstrucción, sangrado incontrolable, etc. En pacientes con enfermedad incurable.
- No se requiere disección ganglionar.
- En pacientes candidatos para cirugía y que tienen un pronóstico razonable, se puede considerar gastroyeyuno anastomosis (abierta o laparoscópica) preferible a colocación de stent intraluminal en pacientes ocluidos.
- Gastrostomía descompresiva y/o yeyunostomía puede ser considerado (11).

En cuanto al manejo de la enfermedad localmente avanzada se aceptan terapias adjuvantes y neoadjuvantes para mejorar la sobre vida libre de tumor y la sobrevida general en pacientes con resección R0. La sobrevida a 5 años se aumenta de 10-15% con la adición de estos tratamientos, sin embargo, no existe consenso global sobre la estrategia óptima. La quimioterapia perioperatoria adicional a la resección R0 es la estrategia más popular en Europa, mientras que en USA y Asia la quimiorradioterapia postoperatoria es la que prevalece. Las terapias adjuvantes y neoadjuvantes se recomiendan generalmente para pacientes con T3, T4 o ganglios positivos (1).

Existe un protocolo MAGIC donde el tratamiento con 3 ciclos de epirubicina, cisplatino y fluoracilo antes y después de la cirugía fue comparado contra evento quirúrgico únicamente en pacientes con estadios II y III de cáncer gástrico. En el grupo de la quimioterapia, la sobrevida a 5 años fue de 36% comparado contra 23% en el grupo de cirugía únicamente. En el estudio de Van Cutsem menciona que un estudio Francés con fluoracilo perioperatorio y cisplatino mostró resultados

similares. El fluoracilo es frecuentemente reemplazado por capecitabine en base a los resultados de algunos estudios. Las potenciales ventajas de recibir quimioterapia preoperatoria es la posibilidad de reducir el tamaño del tumor, controlar la enfermedad microscópica y aumentar la posibilidad de alcanzar una resección R0 (1).

En el protocolo US 0116, pacientes de cáncer gástrico aleatorizados con T3, ganglios positivos o ambos, son sometidos a cirugía sola o con quimiorradioterapia postoperatoria (bolo de fluoracilo y leucovorin antes, durante y después de la radioterapia de hasta 45Gy en 1-8 fracciones Gy). La potencial ventaja del tratamiento postoperatorio es que los pacientes son quirúrgica y patológicamente estadificados antes de empezar. La meta de la radiación postoperatoria es erradicar la enfermedad microscópica remanente en el lecho quirúrgico. Al adicionar quimioterapia, las células malignas en el volumen radiado son radiosensibilizadas y los depósitos microscópicos fuera son tratados. La quimiorradioterapia fue asociada con una reducción substancial en recaídas locorregionales y generales. Los análisis subsecuentes mostraron que el tratamiento beneficia a todos los subgrupos de cáncer gástrico excepto a los de patrón difuso histológico, aunque este punto ha sido debatido debido a que probablemente la cirugía fue subóptima (54% de los pacientes con disección D1 o menor) (1).

Así mismo existe un protocolo llamado ARTIST en Corea del Sur el cual fue hecho para asesorar la eficacia de la quimioterapia postquirúrgica con capecitabine y cisplatino, con o sin radiación de 45 Gy en pacientes sometidos a linfadenectomía D2. Los resultados han arrojado que el adicionar radioterapia a la quimioterapia no extiende significativamente la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia en general, pero en los pacientes con metástasis ganglionar corroborado por patología, la supervivencia libre de enfermedad fue mayor en los que recibieron quimiorradiación que en los que sólo recibieron quimioterapia (estimado de 3 años libre de enfermedad 77.5% vs 72.3%, $p= 0.0365$). Actualmente está corriendo un estudio en Europa llamado CRITICS donde todos los pacientes con etapas Ib-IVa

con cáncer gástrico no metastásico son asignados a recibir quimioterapia preoperatoria seguido de al menos una resección D1, posteriormente asignarlos de forma aleatoria a quimioterapia o quimiorradioterapia postquirúrgica (1).

En estudios Asiáticos, tradicionalmente se ha mostrado grandes beneficios en quimioterapia adjuvante en comparación con países en desarrollo. Dos ejemplos son: el estudio Japonés ACTS-GC que mostró una mejoría en la supervivencia con fluoropirimidina oral derivativa S-1 posterior a resecciones D2 y el protocolo CLASSIC de Corea donde se vio mejoría en la supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad con capecitabine y oxaliplatino combinados en postquirúrgico. La quimiorradioterapia preoperatoria es frecuentemente usada en tumores de esófago y de la unión esofagogástrica sin embargo, resultados de estudios aleatorizados sobre sus beneficios aún no se encuentran disponibles. Existen ventajas claras sobre la quimiorradiación prequirúrgica, ya que es más sencillo radiar cuando el tumor se encuentra in situ y lleva a menor volumen de radiación y por tanto a menores efectos tóxicos; de la misma forma contribuye a disminuir el tamaño del tumor y bajar la etapa de la enfermedad con mayores posibilidades de poder llegar al objetivo de una resección R0 (1).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico metastásico es muy malo, con una supervivencia media de 4 meses para los que son tratados únicamente con cuidados paliativos a 12 meses con manejo combinado de terapia citotóxica. También algunos estudios comentan mejorar la calidad de vida. Los pacientes con ECOG y Karnofsky adecuados, se les debe de ofrecer la opción de recibir quimioterapia sistémica para paliación y mejorar la supervivencia.

Varios agentes citotóxicos son activos contra el cáncer gástrico: fluoropirimidinas (fluoracil, capecitabine y S-1), platinos (cisplatino y oxaliplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel), la antraciclina epirubicina, y el inhibidor de topoisomerasa irinotecan. Cuando se usan solos, estos agentes producen respuestas pobres,

siendo el mayor las fluoropirimidinas (20-40%), seguido por taxanos(20%) y el irinotecan (20%). Sin embargo, en un estudio meta-análisis Cochrane mencionado en el artículo de Van Custem, se indicó una mejoría significativa en la sobrevida a favor de la quimioterapia combinada. (sobrevida media 8.3 vs 6.7 meses) (1).

Actualmente las guías recomiendan que pacientes con enfermedad metastásica con un Karnofsky >60% o un ECOG <2 pueden tener 3 opciones de tratamiento: terapia sistémica, ser sometidos a un protocolo clínico o manejo de cuidados paliativos.

Terapia sistémica:

- La terapia sistémica para carcinoma esofágico, de la UEG y adenocarcinoma gástrico pueden usarse de forma intercambiable, excepto como indicado:
- Trastuzumab debe ser agregado a la quimioterapia para el adenocarcinoma metastásico con sobreexpresión de HER2-neu.
- Se prefieren regímenes de dos drogas citotóxicas para pacientes con enfermedad avanzada debido a menor toxicidad. Los regímenes con tres drogas citotóxicas deben ser reservados para pacientes calificados con buen estado ECOG y con evaluación frecuente de toxicidad.
- Modificaciones al régimen de la categoría 1 o el uso de regímenes categoría 2A o 2B pueden ser preferidos. La evidencia apoya un perfil con menor toxicidad sin comprometer la eficacia.
- Las dosis y los esquemas para cualquier régimen que no se deriva de la categoría 1 de evidencia, son un a sugerencia

Y a los pacientes con Karnofsky <60% o un ECOG >2 únicamente cuidados paliativos.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

Recientemente se han realizado estudios y análisis sobre el micorambiente tumoral donde se ha descubierto la cercana asociación entre el cáncer y la inflamación, que se asemeja a heridas que fallan en cicatrizar. Aproximadamente el 20% de las muertes por cáncer a nivel mundial se asocian a una respuesta inflamatoria crónica o infección sin resolver, y la inflamación prolongada puede llevar a cáncer gástrico, colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, , hepatocarcinoma y pancreatitis crónica. La inflamación no resuelta genera un microambiente que facilita la transformación celular y la propagación de una enfermedad invasiva, con daño tisular crónico y disparando una respuesta de reparación que incluye factores de crecimiento, enzimas remodeladoras de tejido, citocinas reguladoras de respuesta inmune. Estos ejemplos de tumores originados de respuestas inmunes aberrantes, pueden ser eliminados con una respuesta inmunológica adecuada via el sistema de inmunovigilancia cancerígena. Sin embargo, la contribución de la población de células inmunológicas a la patogénesis y protección del ambiente estomacal ha sido difícil de elucidar (12).

RELACIÓN INMUNOLÓGICA ENTRE H.PYLORI Y CANCER ESTOMAGO

Las extirpes de *H. pylori* que contienen el locus *cag*, una región de 40kb conocida como el *cag* PAI (*cag* pathogenicity island) exhiben un riesgo mayor a cáncer gástrico que aquellas extirpes que no lo contienen. La proteína funcional CagA codificada por el *cag* PAI es una proteína inmunodominante que durante la infección por *H. pylori* se transloca hacia las células epiteliales del huésped por el sistema de secreción IV. Los genes producto del *cag* PAI pueden desencadenar directamente inflamación vía la IL-8, quimocinas y NOD 1 (nucleotide-binding oligomerization domain 1). La inducción de IL-8 por *H. pylori* depende de la presencia de genes específicos *cagA* y es mediado por las vías de señalización MAPK y factor nuclear κ B (NF- κ B). El NOD1 es un receptor de reconocimiento para la respuesta inmune innata por lo que detecta infección por *H. pylori*

sensando un peptidoglicano producido por cag PAIs y posteriormente produce citocinas proinflamatorias como IL-1B, IL-8 y TNF-a.

El añadir tratamiento con ciclosporina A a pacientes con *H. pylori* no afectó la colonización bacteriana, pero si atenuó la inducción de metilación de DNA, sugiriendo que la respuesta inflamatoria inducida por la infección es responsable de la alteración genética del epitelio gástrico, en lugar del propio microorganismo per sé. Los mecanismos de evasión inmunológica contra el *H. pylori* constan en : inducción de una respuesta inmune fuerte y polarizada, modular fagocitosis y función de neutrófilos, y la inhibición de la proliferación linfocítica. Sin embargo, la inflamación prolongada y la acción directa de factores bacterianos puede llevar simultáneamente a disfunción glandular y eventualmente carcinogénesis (12).

SISTEMA INMUNE DEL HUÉSPED Y CÁNCER GÁSTRICO

El estroma de los tumores gástricos frecuentemente está repleta de una amplia cantidad de leucocitos, sin embargo, el que éstas células inflamatorias sean responsables por el inicio y/o progresión de la patogénesis gástrica continua siendo indeterminado. Existen estudios genéticos de pacientes con atrofia gástrica, hipocloridia y carcinoma que revelan un aumento en incidencia de alteraciones genéticas fuertemente asociadas con respuestas inmunológicas del huésped. Las poblaciones derivadas de médula ósea que constituyen el microambiente inflamatorio del estómago incluyen granulocitos, macrófagos, células supresoras derivadas de la médula (MDSCs) y células dendríticas así como células inmunes adaptativas como células T y B. (Fig 5) (12).

