



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
“CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO”

TITULO DE LA TESIS:

“Expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico.
Continuidad de proyecto.”

Tesis presentada para obtener el Diploma de Especialidad en Cirugía General

Presenta:
Mónica Patricia Hernández Molina

Director:
Álvaro José Montiel Jarquín

Asesores:
Rogelio González López
Claudia Teresita Gutiérrez Quiroz
López Bernal Carlos Alberto
Díaz y Orea María Alicia †



H. Puebla de Z. Noviembre de 2020



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 04 de junio de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES NKG2D Y CD16 EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. CONTINUIDAD DE PROYECTO.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-2105-039

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

ATENTAMENTE


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

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 04 de junio de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES NKG2D Y CD16 EN BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. CONTINUIDAD DE PROYECTO.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

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



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

PUEBLA, PUE., A 20 de Noviembre de 2020

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Alvaro José Montiel Jarquín, Dr. Rogelio González López,
Dra. Claudia Teresita Gutiérrez Quiroz

DE LA TESIS TITULADA:

"Expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes
con cáncer gástrico. Continuidad de proyecto."

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Mónica Patricia Hernández Molina.

DE LA ESPECIALIDAD: Cirugía General

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:** R-2020-2105-039

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Dr. Rogelio González López
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dra. Claudia T. Gutiérrez Quiroz
Jefe de Anatomía Patológica
Hospital de Especialidades de Puebla
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dr. Alvaro José Montiel Jarquín
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
IMSS UMAE Mat.99220177
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

RESUMEN

Título. Expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico. Continuidad de proyecto.

Autores: Hernández Molina Mónica Patricia, González López Rogelio, Montiel-Jarquín Álvaro José, Díaz y Orea María Alicia †, Gutiérrez Quiroz Claudia Teresita. Hospital de Especialidades IMSS, Centro Médico Nacional Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho.

Introducción. El cáncer gástrico (CG) es diagnosticado actualmente a nivel mundial con aproximadamente un millón de nuevos casos al año, de los cuales mueren 782 685 a causa de esta enfermedad. Las estadísticas de GLOBOCAN 2018 colocan al CG como la sexta neoplasia maligna más frecuente y la quinta causa de muerte por diagnóstico de cáncer. De estos pacientes, más del 50% serán diagnosticados con CG en una etapa avanzada. Desde el año 1909, se describieron aspectos relacionados con la función del sistema inmunológico en la protección contra el cáncer para el hospedero.

Un sistema inmune competente es capaz de defenderse al detectar células tumorales e incluso eliminarlas. Sin embargo, la progresión tumoral llega a punto de disfunción y falla del sistema inmunológico en su respuesta antitumoral. Las células asociadas a este mecanismo inmunológico son principalmente los linfocitos T y las células natural killer (NK).

El gen KLRK1 codifica al receptor NKG2D y el cuál se ubica en el complejo del gen NK (NKC) como una proteína transmembrana asociado al complejo humano de histocompatibilidad tipo I. Este receptor de la clase de proteína tipo C, lectina de la superfamilia CD94/NKG2D tiene una función de molécula coestimuladora en los linfocitos que infiltran los tumores mediante la combinación de sus ligandos MICA/b y ULDP para ejercer un efecto antitumoral inmunitario.

Por otro lado, el receptor CD16 es un marcador de superficie encontrándose como proteína transmembrana y que identifica a las células NK. Otro marcador muy específico de superficie en estas células es CD56.

El cáncer gástrico representa un importante problema de salud pública debido a su incidencia y mortalidad en el mundo.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico en biopsias tumorales de pacientes con cáncer gástrico del IMSS CMN Manuel Ávila Camacho en Puebla, en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2018.

Resultados. Se analizaron 30 expedientes de pacientes con cáncer gástrico siendo 17 (56.7%) mujeres y 13 (43.3%) hombres, con media de edad de 59.22 (SD \pm 16.949 años). Referente a las variables de tumor, la estirpe predominante fue para mal diferenciado con 16 (53.3%); 19 (63.3%) difuso, 18 de ellos (60%) con células en anillo de sello. En cuanto a la estadificación TNM de los tumores el 50% de los pacientes se encontraba en estadio clínico IV. Se obtuvieron tinciones de inmunohistoquímica con CD56 en 10 de los 30 pacientes estudiados estando presente en 2 de ellos.

Conclusión. Debido a la pandemia por COVID-19, no se realizó el estudio con los marcadores de inmunohistoquímica para CD16 y NKG2D. Se realizó inmunohistoquímica para CD56 el cual es un receptor específico para células NK. Sin embargo, al no poder detectar receptores en células tumorales como NKG2D, no se puede lograr una asociación entre inmunovigilancia y pronóstico con este estudio.

Palabras clave. Receptor NKG2D, Receptor CD16, Receptor CD56, cáncer gástrico.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	8
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	15
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3.- JUSTIFICACIÓN	18
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	19
Tipo de estudio.....	19
Pacientes	19
Instrumentos.....	19
Procedimientos.....	19
Análisis estadístico	20
5.-RESULTADOS	21
6.-DISCUSIÓN	25
7.-CONCLUSIÓN	27
8.-BIBLIOGRAFÍA.....	28
9.-ANEXOS.....	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Epidemiología

Cada año son diagnosticados alrededor del mundo aproximadamente 1,033,701 nuevos casos de cáncer gástrico (CG), de este total de pacientes mueren 782,685 a causa de esta enfermedad. (1)

Aunque la incidencia ha disminuido con el tiempo, el CG sigue siendo una de las neoplasias más comunes y mortales en el mundo. Las tasas de incidencia son más altas en Asia oriental y central y en América latina. (2)

En los últimos 50 años, la incidencia de esta neoplasia ha disminuido gracias a la reducción de la infección por *H. pylori* y en la mejor conservación de alimentos. (2)

El cálculo de la incidencia y mortalidad global en el 2012 realizado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) a través de GLOBOCAN colocan al CG como la quinta neoplasia maligna más frecuente y la tercera causa de muerte por este diagnóstico (1,3). Esta tendencia cambia para el último cálculo de GLOBOCAN realizado en 2018 reportando al CG como el sexto cáncer en frecuencia, el quinto en prevalencia y la quinta causa de muerte por neoplasias malignas. Se reportan a aproximadamente 1 033 701 nuevos casos y 782 685 muertes a causa de esta enfermedad. (Fig. 1 y 2) (4)

En el 2018 en México se reportó 7,546 nuevos casos de CG ocupando el sexto lugar de incidencia en cáncer con una tasa de incidencia de 8.2 por cada 100,000 habitantes. Además hubo 6,034 muertes ocupando así el sexto lugar en mortalidad con una tasa por cada 100,000 habitantes de 6.3. La proporción según el género hombre:mujer fue 1.24:1. (4).

Factores de riesgo

El CG no tiene una causa específica demostrada hasta el momento, aunque si se han identificado diversos factores de riesgo (FR) con alta probabilidad de desarrollar esta neoplasia.