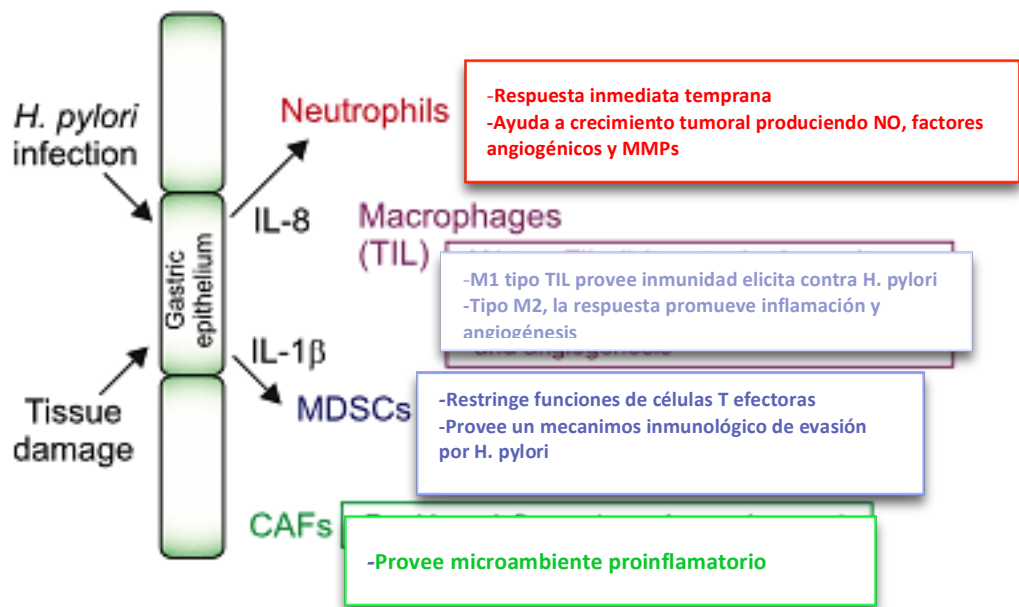


Fig. 5 Células de inmunidad innata asociadas patogénesis gástrica. NO óxido nítrico, MMP matriz metaloproteinasas; IL interleucina, TIL Linfocito infiltrador de tejido, MDSC célula supresora derivada mieloide; CAF fibroblasto asociado a carcinoma (12).

Respuesta Inmunológica Innata

1) Neutrófilos

Son los más abundantes granulocitos circulantes y son reclutados al tejido inflamado, infectado o dañado de forma inmediata. La expresión estromal de IL-8 inducida por patógenos moviliza neutrófilos al sitio de lesión y activa células para producir péptidos antimicrobianos y especies reactivas de oxígeno; así mismo es importante para la iniciación de la inmunidad adaptativa a través del reclutamiento de células T. La expresión forzada de IL-8 en ratones es suficiente para acelerar carcinogénesis colónica y gástrica . (12).

2) Macrófagos asociados a Tumor (TAMs)

Los TAMs son una población heterogénea que al acumularse en áreas neoplásicas indican un peor pronóstico. Un ejemplo de cómo los macrófagos afectan directamente la patogénesis del epitelio gástrico es por la producción de óxido nítrico (NO). Específicamente, los macrófagos activados por la infección de *H. pylori* producen NO que causa la metilación de genes asociados con supresión de tumores, como el Runx3, en las células epiteliales. Por lo que el tratamiento con un inhibidor de NO puede revertir la metilación inducida por *H. pylori* en el epitelio intestinal, lo que provee un mecanismo por el cual éste cause cambios epigenéticos asociados a malignidad gástrica a través de inflamación. (12).

Dependiendo de la expresión de citocinas, existen dos tipos de macrófagos: los macrófagos M1 son activados por interferón γ (INF- γ) y componentes microbianos como los lipopolisacáridos (LPS); éstos expresan un alto nivel de moléculas de complejo de histocompatibilidad mayor II (MHC II) y producen citocinas proinflamatorias incluyendo INF- γ y TNF- α . Por otra parte, los macrófagos M2 están involucrados en cicatrización de heridas y remodelación de tejidos en fisiología normal, se han asociado a peor pronóstico, a diferencia de los M1 que pudieran producir una respuesta inmune protectora en contra del tumor.

3) IL-1B y MDSCs

Los polimorfismos del gen que codifica para IL-1B son bien conocidos para ser factores de riesgo elevado para enfermedades intestinales como el Crohn. La IL-1B inhibe la secreción ácida en el estómago, y las variaciones genéticas en el locus de la misma se asocian también a gastritis atrófica y adenocarcinoma. En su artículo, Keeunwok et al comentan que el papel funcional de la IL-1B en inflamación y cáncer gástrico se identificó mediante ratones transgénicos que expresan IL-1B humana específicamente en estómago. Se observó que estos ratones desarrollaban espontáneamente inflamación y tumores gástricos que se relacionaban con reclutamiento y activación temprana de MDSC, una población con capacidad de inhibir las respuestas de las células T inflamatorias. De forma interesante, si se introducía anticuerpo contra el receptor de IL-1, se atenuaba la

displasia gástrica. Este estudio propone un mecanismo de evasión inmune para tumores gástricos con inflamación crónica sostenida y sugiere que la citocina inflamatoria IL 1B puede propiciar función inmunosupresora a través de reclutar MDSCs. Además, MDSCs pueden inducir directamente la progresión del tumor y metástasis a través de la producción de metaloproteinasas de matriz que facilitan la invasión tumoral (12).

4) INF- γ .

Bajo el control de promotores específicos H/K ATPasa, la expresión transgénica de INF- γ resulta en la proliferación de células epiteliales indiferenciadas y metaplásicas junto con la expresión elevada de citocinas proinflamatorias que incluyen IL-6, IL-1b y TNF-a. Los ratones transgénicos experimentan displasia temprana (a los 3 meses de edad) y algunos ratones desarrollan pólipos antrales, sugieren INF- γ como factor inflamatorio crucial que antecede a la progresión preneoplásica en el estómago. Sin embargo, INF- γ involucrado en la respuesta celular TH1, puede tener un rol protector en la patogénesis gástrica (12).

5) Células B

Se comenta que recientemente , los análisis serológicos han identificado un set de antígenos representativos que demuestran respuestas humorales en pacientes con cáncer gástrico, aunque se desconoce si la respuesta de éstas células B es suficiente para causar patología gástrica.

DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO Y TERAPIA INMUNOLÓGICA DIRIGIDA

Una alta densidad de células T CD8 citotóxicas y células T de memoria, se asocian usualmente con mejores pronósticos en cáncer gástrico, indicando el rol crucial de la respuesta inmune adaptativa en el sistema de inmunovigilancia tumoral. Se ha visto que pacientes con hepatocarcinoma que en sus análisis revelan una alta tasa de células T citotóxicas y células T reguladoras se asocian a aumento de sobrevida, mientras que la baja tasa se asocia con invasión vascular y

baja sobrevida. En este contexto, el tipo, densidad y localización intracelular ha demostrado ser un biomarcador más informativo que el TNM (12).

MACRÓFAGOS Y SU RELACIÓN E IMPORTANCIA EN EL CÁNCER GÁSTRICO

Como previamente había comentado, los TAMs (macrófagos asociados a tumor) son las células inmunológicas predominantes en la infiltración tumoral y actualmente se consideran factores pronósticos emergentes así como potenciales blancos terapéuticos.

Existe información creciente sobre el papel de la inflamación en el microambiente tumoral, siendo ésta la raíz de muchas neoplasias. Los macrófagos activados son centrales en la inflamación asociada a tumores y son considerados la prueba de que el huésped interactúa con el crecimiento tumoral; sin embargo el perfil de infiltración de éstas células inmunes y su estatus funcional permanece oscuro. Los macrófagos derivados de células progenitoras de la médula ósea CD34+ se diferencian hacia monocitos y se extravasan a varios tejidos, donde se diferencian como macrófagos residentes. Para facilitar la función inmunológica y mantener la homeostasis, los macrófagos adoptan un amplio rango de estados activos y pueden ser clasificados en activados M1 o alternativamente como activados M2 por la interacción del microambiente tumoral. Existe evidencia que los TAMs juegan un papel importante en la iniciación, progresión y metástasis tumoral. Sin embargo, los TAMs polarizados tienen funciones diferentes en este proceso. (13). Los macrófagos M1 son capaces de liberar grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, intermediarios reactivos de nitrógeno, radicales libres, tienen una mayor expresión de complejos mayores de histocompatibilidad clase II y poseen un eficiente sistema de presentación antígeno que favorece su actividad antitumoral; mientras que los macrófagos M2 producen moléculas que promueven el crecimiento tumoral directo, aumentando la angiogénesis, la respuesta inflamatoria y la inmunidad adaptativa, catalizan cambios estructurales de la matriz extracelular y facilitan la metástasis tumoral. Las citocinas locales en el microambiente tumoral es importante para el cambio de fenotipo de los TAMs. Con la progresión tumoral, las citocinas derivadas de las células tumorales y su

microambiente educan los macrófagos para realizar funciones tróficas y adoptar un papel inmunosupresor con fenotipo M2 (13).

Komohara, et al., 2016 encontró que la IL-4 induce la activación alternativa de macrófagos activados, la cual difiere de la activación clásica de macrófagos inducida por productos bacterianos. También comenta que algunos autores sugieren que los TAMs podrían clasificarse en 6 tipos: angiogénicos, inmunosupresores, invasores, asociados a metástasis, perivasculares y macrófagos activos. Los macrófagos parecen consistir en varias poblaciones con un amplio rango de características de polarización o estados activos, los cuales aun no se logran comprender por completo. (Fig. 6) (14).

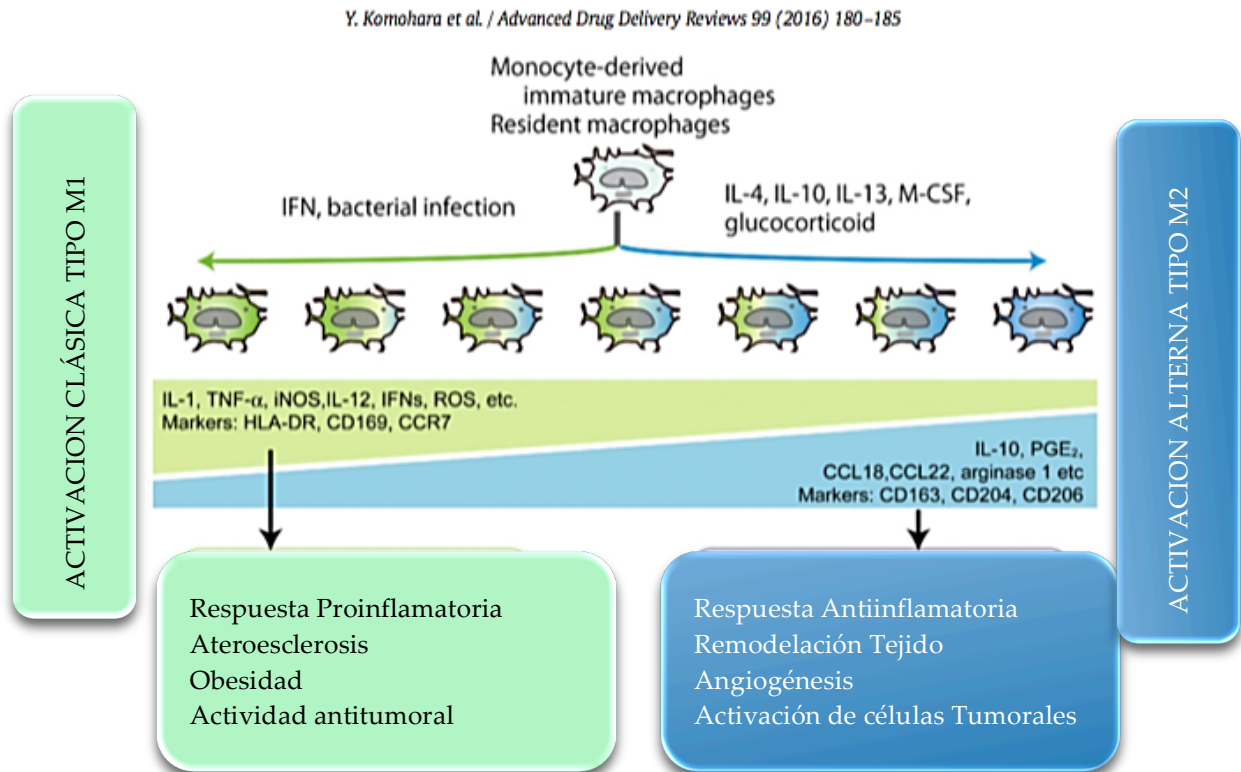


Fig. 6 Heterogeneidad de macrófagos. TAMs derivados de monocitos circulantes y macrófagos residentes se diferencian en varios fenotipos debido al balance de citocinas u otros factores incluyendo condiciones hipóxicas en el microambiente tumoral (14).

Los macrófagos infiltran las células tumorales en altas proporciones. Algunos estudios en ratones han reportado que cuando el tamaño del tumor es pequeño, los macrófagos residentes del tejido circundante se acumulan dentro y alrededor del tumor, siendo atraídos a ese sitio por moléculas quimiotácticas incluyendo factor estimulante de colonias 1 (CSF-1).

Una alta densidad de TAMs o TAMs M2 parecen estar ligados a aumento de la proliferación tumoral, malignidad histológica, el número de células T reguladoras y densidad de vasos en algunos tumores. Una alta densidad de TAMs M2 y fibroblastos asociados a cáncer (CAFs) esta estrechamente relacionado con peor pronóstico en el cáncer de colon.

Actualmente se sabe poco de los detalles de los mecanismos involucrados en la interacción macrófago-tumoral. Se sabe que los macrófagos secretan familias de ligandos de receptor de factor epidérmico de crecimiento (EGFR) así como activadores de transductores de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) como oncostatina M, IL-6 e IL-10. Varias citocinas incluyendo TNF- α que están estrechamente relacionado con la activación de señalización de NF- κ B son también secretados por macrófagos activados.

Varios estudios han reportado que el contacto directo entre macrófagos y células tumorales son importantes para la interacción célula-célula, y ésta interacción se asocia con sobrevida, regeneración y actividades tumorigénicas de las células cancerígenas similares a células madre, quienes contribuyen al crecimiento tumoral, recurrencia o resistencia a la terapia anti-tumoral.

Las células tumorales invaden frecuentemente tejidos normales a través de degradación de la membrana basal y el tejido conectivo circundante, y las metaloproteinasas de matriz (MMP) están involucradas en esa degradación en pacientes con tumores malignos. Las MMP2 y MMP9 son colagenasas tipo IV bien conocidas derivadas de macrófagos, y éstas facilitan también el crecimiento tumoral y la angiogénesis. (14).

La conclusión de Komohora en su artículo es que los TAMs se cree que están estrechamente relacionados con la progresión tumoral mediante la aceleración de la angiogénesis, la activación celular del tumor, la metástasis y la inmunosupresión. (Fig. 7.)

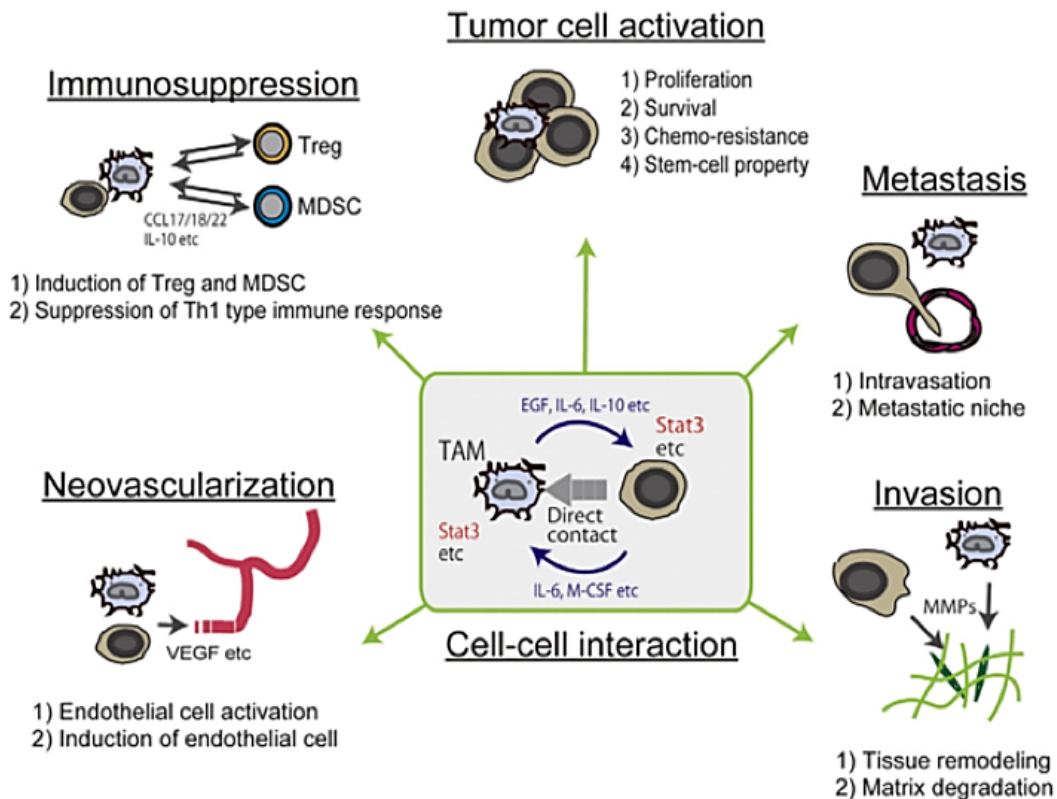


FIG 7. Funciones de los TAMs (14).

MACRÓFAGOS POLARIZADOS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER GÁSTRICO POSTERIOR A RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Tradicionalmente la predicción de los resultados en el cáncer gástrico se basa en sistemas de estratificación de riesgo como el TNM, sin embargo, estos factores clínico-patológicos no pueden proveer información pronóstica completa debido a que no incorporan información del microambiente tumoral. Como previamente mencioné los TAMs son parte importante de este microambiente ya que pueden expresar diferentes programas de señalización

en respuesta a estímulos en el mismo. Los estímulos bacterianos, el interferón gamma y el factor estimulador de formación de colonias granulocito-macrófago promueven un fenotipo proinflamatorio M1-polarizado, mientras que M-CSF (factor estimulante de colonias macrófagos), la IL-4, IL-13 favorecen la generación de macrófagos M2-polarizados, inmunosupresores. Una gran variedad de estudios han probado que los macrófagos M2 son el principal tipo de TAM que infiltran varios tumores, ya que éstos promueven progresión tumoral y metástasis activando circuitos que regulan el crecimiento tumoral, la inmunidad adaptativa, la formación de estroma y la angiogénesis, por lo que pueden ser usados como indicadores pronósticos. Sin embargo, los macrófagos M1 también tienen un papel crucial, ya que ellos principalmente proveen un beneficio antitumoral mediante la producción de intermediarios tóxicos y especies de oxígeno reactivas. La caracterización de la polarización de los TAM basada en el estatus inmunológico, puede ser más útil para comprender las señales derivadas del tumor y su influencia para la diferenciación de macrófagos y esto proveer una estrategia de estratificación molecular para predecir un pronóstico más preciso o inclusive la respuesta de los pacientes a terapias específicas. (13).

Zhang et al comenta en su estudio que lograron comprobar no sólo que la infiltración de TAMs ejerce influencia en la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico resecado quirúrgicamente, sino que lo evidencian como un factor pronóstico independiente. Concluyen que se debería incorporar los TAMs al TNM y esto sería una herramienta útil en el pronóstico, seguimiento y consejo prequirúrgico de los pacientes con cáncer gástrico. (13).

TAMS Y EL PRONOSTICO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Así como mencionado previamente, las células inmunológicas que infiltran los tumores, ejercen un efecto importante en el pronóstico del mismo, sin embargo el mecanismo exacto de cómo es que esto sucede no se conoce del todo. Existe un estudio llevado a cabo en China por Liu K et al donde se propusieron a determinar el significado pronóstico de diferentes células inmunes en el tejido intratumoral, en tejido estromal u tejido normal adyacente

al tumor, así como sus interacciones para lo cual incluyeron CD 3+, CD4+, CD8+, CD 68+, CD66+ y Foxp3. Analizaron un total de 166 pacientes con cáncer gástrico y encontraron que la razón CD68+ intratumoral /y CD68+ estromal junto con la razón CD8+ intratumoral/ y FoxP3 intratumoral estuvo asociada con mejoría de la sobrevida, mientras que una densidad alta de células Foxp3 intratumorales y la razón CD66b+intratumoral/CD66+ estromal demostró una pobre sobrevida, y concluyen que estos mismos son factores pronósticos independientes para la sobrevida global de cáncer gástrico con mucho potencial a futuro. (15).

Yamaguchi T. et al comenta en su estudio llevado a cabo en Japón que investigaron sobre la participación que tienen los macrófagos M2 en el desarrollo de la metástasis peritoneal en el cáncer gástrico. Analizaron mediante citometría de flujo y PCR (reacción en cadena polimerasa) las características de los macrófagos peritoneales en pacientes con cáncer gástrico y encontraron que los pacientes con cáncer gástrico con diseminación peritoneal tenían significativamente más altos el número de macrófagos M2 peritoneales que aquellos sin diseminación peritoneal. Al cultivar macrófagos junto con células de cáncer gástrico se observó la conversión de los tipo M1 en M2. Además la coexistencia de células tumorales MKN45 junto con los macrófagos M2 resultó en un crecimiento tumoral acelerado y proliferación celular en el modelo animal (ratones). Concluyen que los TAMs intraperitoneales pueden ser un blanco prometedor en el tratamiento de la diseminación del cáncer gástrico. (16).

En resumen, los TAMs están asociados con peor pronóstico en varios cánceres humanos y juegan un importante papel en su progresión, sin embargo específicamente hablando de cáncer gástrico, los TAMs se asocian con características tumorales más agresivas y son un factor de mal pronóstico independiente en los pacientes que lo expresan. (17).

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

NO	AUTOR	LUGAR PUBLICACION	TITULO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PACIENTES	Edad	Género	Hallazgos	M1	M2	IN F- g	IL-4	CD68	TNM
1	Jia Zhang et al	China	High Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associates With the Phenomenon of EMT	2016	Observacional	178	25-81 años	125H, 53 F	La reacción positiva a CD68 y proteínas relacionadas a EMT (e-cadherina y vimentina) por inmunohistoquímica en tejidos con cáncer gástrico humano sugiere que un alto nivel de infiltración se asocia a características agresivas del CG y es un factor pronóstico independiente en pacientes con CG.				x	x	
2	Kai Liu et al	China	Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer	2015	Observacional	166	19-79	125H, 41F	Una tasa alta de CD68+intratumoral/CD68+ estromal y CD8+/Foxp3+ intratumoral se asocia a mejoría de la sobrevida, mientras que la alta densidad de Foxp3 y CD66b+ intratumorales/CD66b+ estromal demostró pobre sobrevida general. Estos son factores independientes promotores para sobrevida general en pacientes con cáncer gástrico.				x	x	
3	Takahisa Yamaguchi et al	Japon	Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination	2016	Casos y controles	11	20-90	7F, 4M	Los TAMs intraperitoneales en pacientes con cáncer gástrico diseminado a peritoneo estuvieron polarizados hacia fenotipo M2 y pudieron contribuir a la proliferación y progresión tumoral. Por lo tanto, los TAMs intraperitoneales pueden ser un blanco terapéutico prometedor.		x		x	x	
4	Heng Zhang et al	Japon	Infiltration of diametrically polarized macrophages predicts overall survival of patients with gastric cancer after surgical resection	2015	Retrospectivo	180	32-83	124H, 56F	La reacción positiva CD68 no tiene correlación significativa con la sobrevida general. infiltración de TAMs con fenotipo M1/M2 polarizados es un nuevo factor pronóstico independiente y pudiera ser combinado con el TNM para redefinir un sistema de clasificación y así mejorar la estratificación del pronóstico del paciente.	x	x		x	x	

2. JUSTIFICACIÓN:

Es necesario comprender y clarificar el mecanismo de invasión y metástasis para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico mediante la comprensión del microambiente tumoral, el cual incluye varios factores, entre ellos: células inmunes, fibroblastos, vasos sanguíneos, matriz extracelular, y macrófagos (células inmunes más abundantes). Los macrófagos asociados a tumor (TAM) son los elementos clave junto con algunos macrófagos implicados en la transición epitelio-mesenquimatosa. Los monocitos tienen plasticidad fenotípica y funcional que le permite diferenciarse en dos estados polarizados: macrófagos M1 y M2 dependiendo del medio de citocinas en el microambiente tumoral. Los M1 son inducidos por citocinas afines a TH1 como interferón- γ , lipopolisacáridos (LPS) y tienen actividad antimicrobiana y antitumoral. Los M2, por el contrario son inducidos por citosinas TH2 como IL-4 y se relacionan con factores que favorecen la progresión tumoral.