En un estudio reciente que se realizó en 2017, se analizó 43 artículos de diferentes bases de datos identificando un total de 52 factores de riesgo para CG los cuales pudieron clasificarse en 9 grupos: dieta, estilo de vida, factores genéticos, historia familiar, condiciones médicas y tratamientos, infecciones, edad y sexo, exposición ocupacional, radiación ionizante. (5)

El 90% de los pacientes con CG tienen infección por *H. pylori*, aunque el CG solo se desarrolla en 1% de los pacientes infectados por esta bacteria. Es por esto que se considera al *H. Pylori* como uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de CG. (1,6)

El consumo de alimentos con sal se ha asociado al desarrollo de CG, sobretudo una ingesta de más de 6 gr de sal al día, lo cual puede actuar como estimulante de la mucosa gástrica que

puede llevar a gastritis atrófica. La ingesta insuficiente de frutas y verduras frescas es otro FR, junto con el consumo excesivo de carne roja, carne ahumada y carne procesada. (5)

Se considera como factor protector para desarrollar CG a una dieta alta en fibra, ya que actúa en los alimentos con alta concentración de nitritos disminuyendo sus niveles y por consiguiente modificando el pH del estómago. (1,6)

El tabaco es un FR fuertemente asociado a pacientes con CG por sus efectos devastadores e irreversibles en el tejido gástrico que aumenta el riesgo de malignidad. (5)

Se ha demostrado también que el consumo de más de 50 gr de alcohol por día tiene un riesgo 24% mayor de CG, esto debido a un mecanismo estimulante que implica una respuesta inflamatoria crónica por los metabolitos del etanol y las citosinas y, por lo tanto, el aumento en la ingesta de nitrosaminas. (5)

Usualmente se relaciona también un nivel socioeconómico bajo como FR, aunque en múltiples meta-análisis se ha demostrado que éste va de la mano con la dieta, sanidad y calidad de vida. (1,6)

En cuanto a la historia familiar, la prevalencia es mayor en personas cuyos parientes de primer grado tienen CG, con un riesgo de hasta 10 veces mayor. (4) También se ha logrado demostrar que las familias portadoras de H. Pylori tienen 2 veces más posibilidades de sufrir CG. (1,6)

En los factores genéticos asociados, se ha identificado una relación entre el cáncer gástrico y los diversos polimorfismos del gen de las citosinas, que son los agentes del sistema inmunitario. (5)

Condiciones médicas y tratamientos también están relacionados con la incidencia de CG, los cuales incluyen el tipo de sangre (A+ y A-), historia de gastrectomía o cirugías gástricas (al disminuir la cantidad de ácido gástrico y ser más sensible a infección por H pylori), historia familiar de atrofia gástrica o cáncer de esófago, antecedente de pólipos o úlceras gástricas, metaplasia intestinal y algunos factores reproductivos (asociándose a la menopausia y a menos de 30 años de fertilidad). (5)

La edad y el sexo se han asociado también como factores de riesgo siendo más común en personas mayores y en el sexo masculino. (5)

En algunos estudios se ha señalado la exposición ocupacional como riesgo, señalando la exposición a cemento y polvo mineral como cromo y estaño. (5)

La radiación ionizante es otro FR probable para CG mencionándose la radiación gamma principalmente. (5)

La obesidad no se ha asociado de manera clara con el CG en estudios realizados a largo plazo, a diferencia del adenocarcinoma de colon y esófago en donde sí tiene impacto importante como un FR. (1,6)

La gastritis atrófica asociado o no a H. Pylori y la metaplasia intestinal con su subtipo (completo, incompleto y mixto) son lesiones que pueden evolucionar a cáncer gástrico, por lo que se les denomina lesiones premalignas.

Histopatología

En el CG el 95% de los tumores son de tipo adenocarcinoma, el 5% restante corresponde a linfomas y sarcomas.

Aunque el cáncer gástrico proximal suele ser más agresivo y tiene un pronóstico desfavorable, la localización del CG es más frecuente en el antro. (7)

Existe diversas clasificaciones en el CG de acuerdo a sus características histopatológicas, como las propuestas por Grundmann, Caneiro, Goseki & Ming, Laurén y la OMS. Sin embargo, ninguna de estas clasificaciones ha demostrado tener una fuerte relación con el pronóstico y tratamiento para esta enfermedad. (1,8)

Estas clasificaciones patológicas se han propuesto para evaluar el comportamiento del tumor en el CG. La clasificación de Lauren es el sistema más útil y ampliamente aplicable el cual fue propuesto por Lauren desde 1965. En general, la clasificación de Lauren se divide en tipo intestinal y tipo difuso, los cuales suelen tener distinta epidemiología y pronóstico. Además, algunos pacientes presentan ambos tipos de componentes, intestinal y difuso, separándolos en un tipo mixto. (9) (Fig. 3)

El adenocarcinoma gástrico de tipo difuso se asocia en su mayoría a células en anillo de sello, mientras que el intestinal está asociado a la infección por H. Pylori. En el 2010, la WHO (World Health Organization Classification) además de incluir a los tumores de tipo adenocarcinoma como Laurén, al tipo intestinal y difuso los subdivide, y en tumores de tipo indeterminado incluye al resto de los carcinomas (1,8). Hoy en día a nivel internacional estas dos clasificaciones, de la WHO y Lauren, son las más utilizadas (Tabla 1).

Diversos estudios han demostrado que el CG tipo intestinal tiene mejores características clinicopatológicas en comparación con el tipo difuso. Por lo tanto, el pronóstico de los pacientes es mejor en el tipo intestinal que en el difuso, especialmente en estadios tempranos. El CG tipo difuso presenta una mayor tasa de recurrencia que el tipo intestinal. El tipo mixto tiene una supervivencia similar al tipo difuso. (9)

Generalmente, el predominio del tipo intestinal al difuso en alguna población determinada, como en China, es un indicador de la influencia ambiental en el desarrollo de CG al relacionarse con la gastritis crónica, que lleva a atrofia de la mucosa, metaplasia intestinal o displasia siendo lesiones premalignas. (9)

En 1926, Borrmann propone otra clasificación anatómica del adenocarcinoma gástrico basado en el aspecto macroscópico del tumor. El tipo I, es un tumor polipoide, nodular, sin ulceración y generalmente con una base ancha; en el tipo II, el tumor es una lesión ulcerativa

pero con bordes elevados; el tipo III, un tumor ulcerado, infiltrante y penetrante; y el tipo IV, corresponde a un engrosamiento difuso de la pared gástrica, sin una masa o ulceración y al que se le ha denominado también como linitis plástica. (Fig. 4) (1,10)

Manifestaciones clínicas

En el CG las manifestaciones clínicas son en un inicio muy inespecíficas por lo que en la mayoría de los paciente el diagnóstico se hace en etapas avanzadas cuando los síntomas ya son muy evidentes, como pérdida importante de peso, anorexia, síndrome anémico, fatiga, malestar epigástrico continuo, disfagia, sangrado de tubo digestivo, vómito, masa palpable, abdomen agudo por perforación, (11) o presentando datos clínicos de actividad metastásica como al ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) o a ovario (Tumor de Krukenberg).

Diagnóstico

La sociedad japonesa de gastroenterología y endoscopia implementa en 1971 el término de “cáncer gástrico temprano”, el cual hace referencia al tumor limitado a la mucosa o submucosa del estómago, independientemente del estado de los ganglios linfáticos. (1,12)

La clasificación macroscópica original para CG temprano todavía se utiliza como base de la evaluación endoscópica con algunas modificaciones menores. Por ejemplo, en la clasificación macroscópica japonesa actual, los cánceres gástricos de tipo superficial (tipo 0) se subclasifican en tipo 0-I (lesiones polipoides que sobresalen más de 3 mm), tipo 0-IIa (ligeramente elevado lesiones que sobresalen menos de 3 mm), tipo 0-IIb (lesiones planas), tipo 0-IIc (lesiones ligeramente deprimidas) y tipo 0-III (lesiones excavadas con depresión profunda). (1,13)

Hoy en día no existe un método diagnóstico que se considere como estándar de oro, por lo que se utilizan diversos métodos que ya en conjunto se puede complementar para un diagnóstico y estadificación adecuada en esta patología.