En este trabajo, se evaluará en las biopsias de pacientes con cáncer gástrico avanzado, el tipo de subpoblación de macrófagos que domina en las mismas, con lo que se aportarán, nuevos conocimientos acerca de su función en el microambiente tumoral.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México, a pesar de que el cáncer gástrico representa la tercera causa de Muerte por cáncer en personas de 20 o más años, y de que es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica, no existe ningún programa específico para su prevención ni una Norma Oficial Mexicana para su prevención, detección, tratamiento y control. Se publicó en 2009 únicamente una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en el adulto.

El cáncer gástrico es una de las mayores causas de morbilidad en mexicanos, la tasa más alta se encuentra en la población de 75-79 años (47 por cada 100mil masculinos), seguido por la población de 65-74 años (38 por cada 100mil). La alta mortalidad, la baja sobrevida y el considerable deterioro de calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad, significa que el cáncer gástrico representa un problema de salud en México que requiere de investigación aunada a propuestas e intervenciones de salud.

Para llevar a cabo el objetivo del presente trabajo y obtener resultados significativos, se propone revisión de varias biopsias de pacientes con cáncer gástrico con su respectivo estudio de inmunohistoquímica para identificar las principales poblaciones de macrófagos en las muestras, así como las citocinas que se involucran en su expresión como el interferón gamma y la interleucina 4.

3.1 Pregunta científica:

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Es posible que la expresión de subpoblaciones de macrófagos tenga alguna relación al grado de progresión del cáncer gástrico?

¿Se relaciona la expresión de INF-g con la subpoblación de macrófagos M1 y la IL-4 con la expresión de M2?

4. HIPÓTESIS.

Debido a que la polarización de macrófagos M1/ M2 se produce de acuerdo a la etapa del tumor, es probable que los estadíos avanzados se asocien con expresión de macrófagos M2.

5. OBJETIVOS:

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar las subpoblaciones de macrófagos en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1-Identificar las subpoblaciones de macrófagos por la expresión de su marcador de superficie CD68 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV.

2-Identificar la presencia de macrófagos M1 a través de la expresión de su principal citocina IFN- γ en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV.

3-Identificar la presencia de macrófagos M2 a través de la expresión de su principal citocina IL-4 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL PROYECTO

a) TIPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- ✓ Comparativo
- ✓ Transversal
- ✓ Descriptivo
- ✓ Observacional
- ✓ Ambispectivo
- ✓ Unicéntrico

UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio se realizó en el Servicio de cirugía del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”, UMAE Puebla y en el Departamento de Inmunología Experimental de la Facultad de Medicina de la BUAP, en el periodo de tiempo comprendido de Enero 2015 a Agosto 2017 en pacientes intervenidos de Cirugía gástrica secundario a cáncer gástrico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se identificó a los pacientes que fueron intervenidos de Cirugía Gástrica secundario a cáncer gástrico, se les solicitó su autorización para la participación en este protocolo mediante el consentimiento informado y se sometieron sus biopsias a pruebas de inmunohistoquímica.

La selección de los pacientes fue en base a los siguientes criterios: pacientes de la consulta externa del servicio de gastrocirugía programados para gastrectomía total, subtotal y atípica por cáncer. Se tomó un segmento de la biopsia una vez

corroborado el diagnóstico y la etapa clínica de acuerdo al AJCC 7 para someter la misma a pruebas de inmunohistoquímica.

Se analizaron los bloques celulares mediante inmunohistoquímica para evaluar subpoblación de macrófagos así como las principales citocinas de cada ramo, siendo IFN-g para M1 e IL-4 para M2.

Se realizó el análisis de resultados mediante estadística descriptiva.

A) POBLACIÓN FUENTE.

Todos los pacientes programados de forma electiva para realizar gastrectomía total, atípica o subtotal secundario a cáncer gástrico en un periodo de Enero 2015 a Agosto de 2017 en el Hospital de Especialidades CMN MAC Puebla.

B) POBLACIÓN ELEGIBLE.

Todos los pacientes intervenidos de gastrectomía total, atípica o subtotal secundario a cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades CMN MAC Puebla que fueron EC III, IV

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Ambos géneros
- Edad entre 30 y 80 años
- Con patología oncológica gástrica
- Tipo histológico: intestinal y difuso
- Etapa clínica avanzada

B). CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con estadio clínico avanzado sin biopsia quirúrgica
- Pacientes que hayan sido operados en otra institución.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes finados durante el procedimiento quirúrgico
- En quienes no se pueda realizar toma de biopsia
- Hoja de recolección de datos incompleta o falta de datos

ESTRATEGIAS DE MUESTREO.

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La Conveniente al investigador para término de trabajo en el periodo establecido
Enero 2015- Agosto 2017

B) TIPO DE MUESTREO

Aleatorizado

VARIABLES

A) INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES

Independientes: cáncer gástrico

Dependientes: Edad, género, tipo histológico TNM, interferón gamma, IL-4, CD 68, macrófagos M1, M2, Etapa clínica, cirugía realizada.

B) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES. (Conceptual/ Operacional)

Edad:

Conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.

Operacional: años de vida de los pacientes intervenidos de cirugía gástrica por cáncer gástrico

Género:

Conceptual: Clase a la que pertenece un nombre sustantivo o un pronombre por el hecho de concertar con él una forma y, generalmente solo una, de la flexión del adjetivo y del pronombre. En las lenguas indoeuropeas estas formas son tres en determinados adjetivos y pronombres: masculino, femenino.

Operacional: género masculino o femenino, de los pacientes intervenidos de cirugía oncológica gástrica.

Interferón-Gamma

Conceptual: también llamado interferón inmunitario o de tipo II, es una de citoquina producida por los linfocitos T y natural killer (NK) cuya función principal es la activación de los macrófagos, en respuesta inmune innata y adaptativa; interviene en la quimiotaxis de monocitos de la circulación. También dirige la diferenciación de los Linfocitos T CD4+ en linfocitos Th1.

Operacional: El interferón gamma se mide como principal citocina precursora de expresión de macrófagos M1.

CD 68

Conceptual: es una glicoproteína expresada en la membrana plasmática de los macrófagos. Su función parece ser la captación de lipoproteínas de baja densidad.

Operacional: esta glicoproteína se utiliza para identificar en las biopsias de los tumores la presencia de macrófagos.

IL-4

Conceptual: es una glicoproteína del grupo de las citocinas producida por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Actúa como antiinflamatorio al bloquear la síntesis de IL-1, TNF-alfa, IL-6. Promueve la diferenciación de linfocitos a Th2, la proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la apoptosis.

Operacional: La interleucina 4 se mide como principal citocina precursora de expresión de macrófagos M2.

Tipo Histológico

Conceptual: la clasificación histológica del cáncer gástrico, reconoce un tipo especial de carcinoma de acuerdo a características morfológicas en el microscopio con lo cual se asigna y clasifica en un tipo específico.

Operacional: de acuerdo a la Clasificación de Lauren los tipos histológicos son: cáncer gástrico de tipo intestinal, cáncer gástrico tipo difuso., de tipo mixto e indiferenciado.

Etapa Clínica

Conceptual: clasificación asignada al tumor del paciente dependiente de los resultados de la clasificación TNM

Operacional: se establece como EC I, II, III, IV

TNM

Conceptual: Clasificación basada en AJCC 7 (American Joint Committee Cancer) que clasifica de acuerdo a su Tamaño (T), ganglios (N) y Metástasis (M)

Operacional: T (is,x,0,1,2,3,4), N (x,0,1,2,3), M (x, 0,1,2)

Diagnóstico

Conceptual: Arte o acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y signos. Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte.

Operacional: Se clasificara en este estudio como patología benigna y maligna en la que se determina a los pacientes intervenidos de cirugía gástrica.

Cirugía realizada

Conceptual: Procedimiento quirúrgico implementado al finalizar el acto quirúrgico.

Operacional: Los procedimientos utilizados en la cirugía de cáncer gástrico
 Gastrectomía subtotal, Gastrectomía Total, Gastrectomía atípica, toma de biopsia.

C) NOMBRE, TIPO, ESCALA, Y UNIDAD DE MEDICIÓN

D) TABLAS DE VARIABLES

VARIABLES DE POBLACIÓN.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	-----
Género	Cualitativa	Nominal binaria	Masculino Femenino	-----

Tabla 1. Variables de Población.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Macrófagos M1	Cualitativa	Nominal Binaria	Presente/ ausente	i-----
Macrófagos M2	Cualitativa	Nominal Binaria	Presente/ ausente	-----
Interferón Gamma	Cualitativa	Nominal Binaria	Presente/ ausente	-----
CD 68	Cualitativa	Nominal Binaria	Presente/ ausente	-----
IL-4	Cualitativa	Nominal Binaria	Presente/ ausente	-----
Tipo Histológico	Cualitativa	Nominal no Binaria	Intestinal Difuso Anillo de Sello Indiferenciado	Microscopio
TNM	Cualitativa	Nominal no Binaria	T X, is, 1,2,3,4 N 1,2,3	Microscopio

			M 0,1,2	
Etapa clínica	Cualitativa	Nominal no Binaria	EC I, II, III, IV	-----

Tabla 2. Variables del Estudio.

VARIABLES COMPLEMENTARIAS.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Diagnostico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Benigno/Maligno	-----
Cirugía realizada	Cualitativa	Nominal no Binaria	Cirugía realizada: a) Gastrectomía total b) Gastrectomía subtotal c) Gastrectomía atípica h) Toma de biopsia gástrica	-----

Tabla 3. Variables complementarias

7. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

A) FUENTES DE INFORMACIÓN

Expedientes de pacientes de Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho

B) INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Los resultados fueron recolectados en una base de datos que incluyó todas las variables mencionadas.

8. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO.

Se identificaron a los pacientes que fueron intervenidos de Cirugía Gástrica secundario a cáncer gástrico, se les solicitó su autorización para la participación en este protocolo mediante el consentimiento informado y se sometieron sus biopsias a pruebas de inmunohistoquímica.

La selección de los pacientes fue en base a los siguientes criterios: pacientes de la consulta externa del servicio de gastrocirugía programados para gastrectomía total, subtotal y atípica por cáncer. Se obtuvo un segmento de la biopsia una vez corroborado el diagnóstico y la etapa clínica de acuerdo al AJCC 7 para someter la misma a pruebas de inmunohistoquímica.

Se recabaron todos los bloques de parafina de los pacientes en el servicio de patología del hospital Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho y se obtuvieron cortes de 4µM, se desparafinaron y se realizó inmunofluorescencia indirecta utilizando como primer anticuerpo un panel de anticuerpos monoclonales humanos contra CD68, IL4, INF-g y como segundo anticuerpo una anti IgG de ratón acoplada a fluoresceína. Las preparaciones se evaluaron en un microscopio de epifluorescencia. Un precipitado fluorescente verde amarillento nos indicó una reacción positiva. Se determinó, la intensidad de la fluorescencia para considerarlas como positivas.

Se realizó el análisis de resultados mediante estadística descriptiva para variable cualitativas y cuantitativas.

9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de resultados mediante estadística descriptiva para variable cualitativas y cuantitativas, así como medidas de tendencia central y de dispersión. Se emplearon gráficas y tablas de Microsoft Excel 2016 para la descripción de los datos generales de la población.

10. LOGÍSTICA.

RECURSOS HUMANOS.

- Investigador principal.
- Asesores expertos y metodológico.
- Equipo quirúrgico

RECURSOS MATERIALES.

- Expedientes clínicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.
- Equipo de laboratorio

RECURSOS FINANCIEROS.

- Recursos propios del investigador principal.
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.
- Recursos Laboratorio Inmunología de la BUAP

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente protocolo se ajustó 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.

12. RESULTADOS

El total de pacientes fue de (N= 30), sin embargo 6 de ellos fueron excluidos por no contar con información completa en el expediente, quedando en total 24 pacientes.

Características demográficas de los pacientes con cáncer gástrico en etapas clínicas III y IV

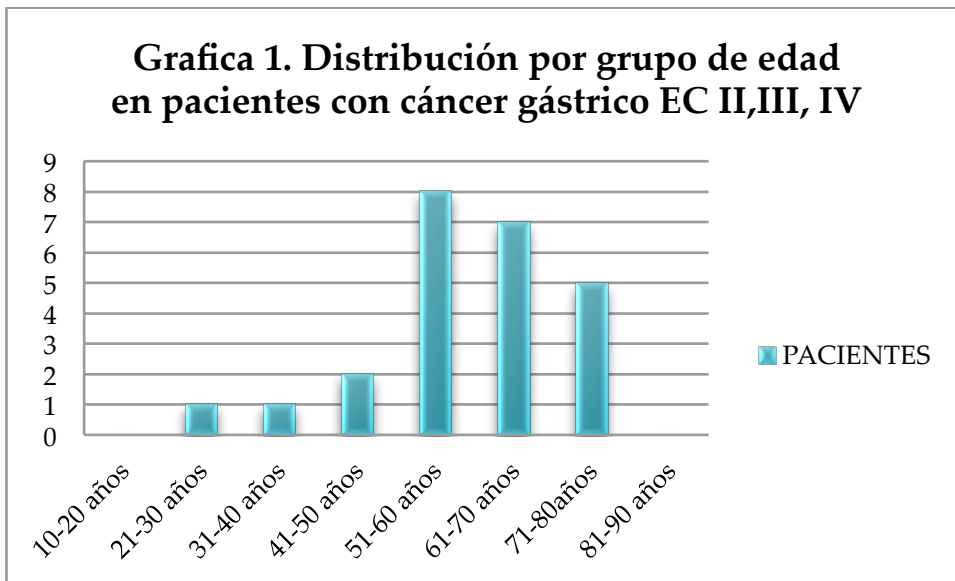
Las variables demográficas consideradas en este trabajo fueron la edad y el género.

Edad de los pacientes con cáncer gástrico

De los 24 pacientes evaluados, el promedio de edad fue de 56.8 ± 15.44 años. En la tabla número 4 se muestra los valores de la estadística descriptiva de la edad y en la gráfica número 1 se muestran los rangos de edades de los pacientes con falla intestinal. En cuanto a la distribución por edad de los pacientes con cáncer gástrico se encontró que el rango de edad predominando fue de 51-60 años.

Promedio	Mediana	Moda	Min	Máx	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de variación
59.66	62.5	71	24	75	151.97	12.32	20.65%

Tabla 4. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes con cáncer gástrico avanzado.



Gráfica 1. Se muestra la edad de los pacientes con cáncer gástrico avanzado por grupo de edad.

Género de los pacientes con cáncer gástrico.

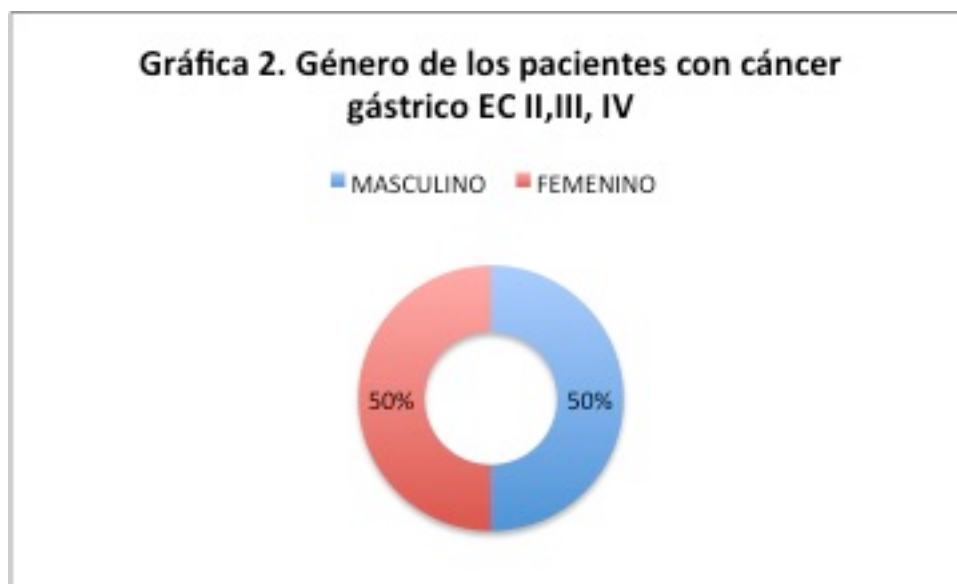
Del total de pacientes con biopsias de cáncer gástrico en etapa clínica III y IV, no hubo género predominante ya que 12 pacientes fueron del sexo masculino (50 %), y 12 pacientes del género femenino. En la tabla número 5 se muestran los valores de la estadística descriptiva mientras que en la gráfica 2 se muestra la distribución por género.

Género	No. de pacientes	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	Porcentaje error muestral	Intervalo de confianza (95%)
Masculino	12	50 %	1	1	10	10.2	0.2843-0.7157
Femenino	12	50%	1	1	10	10.2	0.2843-0-7157

Tabla 5. Estadística descriptiva por género de pacientes con cáncer gástrico

	NUME-RO	PORCENTAJE	PROMEDIO DE EDAD	MEDIANA	MODA	VARIANZA	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE DE VARIACION
FEMENINO	12	50%	60.36	0.5	0.5	156.9	0.1043	0.17%
MASCULINO	12	50%	59.66	0.5	0.5	151.9	0.1043	0.17%

Tabla 6. Estadística descriptiva por género y edad de pacientes con cáncer gástrico



Grafica 2. Se muestra el porcentaje de distribución por género de los pacientes con cáncer gástrico.

Características histológicas de los pacientes con cáncer gástrico en etapas clínicas III y IV

Las características histológicas evaluadas en los pacientes con cáncer gástrico EC III y IV fueron: subpoblación de macrófagos, tinción positiva a IFN-g, CD 68, IL-4, tipo histológico, la clasificación TNM, y la etapa clínica.

Casos con expresión positiva a IFN-g

Número de casos	Promedio de edad	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Coeficiente de variación.
0	0	0	0	0	0	0

Tabla 7. Estadística Descriptiva de pacientes con cáncer gástrico avanzado y biopsias positivos a IFN-g

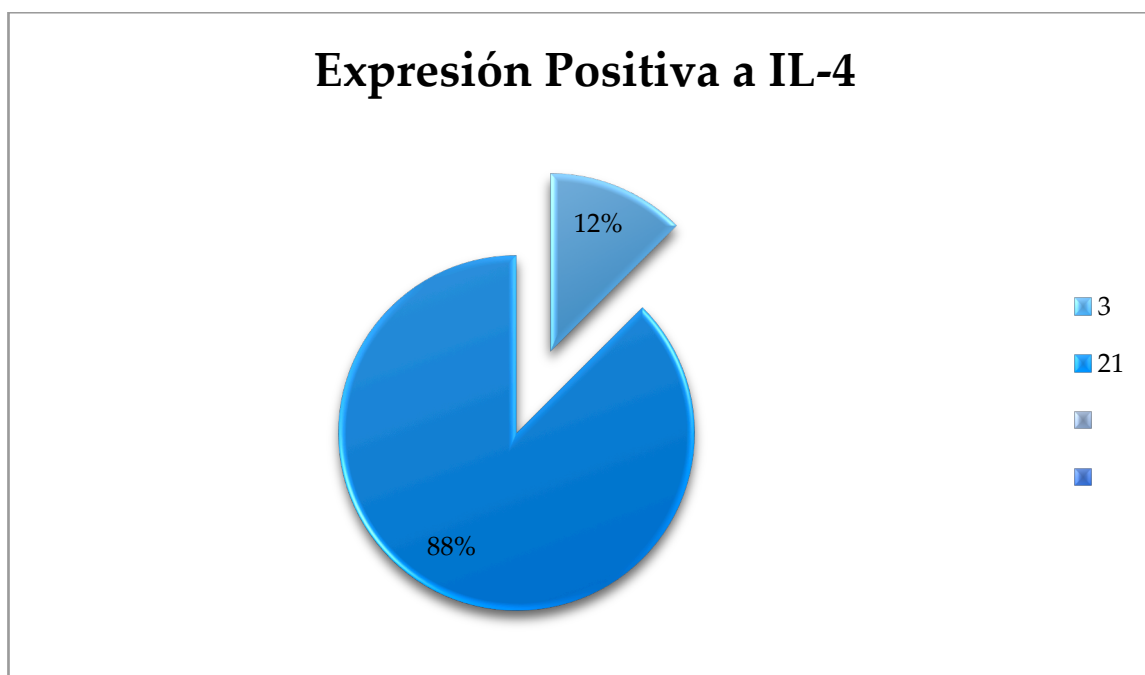
Casos con expresión positiva a IL-4

	#	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	Porcentaje Error Muestral	Intervalo Confianza
Positivos	3	12.5%	0.125	0.14	14	6.75%	0-73<12.5<25.73
Negativos	21	87.5%	0.875	7	700	6.75%	74.2<87.5<100.7

Tabla 8. Estadística Descriptiva de los pacientes con cáncer gástrico avanzado y biopsia positiva a IL-4

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
FEMENINO	2	16.6%
MASCULINO	1	8.3%

Tabla 9. Se muestra porcentaje de pacientes por género positivos para IL-4.



Gráfica 3. Se muestra el porcentaje de biopsias pacientes con expresión positiva a IL-4

CASOS CON BIOPSIA POSITIVA A IL-4 POR TIPO HISTOLÓGICO

	NÚMERO POSITIVOS	PORCENTAJE
INTESTINAL	3	100%
DIFUSO	0	0
INDIFERENCIADO	0	0
MIXTO	0	0

Tabla 10. Se muestra porcentaje de pacientes positivos a IL-4 por tipo histológico



Gráfica 4. Se muestra el porcentaje de pacientes con reacción positiva a IL-4 de acuerdo a su histología.