La esofagogastroduodenoscopia es muy útil en etapas tempranas del CG y tiene importancia en la detección y diagnóstico más que para su estadificación. Su exactitud diagnóstica es del 80% aproximadamente. (14)

La endoscopia magnificada con imágenes de banda estrecha permite una visualización de la arquitectura vascular de manera clara, además de que permite observar la estructura superficial de la mucosa del tracto gastrointestinal. Este método tiene una exactitud diagnóstica del 91.7%. (14)

El ultrasonido endoscópico en el CG no está del todo estudiado a diferencia de otros tumores como en el páncreas. Sin embargo, en algunos estudios seriados se ha demostrado una exactitud diagnóstica de hasta el 90%. (14)

La resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computarizada (TAC) son los estudios más utilizados por su accesibilidad. La RM tiene una exactitud del 83% para determinar el tamaño del tumor, y 53% para la evaluación de los ganglios linfáticos. Por otro lado, la TAC presenta un 76.5% de exactitud para el tamaño tumoral. (14)

Aunque limitada en la evaluación del tumor primario como tal, la información metabólica de los tumores primarios con PET / CT puede ayudar en la planificación quirúrgica y del tratamiento. Puede detectar enfermedad ganglionar con buena especificidad y valor predictivo positivo, lo que permite una terapia adecuada individualizada. Además, proporciona información valiosa sobre metástasis a distancia, con un 99% de exactitud, lo cual puede ser decisivo en las decisiones terapéuticas. Es muy útil también en la detección de enfermedad recurrente en el seguimiento de los pacientes. (15)

Por otro lado, la laparoscopia diagnóstica permite realizar un lavado peritoneal que nos permitiría evaluar la actividad tumoral a nivel peritoneal. También mediante esta visualización directa, nos permite determinar tumores localmente avanzados en pacientes con sospecha de ello y que no es posible demostrar por otros estudios de imagen. (14)

Estadificación

La estadificación del cáncer proporciona un lenguaje científico-médico que resume la extensión de un cáncer para predecir el pronóstico, guiar las decisiones y evaluar los resultados de los tratamientos actuales y emergentes. El sistema de clasificación de tumor-ganglios-metástasis (TNM), ideado por el cirujano francés Pierre Denoix en la década de 1940, adoptado poco después por la UICC y modificado por el AJCC hasta 1987, es ahora el estándar internacional para la estadificación de tumores sólidos. (16) La octava edición del manual de la AJCC para el cáncer gástrico es el usado actualmente. (Fig. 5 y 6)

En esta 8° edición hay algunas modificaciones notables, incluyendo la división de N3 en N3a (7-15 ganglios linfáticos positivos) y N3b (>15 ganglios positivos). Por lo tanto, es importante tener en cuenta en la estadificación del cáncer gástrico la cantidad de nódulos linfáticos resecaados durante la gastrectomía. En particular, se consideran 15 ganglios como el número mínimo que se deben remover para considerar una cirugía de buena calidad, aunque se necesitan más de 15 para poder diferenciar entre las etapas N3a y N3b. (17)

Tratamiento quirúrgico

El pilar en el tratamiento del CG es la cirugía radical, de acuerdo a la localización, extensión y afección ganglionar del tumor. Por lo tanto, existen distintos tipos de gastrectomía: gastrectomía total, subtotal, proximal y con preservación de píloro. Para este tratamiento es muy importante el conocimiento de la anatomía de los relevos ganglionares para ofrecer el mejor tratamiento. (Fig. 7)

La resección quirúrgica (R0) sigue siendo la única modalidad curativa para el cáncer gástrico localizado. Sin embargo, la supervivencia es pobre (20–50% a los 5 años) con cirugía sola, lo que requiere para mejorar los resultados el uso de quimioterapia perioperatoria o quimiorradioterapia posoperatoria (adyuvante). (1,18)

La clasificación de la resección linfática se establece en el 2010 como D0, D1, D1+, D2, y éstas se encuentran en relación con el tipo de gastrectomía (Tabla 2). (1,19)

Los cirujanos en Japón llevan a cabo una linfadenectomía extendida como práctica habitual, mientras que en los Estados Unidos, el 54% de los pacientes con gastrectomía primaria se someten a menos de una linfadenectomía D1 [10]. Una linfadenectomía D1 se define mediante la extirpación de los ganglios linfáticos perigástricos, y D2 mediante la disección extendida de los ganglios a lo largo de las arterias gástricas, celíacas, hepáticas y esplénicas izquierdas, así como las del hilio esplénico. (1,18)

En los tumores gástricos se deben de respetar los márgenes quirúrgicos de acuerdo al tipo de adenocarcinoma que se presente. En el tipo intestinal el margen quirúrgico debe ser de 5 cm como mínimo, mientras que en el tipo difuso el margen debe ser de al menos 10 cm. Se ha implementado también la búsqueda de un ganglio centinela en pacientes con CG en etapas clínicas tempranas, para valorar la disección ganglionar en caso de resultar positivo. (1,19)

Tratamiento sistémico

La quimioterapia se ha utilizado en tumores irresecables y recurrencias y se ha demostrado utilidad en la regresión de estos tumores, sin embargo no presenta una curación completa. Este tratamiento puede elevar la sobrevida de 6 a 13 meses, incluso existen algunos casos que pueden vivir por más de 5 años con quimioterapia como único tratamiento. (20)

La terapia sistémica está indicada en tumores T4b irresecables, recurrentes, después de una cirugía R2 no curativa, ECOG-PS de 0-2, enfermedad ganglionar extensa, y enfermedad metastásica. (20)

El ensayo MAGIC proporcionó evidencia de que la quimioterapia perioperatoria (tres ciclos preoperatorios y tres postoperatorios para adenocarcinoma gástrico resecable podría mejorar las tasas de curación a 5 años. Sin embargo, aún no se ha presentado un análisis de seguimiento de los resultados de MAGIC. Los resultados en general fueron subóptimos. (1,21)

El ensayo FNCLCC/FFCD mostró que la cirugía más cisplatino y fluorouracilo preoperatorios mejoraron la sobrevida en comparación con la cirugía sola (a 5 años 24% versus 38%). (1,21)

La quimioterapia adyuvante postoperatoria es la estrategia más común en el este de Asia. Diversos ensayos en dicha región han demostrado mejora la supervivencia general a y la supervivencia libre de recaída en pacientes a cirugía óptima. (1,21)

La eficacia de la quimiorradiación postoperatoria ha demostrado beneficio en la sobrevida sobretodo en cirugía subóptima. Sin embargo, se ha demostrado que la quimiorradiación postoperatoria no es útil si se realiza una cirugía óptima o casi óptima. (1,21)

El pronóstico del cáncer gástrico avanzado o metastásico es malo, con una tasa de supervivencia a 5 años de solo 4%. La terapia estándar para pacientes con enfermedad avanzada es la quimioterapia. Sin embargo, con la llegada de agentes biológicos específicos, es posible seleccionar el tratamiento en función de las características moleculares de la enfermedad. El tratamiento del cáncer gástrico en este contexto no ha cambiado mucho en las últimas décadas, es principalmente paliativo y solo se han aprobado dos nuevos agentes: trastuzumab y ramucirumab. (1,18)

El régimen de primera línea más popular contiene un compuesto de platino más una fluoropirimidina (5-FU, capecitabina y S-1). Otros agentes activos incluyen taxanos, antraciclinas, irinotecán y agentes biológicos como trastuzumab para cánceres gástricos que sobreexpresan HER2. (1,18)

En tumores Her2 positivo, se recomienda como primera línea de tratamiento un régimen con S-1 más trastuzumab. En cambio, si los tumores son Her2 negativo, a S-1 se le añade cisplatino, o como segunda alternativa se utiliza capecitabina más cisplatino o S-1 más docetaxel. (20)

Si el tratamiento falla, existe una segunda línea de tratamiento a base de paclitaxel, irinotecan o docetaxel como monoterapia. El ramucirumab es el único fármaco dirigido molecularmente con un beneficio de supervivencia confirmado pero marginal (como agente único). El estudio RAINBOW demostró que la supervivencia con ramucirumab más paclitaxel fue significativamente más larga que en el grupo placebo, por lo tanto, este régimen es la opción preferida para la terapia de segunda línea. (20)

A los pacientes con estadios clínicos II y III, y a quienes se les realizó una cirugía D2, se les debe ofrecer quimioterapia posoperatoria, mientras su estado general lo permita. (20)

Pronóstico

Los pacientes con CG tienen por lo general un pronóstico malo. Se reporta una supervivencia global del 5 al 15% a los 5 años del diagnóstico. Se ha reportado recurrencia temprana (en los dos primeros años) hasta en 70% de los pacientes que son sometidos a una cirugía de carácter curativo. (1,22)

Existen diversas vías por las cuales el CG puede diseminarse y presentar recurrencia: vía hematológica (43.4%), peritoneal (45.7%) y locorregional (52.7%). (1,22)

Generalmente las metástasis hepáticas se presentan en los pacientes que tienen recurrencia temprana mayormente que en los que presentan recurrencia tardía.

Los factores para una recurrencia temprana son la edad, la invasión linfática y vascular, y la invasión a la submucosa. También se ha asociado a recurrencia temprana al tipo histológico según la clasificación de Lauren, y los tumores que son avanzados en un inicio y que recibieron quimioterapia intraoperatoria y posoperatoria. (1,22)

La inmunovigilancia en el cáncer gástrico

La inmunovigilancia se refiere a la capacidad del sistema inmunológico de reconocer y destruir células cancerígenas. Los linfocitos T y las células Natural Killer (NK) son las principales células implicadas en este mecanismo fisiológico. (23)

El concepto de que el sistema inmune regula el desarrollo de los tumores, ha revolucionado los conocimientos actuales de la oncoinmunología, y las teorías clásicas de la Inmunovigilancia y la Edición Inmunológica se han perfeccionado, explicando como el sistema inmune puede facilitar la progresión del tumor esculpiendo un inmunofenotipo supresor. (1,24)

En la actualidad se sabe que el sistema inmune tiene una dualidad de funciones en el cáncer: puede suprimir su crecimiento (por inhibición o lisis de las células tumorales) o puede promover su progresión. En este último caso, el sistema inmune puede facilitar la selección de células del tumor capaces de sobrevivir a su acción efectora o puede establecer en el tumor un microambiente inflamatorio crónico supresor que facilite la inmunoevasión y la progresión. (1,24)

Para el buen funcionamiento de la inmunovigilancia, se han identificado algunos receptores y ligandos tanto en las células tumorales como en las células encargadas de este mecanismo. El receptor NKG2D pertenece a la familia de receptores transmembrana tipo lecitinas y su activación produce una respuesta lítica hacia las células malignas. Este receptor es capaz de reconocer ligandos unidos a moléculas de clase I humanas tipo MIC-A y MIC-B, así como a moléculas relacionadas con la proteína viral UL-16 denominadas ULBPs, y estas moléculas se expresan en su membrana en condiciones de estrés celular produciendo la lisis del tumor. (23)

Durante situaciones de estrés o en transformación tumoral, las células NK son capaces de reconocer moléculas inducidas. El que la expresión del receptor NKG2D se encuentre disminuido en células cancerígenas podría explicar la evasión a la inmunovigilancia, el incremento de la carga tumoral y el desarrollo de metástasis. En los últimos años, con el objetivo de desarrollar inmunoterapia para el cáncer, el receptor NKG2D en células cancerígenas se ha vuelto objeto de estudio de manera importante. (23)

Por otro lado, el receptor CD16 es una proteína transmembrana que tiene la capacidad de inhibir o activar a la célula NK. Este receptor tiene gran relevancia debido a que se expresa en presencia de NKG2D y junto con él traduce una inmunocompetencia adecuada. (1,25)

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Se ha asociado a buen pronóstico en el CG la expresión aumentada del receptor NKG2D y CD16 en las células NK en conjunto con el receptor NKG2D en la célula tumoral, lo cual se traduce como una adecuada inmunocompetencia. Por el contrario, si existe poca expresión de NKG2D y CD16 en las células NK al igual que disminución del receptor NKG2D en la célula con cáncer gástrico, se asocia a mal pronóstico por mala inmunocompetencia lo cual

puede evidenciarse como aumento de la carga tumoral, diseminación local y metástasis. (1,26)

En el 2012, Saito H et al., realizó un estudio controlado con 50 pacientes, la mitad sanos y la otra mitad con cáncer gástrico, y demostró mediante inmunohistoquímica que los pacientes que tenían una buena expresión de NK y del receptor NKG2D presentaron una buena respuesta al tratamiento, contrario a los que tuvieron una pobre expresión de ambos y que se asoció a mayor severidad. (1,26)

En el 2014, Mimura K et al., en un estudio con 102 pacientes con cáncer gástrico, más de la mitad de ellos el tumor expresó adecuadamente el receptor NKG2D y se asoció a una adecuada inmunocompetencia por la expresión de las células NK presentando una menor diseminación tumoral y por lo tanto mejor pronóstico. (1,27)

El **objetivo general** de este trabajo de investigación fue evaluar la expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico (continuidad de Proyecto de tesis del Dr. Carlos Alberto López Bernal), sin embargo por problemas técnicos no fue posible llevarlo a cabo, por lo que se determinó la expresión del receptor CD56 en células Natural killer el cuál presenta características similares a CD16.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La morbimortalidad del cáncer gástrico es elevada y se traduce a una pobre sobrevida de los pacientes que sufren CG.

Se han identificado factores como el tamaño del tumor, invasión linfovascular, tipo de tumor, profundidad del tumor, la pobre respuesta a la quimioterapia que de estar presentes son pronósticos de sobrevida.

La recurrencia temprana del CG ocurre en más del 70% de los pacientes operados con fin curativo.

Por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la expresión del receptor CD16 y NKG2D en muestras tumorales de pacientes con cáncer gástrico y existe asociación con el pronóstico?

Debido a las dificultades técnicas que se presentaron tras la pandemia, esta misma pregunta se adaptó a la siguiente: ¿cuál es la expresión del receptor CD56 en muestras tumorales de pacientes con cáncer gástrico?

3.- JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico es un problema importante de salud pública ya que ocupa el quinto lugar en mortalidad a nivel mundial. Al día de hoy no hay un marcador que nos indique la progresión de la enfermedad.

La inmunovigilancia contra tumores se encuentra en el organismo, y la célula NK es uno de los principales componentes, siendo sus receptores NKG2D y el CD16 sus marcadores de activación. En diversos estudios se ha podido demostrar que estos receptores pueden considerarse como factores pronósticos inmunológicos, por lo que en un futuro podrían ser motivo de terapia blanco para el CG y así mejorar la sobrevida en esta enfermedad.

Actualmente no existe un estudio de inmunohistoquímica relevante que pueda evaluarse el comportamiento del receptor NKG2D y CD16 en pacientes con CG.

En este proyecto se tenía como objetivo evaluar la expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico por inmunohistoquímica para detectar el valor pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, por condiciones de contingencia por COVID-19 y pérdida de acceso a reactivos mencionados, se realizó inmunohistoquímica para detectar CD56 que cuenta con características similares a CD16.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un análisis transversal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico.

Pacientes

Este estudio se realizó en el departamento de cirugía general del Hospital de Especialidades UMAE “Manuel Ávila Camacho” del IMSS Puebla, y en el departamento de inmunología del mismo. En el periodo de enero 2018 a diciembre 2018.

Se incluyeron biopsias de pacientes con cáncer gástrico tipo adenocarcinoma, ambos sexos, con expediente clínico completo, que no habían recibido neoadyuvancia, sin distensión del estadio clínico y con muestras conservadas. Se excluyeron biopsias de pacientes con expediente incompleto, enfermedades autoinmunes y con antecedentes previos de cáncer gástrico. Se eliminaron las biopsias de pacientes sin expediente clínico y muestras dañadas.