IDENTIFICACIÓN DE IL-4 EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

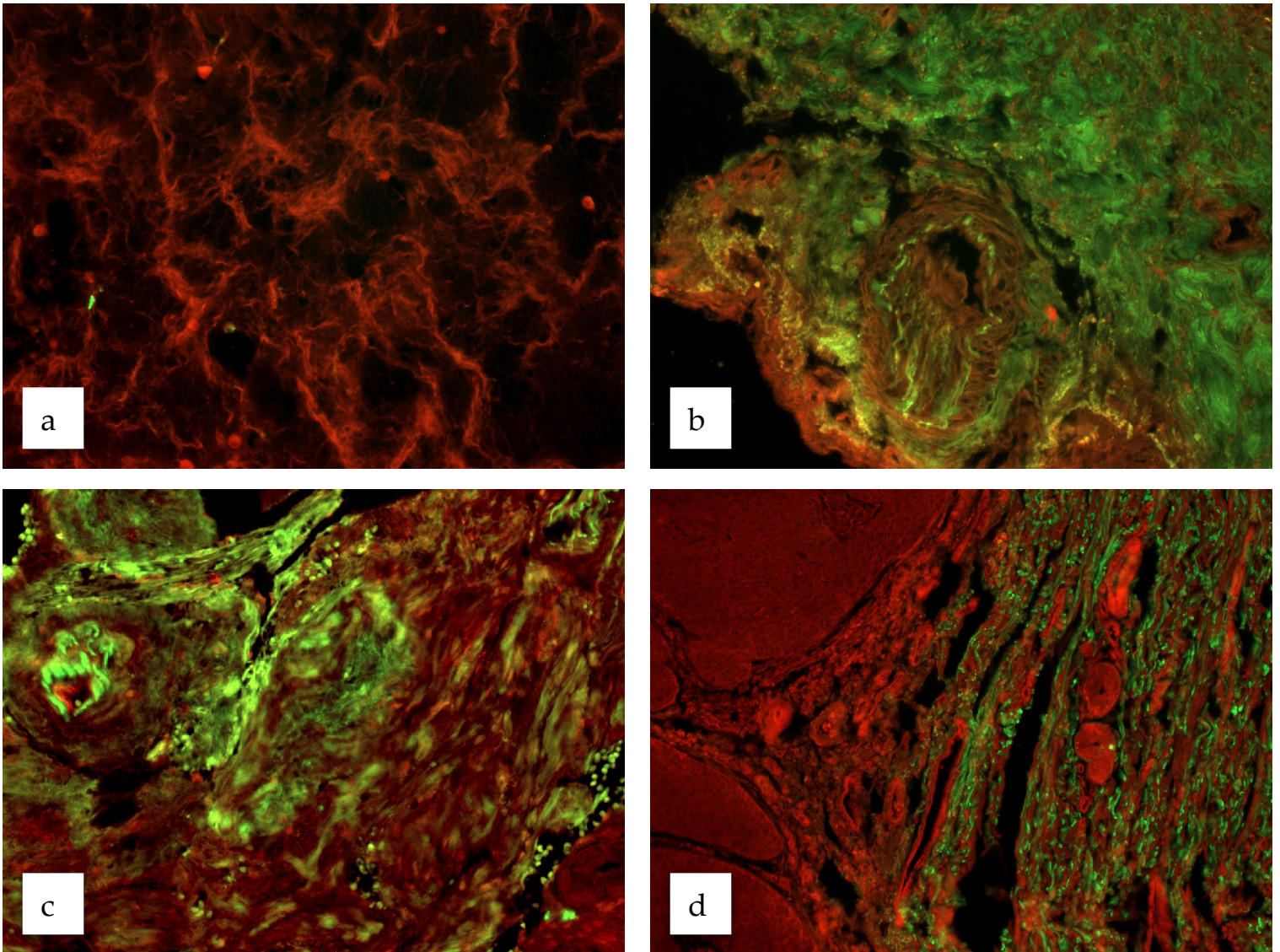


Fig. 8 Fotomicrografía de Inmunofluorescencia indirecta en Biopsias de pacientes con cáncer gástrico avanzado y con expresión de la proteína IL-4. Se utilizó un primer anticuerpo monoclonal contra IL-4 y un segundo anticuerpo (anti IgG) de ratón acoplado a fluoresceína. a) Reacción negativa a inmunofluorescencia indirecta. b) Reacción positiva intracitoplásmica, que evidencia el patrón granular anillado. C) Reacción positiva intracitoplásmica con patrón granular de depósito. D) Reacción positiva intracitoplásmica con patrón en puntilleo ino con extensión lineal.

Tipo Histológico de acuerdo a Clasificación Lauren

Los tipos histológicos de acuerdo a la Clasificación de Lauren son: intestinal, difuso, mixto e indiferenciado.

CLASIFICACION LAUREN	NÚMERO	PORCENTAJE
INTESTINAL	10	41.66%
DIFUSO	9	37.5%
MIXTO	1	4.1%
INDIFERENCIADO	4	16.66%

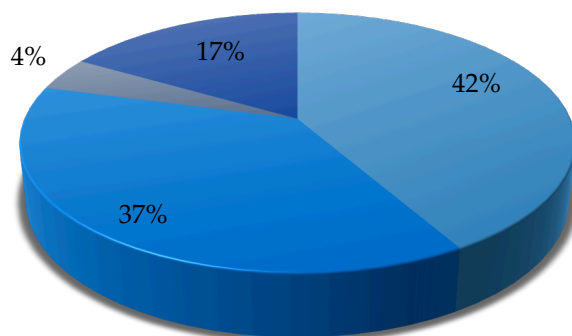
Tabla 11. Se muestra los resultados de las biopsias de pacientes con cáncer gástrico de acuerdo a tipo histológico por Clasificación de Lauren

Tipo Histológico	#	Porcentaje	Proporción	Razón	Tasa	Porcentaje Error Muestral	Intervalo confianza
Intestinal	10	41.66%	0.416	1.1	110	10.06%	21.95<41.66<61.37
Difuso	9	37.5%	0.375	0.9	90	9.88%	18.14<37.5<56.86
Indiferenciado	1	4.1%	0.041	0.1	10	4.04%	-3.81<4.1<12.01
Mixto	4	16.66%	0.166	0.4	40	7.6%	1.77<16.66<31.55

Tabla 12. Estadística descriptiva para los tipos histológicos de acuerdo a la Clasificación de Lauren en biopsias de pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Gráfica #. Tipo histológico de pacientes cáncer gástrico EC II, III, IV por clasificación de Lauren

■ INTESTINAL ■ DIFUSO ■ MIXTO ■ INDIFERENCIADO



Gráfica 4. Se muestra el porcentaje de distribución por tipo histológico de acuerdo a Clasificación de Lauren.

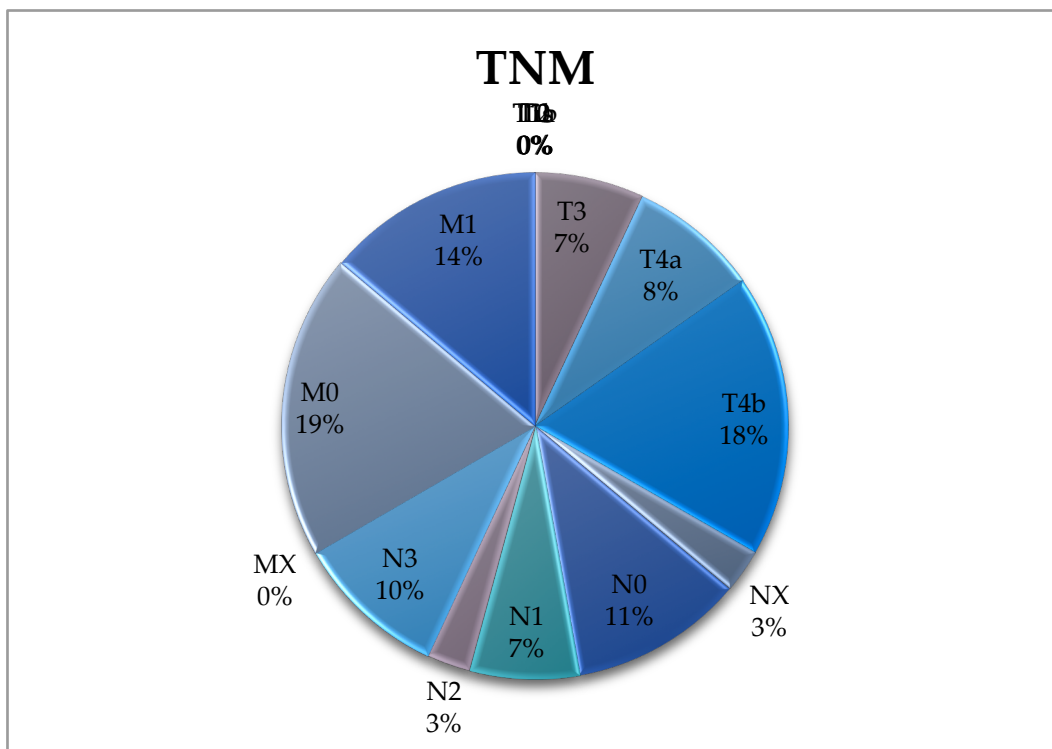
Clasificación TNM

La Clasificación TNM (tumor, nodo, metástasis) se establece en 5 grados para T, 4 grados para N y 2 grados para M de forma global y de acuerdo a hallazgos histológicos presentan subclasificaciones

	NUMERO	PORCENTAJE
T0	0	0
Tis	0	0
T1a	0	0
T1b	0	0
T2	0	0
T3	5	20.83%
T4a	6	25%

T4b	13	54.16%
NX	2	8.3%
N0	8	33.33%
N1	5	20.83%
N2	2	8.3%
N3	7	29.16%
MX	0	0
M0	14	58.33%
M1	10	41.66%

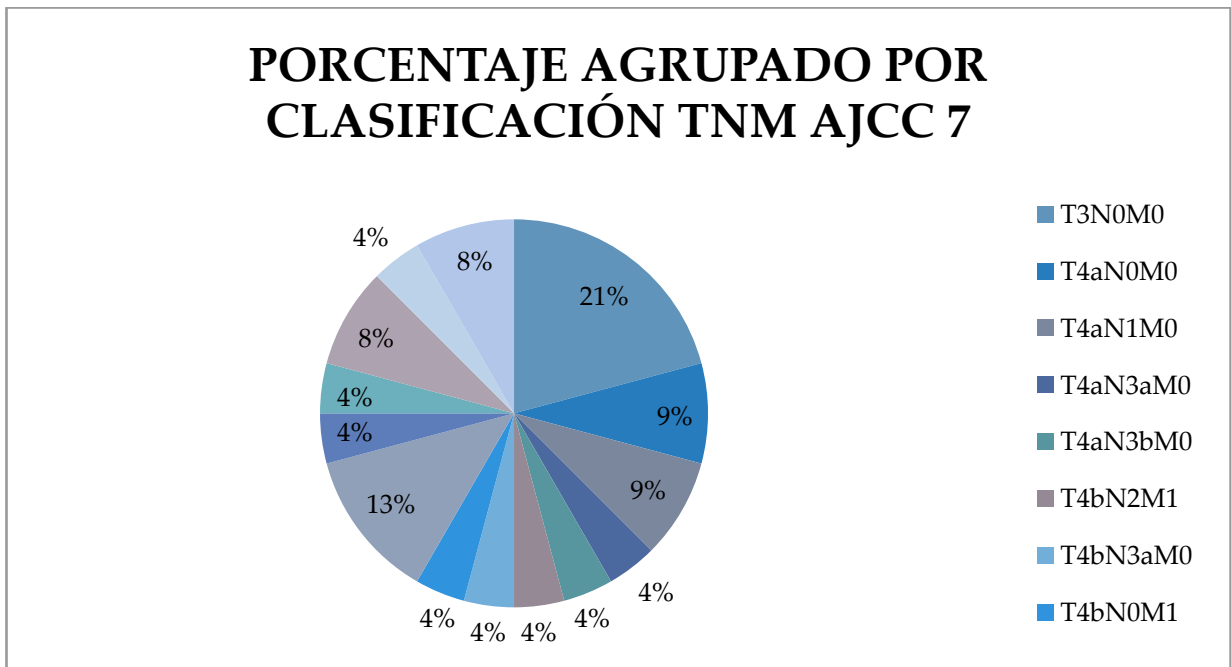
Tabla 13. Se muestra el número de casos de las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico avanzado clasificado de acuerdo al TNM AJCC séptima edición.



Gráfica 5. Se muestra el porcentaje de distribución de acuerdo a la clasificación de las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico avanzado por TNM AJCC 7ª edición..

TNM	Número	Porcentaje
T3N0M0	5	20.83%
T4aN0M0	2	8.3%
T4aN1M0	2	8.3%
T4aN3aM0	1	4.1%
T4aN3bM0	1	4.1%
T4bN2M1	1	4.1%
T4bN3aM0	1	4.1%
T4bN0M1	1	4.1%
T4bN1M1	3	12.5%
T4bN2M0	1	4.1%
T4bN3bM0	1	4.1%
T4bN3nM1	2	8.3%
T4bN3M1	1	4.1%
T4bNXM0	2	8.3%

Tabla 14. Se muestra el total de pacientes agrupados por frecuencia de clasificación TNM AJCC 7



Gráfica 6. Se muestra el porcentaje de pacientes agrupados por frecuencia de clasificación TNM AJCC 7

Clasificación por Etapa Clínica

La clasificación de la etapa clínica esta directamente relacionada a la clasificación del TNM. Se otorgan cinco estadios clínicos con subclasificaciones de acuerdo a los hallazgos del TNM. El estadio más frecuente fue el estadio IV.