Instrumentos

Los datos obtenidos se recabaron directamente del expediente clínico de los pacientes utilizando una hoja de recolección de datos clínicos de acuerdo a la información obtenida de dichos expedientes.

Procedimientos

Originalmente se realizaría un estudio de inmunohistoquímica mediante inmunofluorescencia para evaluar la expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico de la UMAE del IMSS “Manual Ávila Camacho” de Puebla, con una búsqueda de las biopsias mediante el registro del reporte histopatológico y con ello los bloques de parafina en el departamento de anatomía patológica. Sin embargo, por cuestiones de contingencia por COVID-19 se perdió el acceso a dichos reactivos por lo que se evaluó la expresión del receptor de CD56 en células NK en biopsias de pacientes con cáncer gástrico de misma UMAE.

Se realizó muestreo estratificado y aleatorizado y se revisaron expedientes y biopsias de 30 pacientes con cáncer gástrico de tipo adenocarcinoma. Sin embargo solo se realizó el estudio de inmunohistoquímica en 10 de estos pacientes.

Los objetivos específicos fueron conocer la expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico. Pero por cuestiones de contingencia ya mencionada, se evaluó la expresión del receptor de CD56 en células NK, se analizó también las características del tumor, y las características sociodemográficas de los pacientes con cáncer gástrico incluidos en el estudio.

Para demostrar los objetivos, se utilizaron las siguientes variables: variables de la población, género y edad, variables del estudio, grado de diferenciación del tumor, histología del tumor, presencia de células en anillo de sello, categoría T, categoría N, categoría M, expresión de CD56, y estadio clínico.

Se evaluó la expresión del receptor CD56 en los pacientes con cáncer gástrico en secciones 4µm obtenidas de los bloques de parafina de cada paciente, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Las preparaciones se evaluaron en un microscopio de epifluorescencia.

Los recursos humanos empleados fueron el personal técnico y médico que labora en el Hospital de Especialidades de Puebla del CMN “Manuel Ávila Camacho”. Los recursos físicos que se ocuparon fueron los estudios de gabinete y laboratorio ya realizados dentro del hospital, sin gestionar recursos extras al instituto. Uso de computadora personal para almacenar información. Uso del expediente clínico y material bibliográfico recopilado, así como hojas de recolección de datos. No se requirió de recursos financieros.

Análisis estadístico

En la evaluación de los resultados se empleó estadística descriptiva, se realizaron cuadros y gráficas de los resultados. Se usó el programa SPSS v25 de IBM®.

En cuanto a las consideraciones éticas, se consideró estudio de riesgo bajo, no se pone en ningún momento en riesgo el bienestar de los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud de la unidad médica participante. Este trabajo de investigación está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

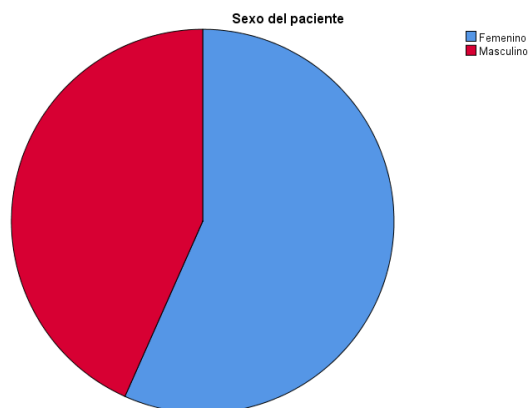
Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

5.-RESULTADOS

Se analizaron 30 expedientes clínicos de pacientes con cáncer gástrico, de la población elegible fueron 17 (56.7%) mujeres y 13 (43.3%) hombres, la media de la edad fue de 59.22 (SD \pm 16.949 años).



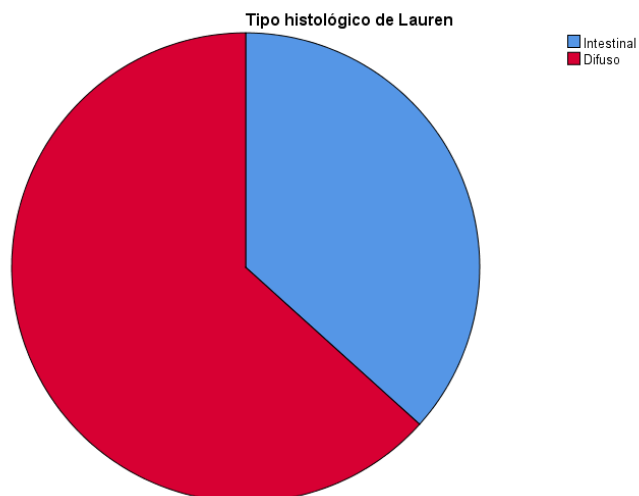
Referente a las variables de tumor, la estirpe fue 3 pacientes (10%) para bien diferenciado, 11 moderadamente diferenciado (36.7%), y 16 (53.3%) para mal diferenciado.

Estirpe del tumor

	<i>n</i>	%
Bien diferenciado	3	10.0
Moderadamente diferenciado	11	36.7
Poco diferenciado	16	53.3
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje

Respecto a la clasificación histológica de Lauren fueron 11 (36.7%) tumores de tipo intestinal y 19 (63.3%) de tipo difuso, los tumores que tenían la presencia de células en anillo de sello fueron 18 (60%).



Presencia de células en anillo de sello

	<i>n</i>	%
Ausente	12	40.0
Presente	18	60.0
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje

En cuanto a la estadificación TNM de los tumores 15 (50%) fueron T4a, para N 13 (43.4%) fueron N2, y en cuanto a M el 50% presentó metástasis, siendo 8 de éstas (26.7%) carcinomatosis. El 50% de los pacientes se encontraba en estadio clínico 4. Los detalles del resto de resultados de los pacientes se muestran en las siguientes tablas:

T del tumor

	<i>n</i>	%
T3	6	20.0
T4a	15	50.0
T4b	9	30.0
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje

N del tumor

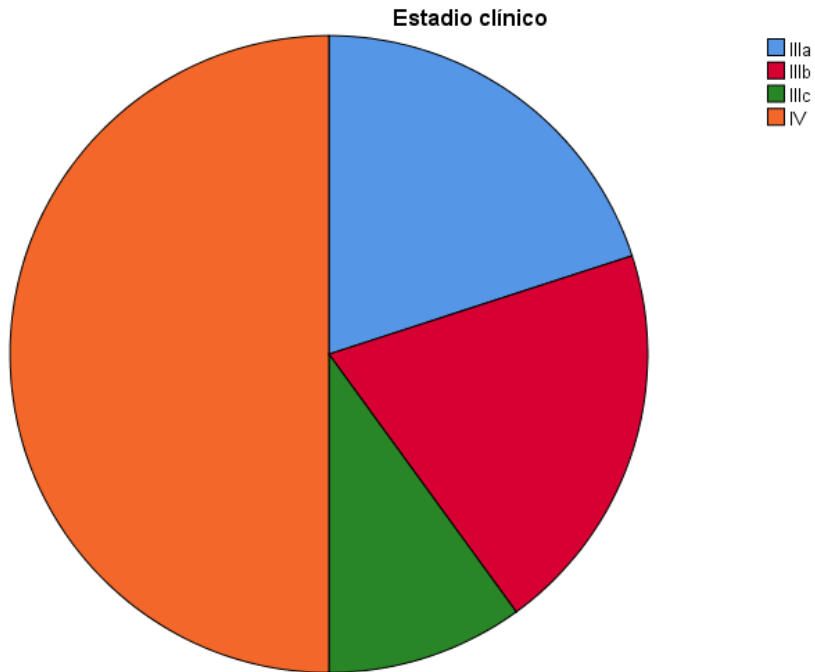
	<i>n</i>	%
N0	2	6.7
N1	8	26.7
N2	13	43.3
N3a	2	6.7
N3b	3	10.0
N3	2	6.7
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje

M (metástasis) presente

	<i>n</i>	%
Ausente	15	50.0
Presente	15	50.0
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje



Estadio clínico

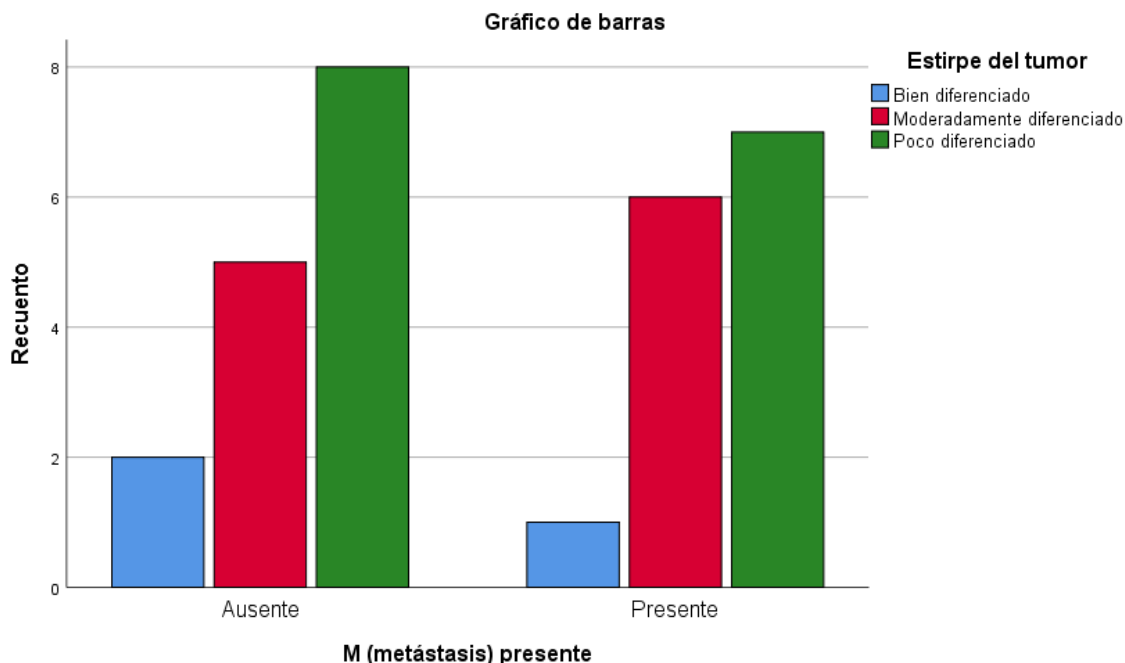
	<i>n</i>	%
IIIa	6	20.0
IIIb	6	20.0
IIIc	3	10.0
IV	15	50.0
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje

Tipo de metástasis

	<i>n</i>	%
Sin metástasis	15	50.0
Ósea	1	3.3
Carcinomatosis	8	26.7
Hepática	6	20.0
Total	30	100.0

n=frecuencia, %=porcentaje



A todos los pacientes se les realizó un perfil bioquímico con marcadores de tumor. Respecto al ACE la media fue de 53.99 (con un mínimo de 0.58 y máximo de 876.95 ng/dL). Para AFP la media fue de 83.86 (con un mínimo de 0.57 y máximo de 2031.84 ng/ml). En cuanto a CA-19.9 la media fue de 775.81 (con un mínimo de 0.80 y máximo 7237.50 U/ml). Y para CA-125 la media fue de 68.277 (mínimo 0.90 y máximo 634.90 ng/ml).

Marcadores Tumorales

	Mínimo	Máximo	Media
ACE ng/dL	.58	876.95	53.9940
AFP ng/mL	.57	2031.84	83.8640
Ca 19.9 U/mL	.80	7237.50	775.8133
Ca 125 ng/mL	.90	634.90	68.2777

ACE= antígeno carcinoembrionario, AFP= alfa feto proteína

Por las características del tipo del estudio en tablas cruzadas ninguna representó significancia estadística.

Dadas las condiciones de contingencia no fue posible realizar los estudios de inmunohistoquímica previstos. Sin embargo, se obtuvieron tinciones de inmunohistoquímica con CD56 (marcadores de superficie de NK similar al CD16) en 10 de los 30 pacientes estudiados estando presente en 2 de ellos.

6.-DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es una patología altamente letal, con una tasa de supervivencia a cinco años de 23% en cualquier etapa clínica y de 5% en caso de enfermedad diseminada.

Reza et al describe en una revisión sistemática del 2018 que la edad y el sexo son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico siendo más común en personas mayores y en el sexo masculino. En este estudio se confirma mayor incidencia de esta patología en personas de edad mayor aunque se mostró una ligera tendencia hacia el sexo femenino.

En esta serie todos los pacientes incluidos fueron de tipo adenocarcinoma con predominio de tumores mal diferenciados.

En diversas literaturas como en la descrita por Medrano et al en 2016, se asocia la edad menor de 40 años con el incremento en la frecuencia de tumores poco diferenciados (55.5%) o con histología de células en anillo de sello (25.9%). Sin embargo, en este estudio no se encontró asociación estadística presentándose células en anillo de sello y estirpe poco diferenciada sin predominio alguno de edad. Además se ha descrito también una asociación entre cáncer gástrico difuso con la presencia de células en anillo de sello lo cual se corrobora con este estudio al presentarse estas células en anillo en 17 de los 19 pacientes con histología difusa y solo en 1 de los 11 pacientes con histología intestinal.

Literatura publicada describe también que el cáncer gástrico tipo difuso presenta una mayor tasa de recurrencia que el tipo intestinal, concordando con nuestra serie de pacientes en el que ha predominado este tipo histopatológico.

Con los resultados obtenidos se considera que los marcadores tumorales no son de utilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico. A todos los pacientes incluidos se les realizaron estudios con marcadores tumorales no existiendo relación entre los niveles registrados con su actividad tumoral.

En México no existen programas para el diagnóstico oportuno de esta patología, lo que hace que tengamos una incidencia elevada de cáncer gástrico avanzado y el cual se puede observar en nuestro estudio presentando 50% de los pacientes metástasis al momento del diagnóstico.

La célula NK es uno de los principales componentes de la inmunovigilancia, siendo sus receptores NKG2D y el CD16 sus marcadores de activación. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que tienen una buena expresión de NK y del receptor NKG2D presentan una buena respuesta al tratamiento, presentando una menor diseminación tumoral y por lo tanto mejor pronóstico. Por el contrario, pacientes que tienen una pobre expresión de ambos se han asociado a mayor severidad de la enfermedad.

Sin embargo, dadas las condiciones epidemiológicas de contingencia por COVID-19, no fue posible realizar las tinciones para los receptores CD16 y NKG2D con los que se buscaba asociar una expresión elevada del receptor NKG2D en células tumorales de cáncer gástrico y de NKG2D y CD16 en células NK con un mejor pronóstico para estos pacientes en cuanto a la respuesta al tratamiento.

Con los recursos con los que logramos contar, se realizó tinciones para detección de CD56 en células NK de 10 pacientes de los 30 estudiados encontrándose presente en 2 de ellos. Sin embargo, aunque CD56 es un receptor con gran especificidad en NK al igual que CD16, el no contar con las tinciones para la detección de NKG2D hizo imposible conocer si los pacientes que presentaron CD56 se asociaban también a la detección elevada de NKG2D y asociarlos así con el pronóstico.

7.-CONCLUSIÓN

Debido a la pandemia por COVID-19, no se realizó el estudio con los marcadores de inmunohistoquímica para CD16 y NKG2D, por lo que no se puede concluir ninguno de los objetivos planteados en el estudio original.

Se realizó inmunohistoquímica para CD56 el cual es un receptor muy específico para células Natural Killer, muy similar a CD16. Sin embargo, al no poder detectar receptores en células tumorales como NKG2D, no se puede lograr una asociación entre inmunovigilancia y pronóstico con este estudio.

Consideramos que es importante continuar con este trabajo ampliando la muestra de pacientes y consiguiendo los reactivos necesarios para el mismo, con el fin de analizar la expresión de los receptores NKG2D y CD16 en pacientes con cáncer gástrico y compararlos con la sobrevida.

Conocer la respuesta del sistema inmunológico ante este tipo de cáncer permitirá desarrollar en un futuro terapias inmunológicas que lo fortalezcan e induzcan mayor citotoxicidad hacia las células tumorales traduciéndose en un mejor pronóstico y sobrevida ante esta enfermedad.

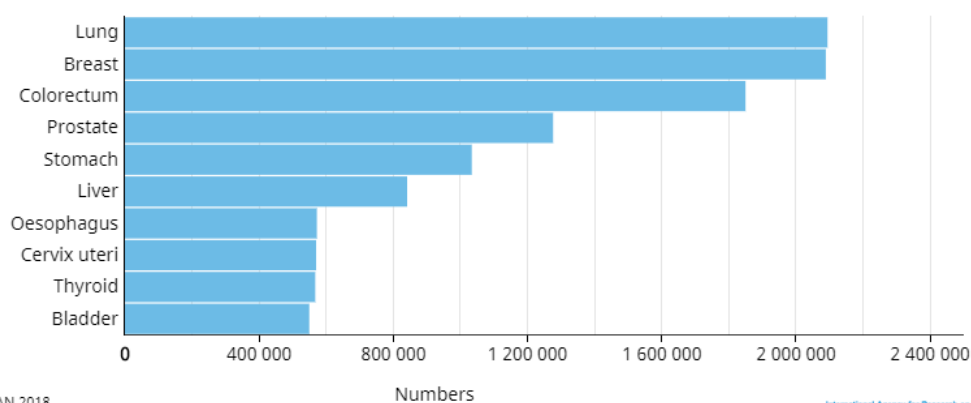
8.-BIBLIOGRAFÍA

1. López J. Evaluación de la expresión del receptor NKG2D y CD16 en biopsias de pacientes con cáncer gástrico. Tesis de Especialidad en Cirugía General. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, IMSS; 2019.
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev.* 2019; 14 (1): 26–38
3. Leong T, Ming K. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J.* 2014;55:621-628.
4. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Francia. [consultado Enero 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
5. Reza A, Bagheri K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19 (3): 591-603
6. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver.* 2015;9:5-17.
7. Kim K, Cho Y, Sohn J, Kim D, Do I, Lee H, et al. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer according to specific intragastric location. *BMC Gastroenterology.* 2019; 19:24
8. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, et al. Pathohistological classification system in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5679-5684.
9. Chen Y, Fang W, Wang R, Liu C, Yang M, Lo S, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2016; 22:197–202
10. Pan M, Huang P, Li S, et al. Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep.* 2013;3:3338.
11. Canseco L, Zamudio F, Sánchez R, Trujillo M, Domínguez S, López C. Gastric cancer epidemiology in tertiary healthcare in Chiapas. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019; 84(3):310-316.
12. Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, et al. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer.* 2013;16:549-554.
13. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer.* 2017; 20 (1): 20–27
14. Yoon H, Lee DH. New approaches to gastric cancer staging: Beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12783-13790.
15. Marcus C, Subramaniam R. PET/Computed Tomography and Precision Medicine: Gastric Cancer. *PET Clin.* 2017; 12(4):437-447.
16. In H, Solsky I, Palis B, Langdon M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(12):3683-3691
17. Tsoukalas N, Tsapakidis K, Kamposioras K. AJCC-8 TNM Staging System for Gastric Cancer. Is There a Scope for Improvement?. *Journal of Investigative Surgery.* 2019; 1-2.

18. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Medicine*. 2018; 7(1):123–133
19. Mihmanli M, Lhan E, Idiz UO, et al. Recent developments and innovations in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:4307-4320.
20. Kodera Y, Sano T. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4). *Gastric Cáncer*. 2017;20:1-19.
21. Harada K, Lopez A, Shanbhag N, Badgwell B, Baba H, Ajani J. Recet advances in the management of gastric adenocarcinoma patients. *F1000 Faculty Rev*. 2018; 7:1365.
22. Kang WM, Meng QB, Yu JC, et al. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:5934-5940.
23. Mendoza R. El receptor NKD2D en la frontera de la inmunovigilancia y la carcinogénesis. *NOVA Tellus*. 2014;12:37-43.
24. Arango M, Rodriguez C. Role of the immune system in the microenvironment of malignant tumors of breast. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter*. 2016; 32(2):190-202
25. Tsekerman P, Ginossar NS, Yamin R, et al. Expansion of CD16 positive and negative human NK cells in response to tumor stimulation. *Eur J Immunol*. 2014;44:1517-1525.
26. Saito H, Osaki T, Ikeguchi M. Decreased NKG2D expression on NK cells correlates with impaired NK cell function in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15:27-33.
27. Mimura K, Kamira T, Shiraishi K, Kua LF, Shabbir A, So J et al. Therapeutic potential of highly cytotoxic natural killer cells for gastric cancer. *Int J Cancer* 2014;135:1390-1398.

9.-ANEXOS

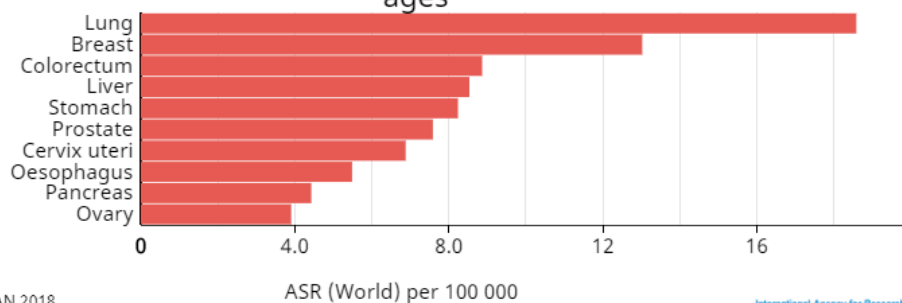
Estimated number of incident cases worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2020

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2020

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Fig. 1 y 2 Las gráficas muestra la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en comparación con otros tipos de cáncer a nivel mundial.

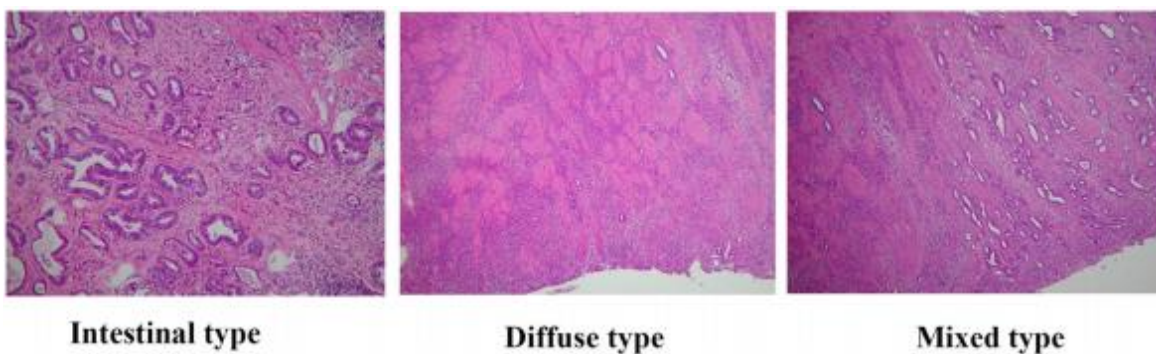


Fig. 3 Las imágenes muestran los diferentes tipos histológicos de cáncer gástrico según la clasificación de Lauren.

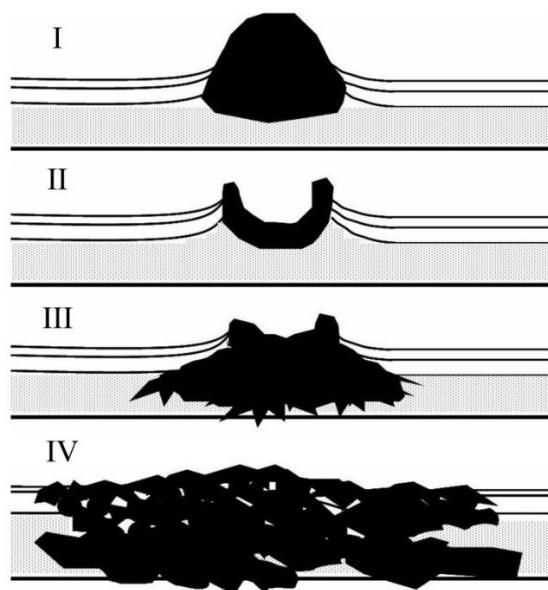


Fig. 4 Esquema de la clasificación de Borrmann. En Double contrastat-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep* 2013;3:3338.

T Category	T Criteria	N Category	N Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed	NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastasis
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia	N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa	N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae	N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
T1b	Tumor invades the submucosa	N3a	Metastasis in seven to 15 regional lymph nodes
T2	Tumor invades the muscularis propria*	N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures**,***	Definition of Distant Metastasis (M)	
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures**,***	M Category	M Criteria
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)	M0	No distant metastasis
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs	M1	Distant metastasis
*A tumor may penetrate the muscularis propria with extension into the gastrocolic or gastrohepatic ligaments, or into the greater or lesser omentum, without perforation of the visceral peritoneum covering these structures. In this case, the tumor is classified as T3. If there is perforation of the visceral peritoneum covering the gastric ligaments or the omentum, the tumor should be classified as T4.		Definitions of Histologic Grade (G)	
**The adjacent structures of the stomach include the spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, and retroperitoneum.		G	G Definition
***Intramural extension to the duodenum or esophagus is not considered invasion of an adjacent structure, but is classified using the depth of the greatest invasion in any of these sites.		GX	Grade cannot be assessed
		G1	Well differentiated
		G2	Moderately differentiated
		G3	Poorly differentiated, undifferentiated

Fig. 5 Estadificación del cáncer gástrico según TNM. NCCN V2.2018.

	pT	pN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 or N2	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 or N2	M0
Stage IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a or N3b	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Fig. 6 Estadificación clínica del cáncer gástrico por TNM NCCN V2.2018.

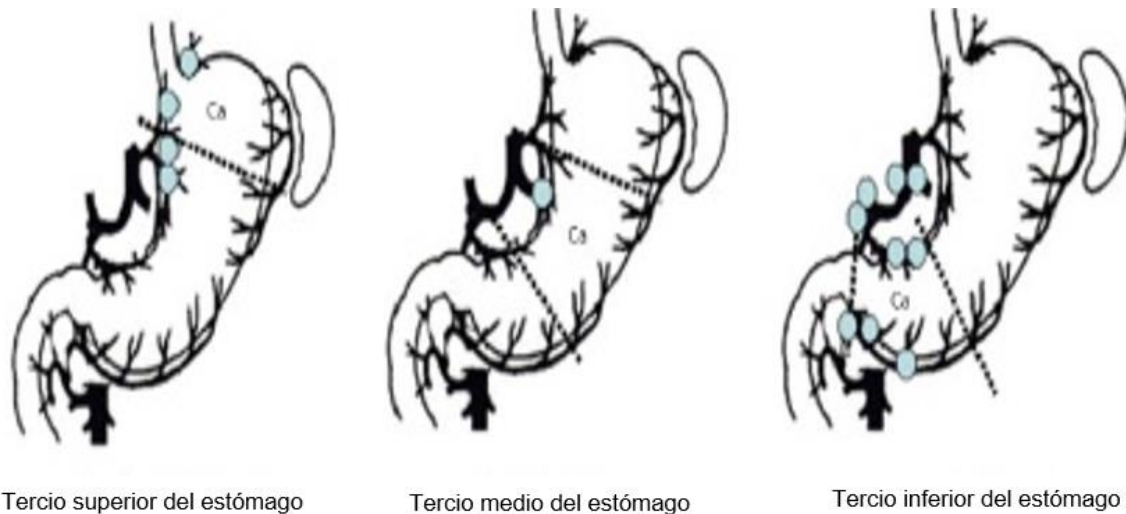


Fig. 7 Niveles ganglionares resecados según el tipo de gastrectomía. En: *Sentinel lymph node navigation surgery for gastric cancer: Does it really benefit the patient?* World J Gastroenterol. 2016;22:2894–2899.

Laurén classification	World Health Organization classification
Intestinal type	Papillary adenocarcinoma
	Tubular adenocarcinoma
	Mucinous adenocarcinoma
Diffuse type	Signet-ring cell carcinoma and other poorly cohesive carcinomas
Indeterminate type	Mixed carcinoma
	Adenosquamous Carcinoma
	Squamous cell carcinoma
	Hepatoid adenocarcinoma
	Carcinoma with lymphoid stroma
	Choriocarcinoma
	Carcinosarcoma
	Parietal cell carcinoma
	Malignant rhabdoid tumor
	Mucoepidermoid carcinoma
	Paneth cell carcinoma
	Undifferentiated carcinoma
	Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma
	Endodermal sinus tumor
	Embryonal carcinoma
Pure gastric yolk sac tumor	
Oncocytic adenocarcinoma	

Tabla 1 Clasificación de Laurén y de la WHO del cáncer gástrico.

Type of gastrectomy	Type of dissection	Retrieved lymph node stations
Total	D0	Less than D1
	D1	No. 1-7
	D1+	D1 + No. 8a, 9, 11p
	D2	D1 + No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a
Distal subtotal	D0	Less than D1
	D1	No. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7
	D1+	D1 + No. 8a, 9
	D2	D1 + No. 8a, 9, 11p, 12a
Pylor preserving	D0	Less than D1
	D1	No. 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7
	D1+	D1+ No. 8a, 9
Proximal	D0	Less than D1
	D1	No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7
	D1+	D1 + No. 8a, 9, 11p

Tabla 2 Niveles ganglionares de acuerdo al tipo de gastrectomía.

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Años

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Grado del tumor	Cualitativa	Nominal	1= Bien diferenciado 2= Moderadamente diferenciado 3= Poco diferenciado/indiferenciado
Histología del tumor	Cualitativa	Nominal	1= Intestinal 2= Difuso
Presencia de células en anillo	Cuantitativa	Nominal	1= Si 2= No
Categoría T	Cualitativa	Nominal	1=T1 2=T2 3=T3 4=T4
Categoría N	Cualitativa	Nominal	1= N0 2= N1 3= N2 4= N3
Categoría M	Cualitativa	Nominal	1= No 2= Si (Sitio_____)
Expresión CD56	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa
Estadio clínico	Cualitativa	Nominal	0= 0 1= I 2= II 3= III 4= IV

VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICIÓN
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Alcoholismo	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	1= DM2 2= HAS 3= Cardiopatía 4= Neumopatía

<u>Hoja de recolección de datos</u>	
Variables de la población	Unidad de medición
Genero	
Edad	
Variables del estudio	Unidad de medición
Grado del tumor	
Histología del tumor	
Presencia de celular en anillo de sello	
Categoría T	
Categoría N	
Categoría M	
Expresión de CD56	
Estadio clínico	