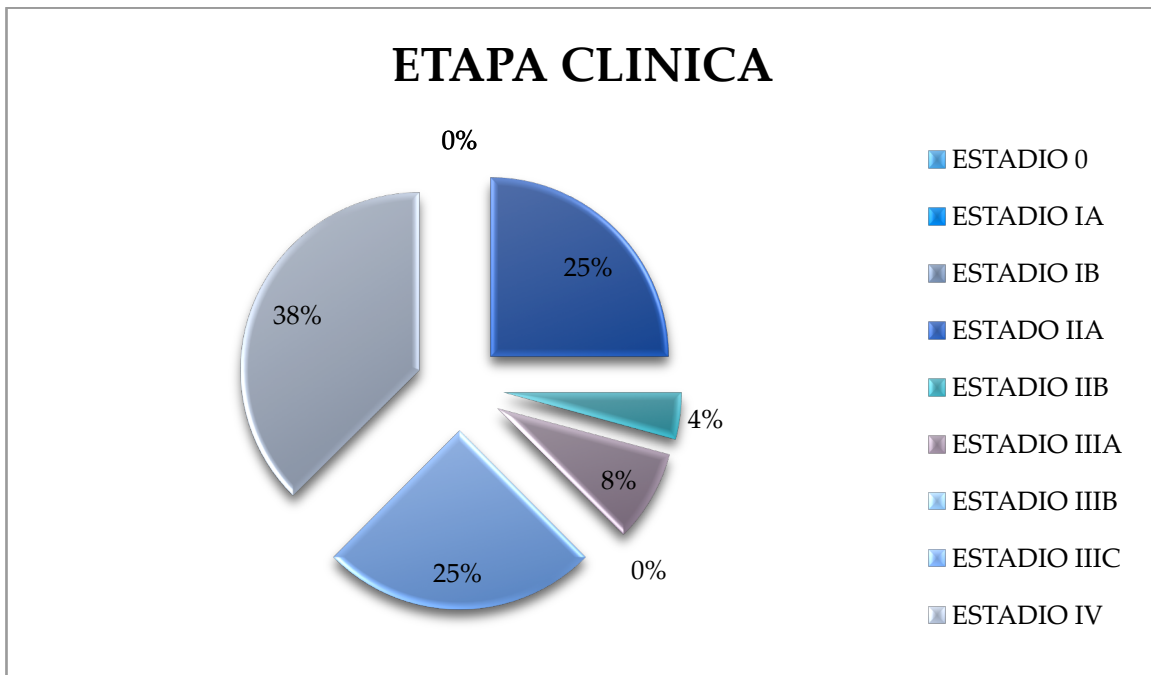
	NUMERO	PORCENTAJE
ESTADIO 0	0	0
ESTADIO IA	0	0
ESTADIO IB	0	0
ESTADO IIA	6	25%
ESTADIO IIB	1	4.16%
ESTADIO IIIA	2	8.3%
ESTADIO IIIB	0	0
ESTADIO IIIC	6	25%
ESTADIO IV	9	37.5%

Tabla 15. Se muestra el número de casos de las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico avanzado de acuerdo al estadio clínico por clasificación TNM AJCC7.

Dentro de los pacientes que obtuvieron una reacción positiva para inmunofluorescencia indirecta de IL-4, dos pacientes corresponden a estadio III y uno a estadio IV.

PACIENTES	ETAPA CLINICA	REACCIÓN IL-4	PORCENTAJE
1	IIIA	Positiva	4.15%
2	IIIC	Positiva	4.15%
3	IV	Positiva	4.15%

Tabla 16. Se muestra pacientes clasificados por etapa clínica positivos para IL-4.



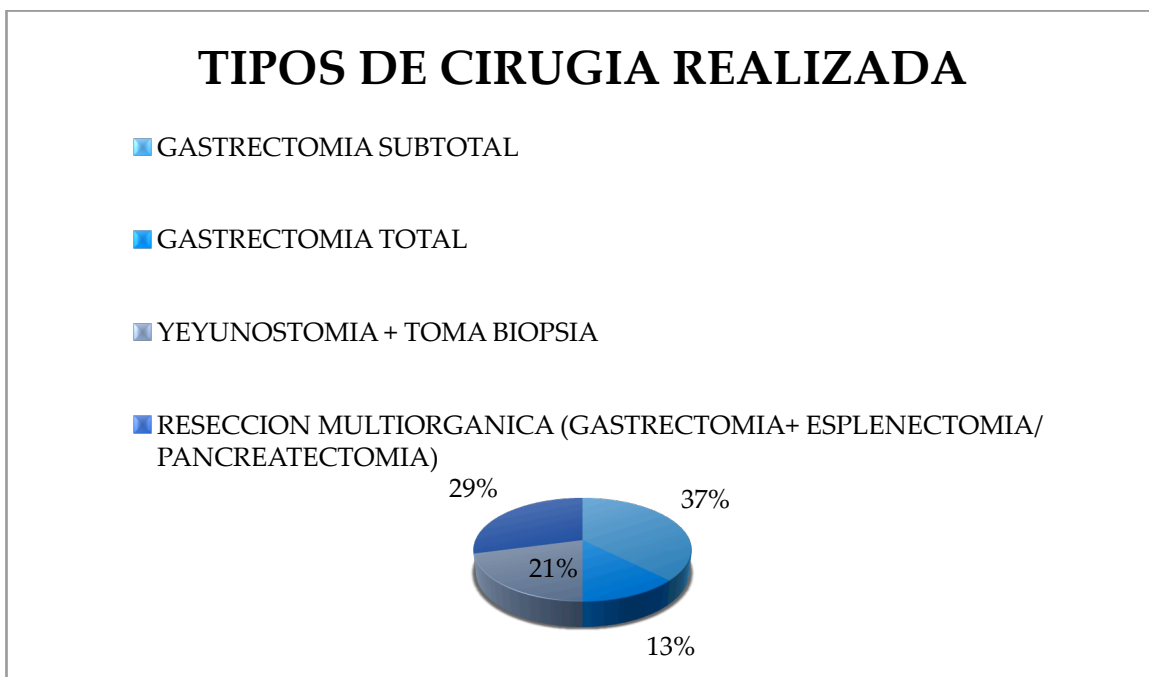
Gráfica 7. Se muestra el porcentaje de distribución de casos de las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico avanzado de acuerdo al estadio clínico por clasificación TNM AJCC7.

Cirugías realizadas en pacientes con cáncer gástrico EC III y IV

Las cirugías realizadas en pacientes con cáncer gástrico fueron: gastrectomía total, gastrectomía subtotal, yeyunostomía + toma de biopsia y resección multiorgánica. La resección multiorgánica englobó gastrectomía total+ esplenectomía, gastrectomía total+ pancreatocistomía distal y/o gastrectomía total + pancreatoduodenectomía. La cirugía más frecuente realizada fue la gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux.

TIPO CIRUGÍA	NÚMERO	PORCENTAJE	PROPORCIÓN	RAZON	TASA	ERROR DE MUESTREO	INTERVALO DE CONFIANZA
GASTRECTOMIA SUBTOTAL	9	37.5%	0.375	3	300	9.88%	18.13<37.5<56.87
GASTRECTOMIA TOTAL	3	12.5%	0.125	0.33	33	6.75%	-0.73<12.5<25.73
YEYUNOSTOMIA + TOMA BIOPSIA	5	20.83%	0.208	0.55	55	8.28%	4.60<20.83<37.05
RESECCION MULTIORGÁNICA (GASTRECTOMÍA+ ESPLENECTOMÍA/ PANCREATECTOMÍA)	7	29.16%	0.291	0.77	77	9.27%	11<29.16<47.32

Tabla 17. Tipos de cirugías realizadas a pacientes con cáncer gástrico avanzado.



Gráfica 8. Se muestra el porcentaje de distribución de los tipos de cirugías realizadas a pacientes con cáncer gástrico avanzado.

13. DISCUSIÓN

En este estudio corroboramos que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico se presenta al momento de diagnóstico con una etapa avanzada, lo cual limita las posibilidades de manejo principalmente quirúrgico.

En este estudio observamos que la gran mayoría de los pacientes con cáncer gástrico se presenta en el grupo de edad entre los 50 y 60 años, con un promedio de edad de 56.8 ± 15.44 años. No hubo predominio de sexo entre los pacientes estudiados. De igual forma se vio que la presencia de TAMs identificados por la expresión de CD68+ no tiene correlación con el estadio clínico ni el estado funcional del paciente como se comenta también en el estudio de Zhang H. et al (13). Sin embargo, en su estudio afirma la correlación positiva y negativa entre la presencia de CD11+ y CD 206+ (derivados de CD68) respectivamente con la sobrevida general de los pacientes; siendo tan importante que su expresión lo proponen como un factor pronóstico independiente emergente.

Se ha demostrado en varios estudios que las células inmunológicas en el microambiente tumoral tiene impacto en el desarrollo del cáncer, así como en su progresión. Existe evidencia que la inflamación en el microambiente tumoral es la raíz de muchas neoplasias malignas. Los macrófagos activos son los jugadores principales en la inflamación asociada al tumor junto con otras células inmunes, lo cual ha sido prueba que el huésped interactúa con el tumor en crecimiento. Sin embargo aún no se logra conocer el tipo de infiltración precisa que presentan ni su estado funcional. Para mantener la homeostasis y la funcionalidad tisular, los macrófagos pueden adoptar varios rangos de activación que se pueden clasificar en los clásicos M1 y los alternos M2. Éstos TAMs polarizados juegan un importante papel en la iniciación, progresión y metástasis tumoral. Los M1 son capaces de liberar grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y tienen una eficiente presentación de antígeno que favorece su actividad antitumoral, mientras que los macrófagos M2 producen moléculas que promueven el crecimiento tumoral de forma directa, propician la angiogénesis y catalizan cambios estructurales y substanciales en la matriz extracelular para facilitar la metástasis tumoral (13).

En este estudio nos enfocamos en buscar específicamente la expresión de interferón gamma y de IL-4 para determinar de forma indirecta la presencia de macrófagos M1 y M2 polarizados respectivamente en las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico avanzado. Encontramos que no hubo biopsias con tinción positiva para interferón gamma y sólo el 12.5% de las mismas fueron positivas para IL-4. De éstas biopsias con inmunofluorescencia positiva, el 100% pertenecen al tipo histológico intestinal. Liu et al reporta en su estudio que los TAMs se correlacionan con progresión, baja sobrevida y que pueden servir como factor pronóstico independiente en el cáncer gástrico. (15). Zhang J. y Yan Y. et al muestran que una infiltración alta de TAMs se asocia con características agresivas del cáncer gástrico y es un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con este tipo de cáncer. (17). Zhang et al mostró que la infiltración de TAMs puede predecir la sobrevida general de los pacientes con cáncer gástrico posterior a resección quirúrgica. (13). Yamaguchi et al evidencia que los TAMs intraperitoneales en pacientes con cáncer gástrico avanzado, específicamente con metástasis peritoneal, se encontraron polarizados hacia M2 y que pueden contribuir a la proliferación y progresión tumoral. (16).

El 100% de nuestros pacientes resultaron negativos para CD68, lo cual puede ser explicado debido que al momento de la toma de biopsia los TAMs no se encontraban activos y por lo mismo se asoció a progresión del cáncer. Liu K et al en su estudio, se propuso determinar el significado pronóstico de diferentes células inmunes en el tejido intratumoral, en tejido estromal u tejido normal adyacente al tumor, así como sus interacciones para lo cual incluyeron CD 3+, CD4+, CD8+, CD 68+, CD66+ y Foxp3. Analizaron un total de 166 pacientes con cáncer gástrico y encontraron que la razón CD68+ intratumoral /y CD68+ estromal junto con la razón CD8+ intratumoral/ y FoxP3 intratumoral estuvo asociada con mejoría de la sobrevida, mientras que una densidad alta de células Foxp3 intratumorales y la razón CD66b+intratumoral/CD66+ estromal demostró una pobre sobrevida, y concluyen que estos mismos son factores pronósticos independientes para la sobrevida global de cáncer gástrico con mucho potencial a futuro. (15).

De igual forma pudimos comprobar que en la población estudiada el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma intestinal como lo dice la literatura mundial, siendo el 41.66% del total de las biopsias, seguido por el tipo histológico difuso el cual ocupó el 37.5%. De acuerdo al TNM, el promedio de tumores del estudio fue T4bN3m0 con una Etapa Clínica IV, lo cual se correlaciona con la literatura mundial donde se explica que éste tipo de cáncer no da síntomas hasta que se encuentra en etapas avanzadas, lo cual dificulta su detección temprana sobre todo en poblaciones de bajo o mediano riesgo en quienes no está justificado un screening.

En nuestro hospital la cirugía más frecuente realizada para este tipo de tumor fue la gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux siendo el 37.5% del total de las cirugías, seguidas por la resección multiorgánica (gastrectomía total + esplenectomía /pancreatectomía o pancreatoduodenectomía) 29.16% y en tercer lugar por la yeyunostomía con toma de biopsia en 20.83%. Zhang H. et al comprobó que la infiltración de TAMs se correlaciona con metástasis ganglionar y propone que puede ser utilizada para estratificar pacientes con diferente pronóstico incluso en el mismo estadio clínico. Esto puede proporcionar información útil pronóstica que podría ser usada para distinguir qué pacientes pueden tener un mejor resultado quirúrgico y realizar sus correspondientes seguimientos.

Con toda la evidencia que día a día se acumula, el éxito de la terapia antitumoral incluyendo compuestos citotóxicos convencionales, radioterapia y agentes inmunológicos blanco, dependen al menos parcialmente de la activación de una respuesta inmunológica, lo cual convierte el estudio de este microambiente en un campo de investigación importante para el desarrollo de nuevos tratamientos.

14. CONCLUSIONES

1. La identificación de la subpoblación de macrófagos en pacientes con cáncer gástrico avanzado proporciona información útil pronóstica.
2. El marcador de superficie CD68 no se correlaciona con la supervivencia del paciente ni la etapa clínica.
3. No se identificó presencia de macrófagos M1 a través de la expresión de su principal citocina IFN- γ en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV.
4. Se identificó la presencia de macrófagos M2 a través de la expresión de su principal citocina IL-4 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico estadio III y IV, lo cual se asocia a mal pronóstico.
5. La presencia de macrófagos M2 se asocia a características tumorales más agresivas, angiogénesis y metástasis.

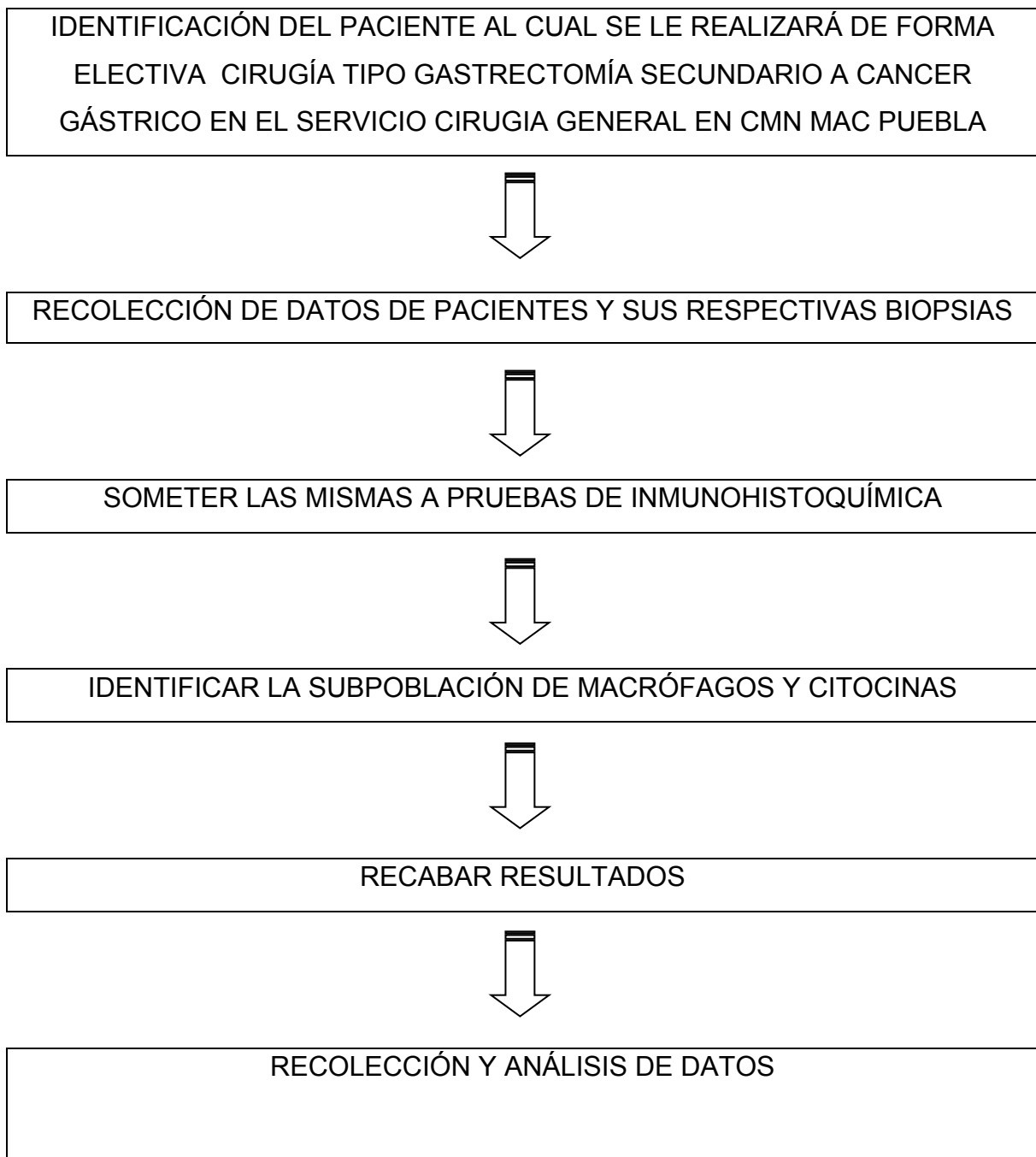
15. PERSPECTIVA

El estudio pretende abrir un nuevo campo de investigación para terapia blanco en cáncer no solamente gástrico sino neoplasias malignas en general, basado en el conocimiento del microambiente tumoral. El grado de infiltración de TAMs puede ser usado como factor pronóstico e incluso como blanco terapéutico específico en cáncer gástrico, sin embargo aún queda mucho por saber respecto a la interacción de la célula inmunológica del huésped con la célula tumoral. Se propone realizar más estudios donde se incluyan más biopsias de pacientes con cáncer gástrico en todas sus etapas clínicas para lograr la identificación de TAMs (CD68+) y evidenciar su comportamiento en las mismas.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Febrero 2017	Marzo 2017	Febrero-Mayo 2017	Febrero-Mayo 2017	Mayo 2017	Junio 2017
Recopilación bibliográfica						
Elaboración de anteproyecto						
Desarrollo de la investigación						
Captura de la información						
Análisis de datos						
Redacción del proyecto						
Publicación						

13. DIAGRAMA DE FLUJO.



CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



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

Nombre del estudio:	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN IDENTIFICACION DE LA SUBPOBLACION DE MACROFAGOS EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CANCER GÁSTRICO ESTADIO III Y IV
Patrocinador externo (si aplica):	BUAP
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla 2017 UMAE MAC y BUAP
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Es necesario comprender y clarificar el mecanismo de invasión y metástasis en el cáncer gástrico para mejorar el pronóstico de los pacientes mediante la comprensión del microambiente tumoral. El objetivo del estudio es identificar parte del microambiente tumoral a través de la visualización de subpoblación de macrófagos en muestras de tumores de pacientes con cáncer gástrico en etapas avanzadas
Procedimientos:	Toma de muestra de tumor gástrico
Posibles riesgos y molestias:	Las inherentes al procedimiento quirúrgico
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Participar en estudio clínico
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se modificaran tratamientos
Participación o retiro:	Libre
Privacidad y confidencialidad:	Privacidad de todos los datos recibidos
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<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:	Dr. Rogelio González López
Colaboradores:	Dra. María Alicia Díaz y Orea, Dra. Ivette Santillán Lomelí, Dr. Eduardo Gómez Conde
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 Congresos, 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

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN MANUEL AVILA CAMACHO
SERVICIO DE GASTROCIROÍA



HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Nombre del paciente		Edad	Género
Número de Afiliación		Teléfono	
Dirección			
Ant. Crónico-degenerativos			
Riesgo Quirúrgico	ASA	Goldman	
Diagnóstico preoperatorio			
Cirugía proyectada			
Diagnóstico postoperatorio			
Cirugía Realizada			
Fecha de cirugía			
Hallazgos			
E.T.O.			
Reporte histopatológico			
Folio de RHP			
Neoadyuvancia			
Clasificación de Lauren			
TNM		Etapa clínica	
CD68			
IFN-g			
IL-4			

14. REFERENCIAS:

1. Van Cutsem E. et al. Gastric Cancer. *Lancet* 2016; S0140-6736 (16) 30354-3
2. Sampieri CL, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. *World J Gastroenterol* 2014;20:4491-4502.
3. Piazuolo MB, Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Colomb Med.* 2013; 44:192-201
4. Marqués-Lespier JM, González Pons M, Cruz-Correa M. Gastric cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45:413-428.
5. Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4:156-169.
6. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 2013;42:261-284.
7. Pasechnikov V et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:13842-13862
8. Alonso Gómez M., Imágenes en Cáncer Gástrico temprano. *Rev Col Gastroenterol* 2013;28:256-261
9. Satolli MA, Buffoni L, Spadi R, Roato I, Gastric Cancer; the times they are a-changin' *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:303-316
10. Cornelia Lazar D, Taban S, Cornianu M et al. New advances in targeted gastric cancer treatment. *World J Gastroenterol* 2016;22:6776-6799
11. Ajani JA, et al. Gastric Cancer National Comprehensive Cancer Network, INC. Version 3. *NCCN* 2016:1-105.
12. Keunwook L et al. Immune Response and the Tumor Microenvironment: How they Communicate to Regulate Gastric Cancer. *Gut and Liver*, 2014;8:131-139.
13. Zhang H, Wang X et al. Infiltration of diametrically polarized macrophages predicts overall survival of patients with gastric cancer after surgical resection. *Gastric Cancer* 2015; 18:740-750
14. Komohora Y, et al. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2016; 180-185
15. Liu K, et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells are Associated with Prognosis of gastric Cancer. *Medicine* 2015; 94: 1-14.
16. Yamaguchi T et al. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2016 19: 1052-1065
17. Zhang J, Yan Y., Yang Y, et al. High Infiltration of Tumor –Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associates with the Phenomenon of EMT. *Medicine* 2016; 95:1-6

20. REGISTRO NACIONAL

Carta Dictamen

Página 1 de 1



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **17 CI 21 114 055** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **16/05/2017**

DR. ROGELIO GONZÁLEZ LÓPEZ

P R E S E N T E

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

IDENTIFICACIÓN DE LA SUBPOBLACIÓN DE MACRÓFAGOS EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO ESTADIO III Y IV.

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-2017-2101-25

ATENTAMENTE

DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL