



11209
116
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

EXPRESIÓN ALTERADA DE E - CADHERINA
COMO PREDICTOR DE SOBREVIVENCIA EN
PACIENTES JÓVENES CON
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO POCO
DIFERENCIADO

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE: CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T A
DR. GONZALO MANUEL TORRES VILLALOBOS

ASESORES DE TESIS
DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE DE 2003

1
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Instituto de Patología de la Universidad Técnica de Munich
(Identificación de CDH-1 anormal en exones 8/9)

El presente estudio fue apoyado económicamente por la UICC a través de beca de transferencia de tecnología al Dr. Armando Gamboa Domínguez (ICRETT UICC/WHO).

~~Subdirección de Enseñanza~~

Dr. Luis Uscanga Domínguez



INCNINSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Profesor del Curso de Especialización en Cirugía General

Dr. Héctor Orozco Zepeda

Asesores de Tesis:

Dr. Heriberto Medina Franco

Dr. Armando Gamboa Domínguez

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carolina Marcel Torres Vellalobos

FECHA: 7/10/03

FIRMA: Carolina M Torres Vellalobos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A mi Padre

Quien junto con mi madre les debo lo que soy. Estimulo constante, apoyo y ejemplo en mi formación humana y médica.

A mi abuelo José de Jesús

Por su ejemplo, guía y apoyo

3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme la existencia y la salud

A mi madre, por la dedicación, amor y comprensión recibidos para mi formación integral

A mis hermanos Santiago, Sofía, Ana Isabel y Pablo, por su apoyo y cariño durante toda mi vida

A mis abuelos María Elena, Gonzalo y Luz María, quienes con su ejemplo me impulsaron a seguir adelante

A mis tíos, quienes cooperaron en mi formación

A mis maestros, guía y ejemplo en el camino del conocimiento. En especial al Dr. Heriberto Medina Franco y al Dr. Armando Gamboa Domínguez por su asesoría en la elaboración de esta tesis

A mis pacientes, razón de mi vida profesional

A mis amigos, por brindarme su amistad sincera.

4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las condiciones para el cirujano son cuatro: primero debe ser instruido; segundo debe ser experto, tercero debe ser ingenioso y cuarto debe saberse adaptar.

Para lo primero se requiere que el cirujano no solo conozca los principios de la cirugía sino también los de la medicina en teoría y práctica; para lo segundo que haya visto a otros operar; para lo tercero que sea ingenioso, de buen juicio y con buena memoria para recordar las distintas entidades o situaciones y para lo cuarto que sea adaptable y capaz de acomodarse a las circunstancias.

Guy de Chauliac
(1300-1370)

5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Resumen	7
Introducción	10
Objetivos	14
Material y métodos	15
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Análisis	22
Conclusiones	32
Bibliografía	34
Tablas	43
Gráficas	46
Anexo	48

6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

El cáncer gástrico es la segunda causa de muertes relacionadas con cáncer en el mundo. En nuestro país ocupaba el primer lugar entre los cánceres de aparato digestivo, pero en años recientes ha sido igualado e incluso superado por el cáncer colorrectal. Las cadherinas son una clase mayor de moléculas de adhesión que tienen un papel importante en la unión célula-célula y por lo tanto en las metástasis y la invasión del cáncer. La E-cadherina es parte de la familia de las cadherinas y es expresada en todas las células epiteliales. La disminución de la expresión de la molécula de E-cadherina se ha encontrado en diversos cánceres y se ha reconocido por su valor pronóstico. El cáncer gástrico difuso hereditario es una entidad recientemente identificada de tipo autonómico dominante que resulta de una mutación en el gen CDH-1 de la E-cadherina.

Con el fin de determinar el valor de la mutación de E-cadherina como factor pronóstico en cáncer gástrico, se realizó un estudio retrospectivo con pacientes adultos tratados quirúrgicamente en un centro de tercer nivel de la ciudad de México (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán") (INCMNSZ) con diagnóstico histológico de adenocarcinoma poco diferenciado. Se analizaron las variables demográficas, clinicopatológicas y de tratamiento así como la mutación de E-cadherina en las proteínas de los exones 8 y 9 identificadas por inmunohistoquímica. Realizamos una comparación de las características clinicopatológicas entre jóvenes, definidos estos como de 40 años o menores y pacientes mayores. La supervivencia global fue la principal variable analizada. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 10.0. La significancia se definió como $p < 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se identificaron 150 casos, de los cuales 23 (15.5%) fueron de 40 años o menores. Entre los pacientes jóvenes, el 58% fueron mujeres y entre los mayores el género se distribuyó igual. No hubo diferencia significativa en historia familiar de cáncer gástrico entre los grupos de edad, siendo de 14% en cada grupo, de estos solo el 1.3% cumplían los criterios para el patrón de cáncer gástrico hereditario. Los síntomas de presentación más comunes fueron dolor abdominal, pérdida de peso y obstrucción al vaciamiento gástrico, con una media de duración de síntomas de 6 meses en ambos grupos. No hubo diferencia entre grupos respecto a la clasificación de Lauren, pero si hubo respecto a la localización tumoral. El 84% de los pacientes presentaba cáncer gástrico difuso y la localización más frecuente fue antro (42%). La alteración en la expresión de E-cadherina no fue estadísticamente significativa entre los grupos de edad (16.7% en jóvenes y 6.3% en mayores) ($p=0.1$). Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente. De acuerdo con el estadio según el sistema AJCC, el 46.7% se presentó con estadio IV. Con un seguimiento medio de 33 meses 71% de los pacientes habían muerto de la enfermedad. La mediana de sobrevida para toda la cohorte fue de 19 meses: 12 meses en el grupo de jóvenes y 21 meses en el grupo de mayores ($p=0.049$). Los factores asociados con mal pronóstico en ambos grupos de edad fueron un pobre estatus general, tumor de localización proximal, estadio avanzado a la presentación e imposibilidad para realizar una cirugía curativa. La alteración en la expresión de E-cadherina fue un predictor de menor sobrevida altamente significativo en pacientes jóvenes (sobrevida media de 2 vs 15 meses; $p=0.00001$) pero no en pacientes mayores.

Una alta proporción de cáncer gástrico en México se presenta en jóvenes y en estadios avanzados. La alteración en la expresión de E-cadherina no fue significativamente diferente

entre pacientes jóvenes y pacientes mayores, pero es un predictor negativo de sobrevida en la población de pacientes jóvenes con cáncer gástrico poco diferenciado.

INTRODUCCION.

De las enfermedades malignas que afectan al estómago la más frecuente es el adenocarcinoma gástrico, el cual ocupa el primer lugar entre los cánceres del aparato digestivo y ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer, después del cáncer de pulmón en el mundo. En los años 60's constituía la principal causa de mortalidad relacionada con neoplasias malignas y desde entonces ha tenido un descenso importante en su incidencia, decremento que en la actualidad es menos intenso pero aún continua¹. En EUA la incidencia a disminuido aproximadamente 75% en los últimos 70 años y es significativamente menor que en otros países no occidentales. En nuestro país ocupaba el primer lugar dentro de las neoplasias de aparato digestivo, pero se ha encontrado disminución del carcinoma gástrico y aumento notable del colorrectal y en época reciente hay tendencia a ser superado por éste último, presentando un franco comportamiento a la inversión en la relación la cual a partir del 1998 quedó por debajo de la unidad y ha persistido². La incidencia de cáncer gástrico empieza a aumentar a partir de los 40 años con su pico de incidencia en la séptima década de la vida. En México hay algunos reportes que indican que la proporción de pacientes jóvenes con carcinoma gástrico es mayor que la reportada en la literatura mundial³.

Existe una considerable variación geográfica en la prevalencia de esta neoplasia. El país donde es más frecuente el cáncer gástrico es Japón. Otros países con una incidencia elevada son Costa Rica, Hungría, Polonia, Portugal, China, Rusia y Chile^{4,5}.

En EUA y Europa la incidencia de adenocarcinoma del estómago proximal y la unión gástroesofágica ha aumentado desde 1976 con una tasa que excede la de cualquier otro

cáncer incluyendo al melanoma y al cáncer de pulmón, mientras que la incidencia del cáncer más distal ha disminuido, lo que sugiere un origen diferente entre el carcinoma gástrico proximal y distal.

Los factores de riesgo tradicionales para cáncer gástrico incluyen: estatus socioeconómico bajo, dietas bajas en frutas y vegetales, tabaquismo, alimentos ahumados, salados o mal preservados y alcohol. Las condiciones precursoras como infección por *Helicobacter Pylori*, gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, anemia pernicioso, gastrectomía parcial por padecimientos benignos, enfermedad de Menetrier y pólipos gástricos adenomatosos, se han asociado con mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal según la clasificación de Lauren.

Algunos factores genéticos han sido implicados con mayor riesgo de cáncer gástrico en familiares de pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósido e individuos con grupo de sangre A. Diversos factores se han asociado a la patogénesis del cáncer gástrico, pero los mecanismos moleculares responsables son poco comprendidos. Numerosas anomalías de expresión han sido reportadas en la modulación del crecimiento y la división celular. Entre estas tenemos alteraciones en el receptor para el factor de crecimiento de tirosin-quinasa⁶, p53 y otros genes relacionados con regulación en la apoptosis y más recientemente genes que controlan la adhesión intercelular como la E-cadherina y moléculas relacionadas. Las cadherinas son una clase mayor de moléculas de adhesión que tienen un papel importante en la adhesión célula-célula dependiente de calcio y por lo tanto en las metástasis y la invasión del cáncer.

Las cadherinas se dividen en varias subclases⁷. La E-cadherina es parte de la familia de las cadherinas y es la principal cadherina expresada en las células epiteliales^{8,9}. El rol de la E-cadherina en la invasión y metástasis del cáncer se ha evidenciado en estudios en los cuales se produce inhibición *in vitro* de la expresión de E-cadherina dando como resultado inhibición en la invasividad de las células tumorales y posteriormente desarrollo de la misma al utilizarse anticuerpos monoclonales contra E-cadherina¹⁰⁻¹²

Diversos cánceres en el ser humano presentan expresión alterada de E-cadherina¹³⁻¹⁵ que correlaciona con tumores de alto grado y de estadios avanzados y tiene el valor potencial de ser un factor pronóstico¹⁶. Actualmente no existe un marcador tumoral satisfactorio para el diagnóstico y monitoreo del cáncer gástrico. Mutaciones en la molécula de adhesión E-cadherina se asocian con desarrollo temprano de cáncer gástrico y principalmente en los cánceres indiferenciados, difusos e invasivos¹⁷⁻¹⁹. Algunos estudios han asociado a la E-cadherina soluble como un factor pronóstico en cáncer gástrico²⁰.

El sistema de clasificación de Lauren divide a los tumores en "intestinal" y "difuso". Los tumores de tipo intestinal son más comunes en poblaciones en las que la enfermedad es altamente prevalente. Los tumores difusos son tumores poco diferenciados e infiltrantes que predominan en pacientes jóvenes y presentan una relación hombre-mujer cercana a la unidad. Los cánceres difusos están asociados más frecuentemente con un mayor riesgo familiar, lo que sugiere que el factor genético juega un papel importante en su desarrollo. Cerca del 10% de los cánceres gástricos son de tipo familiar, pero la contribución relativa de la genética y los factores ambientales no está bien definida. Un estudio relativamente reciente de dos familias con cáncer gástrico familiar, demostró que mutaciones constitutivas en el gen de E-cadherina confiere susceptibilidad a la enfermedad produciendo cáncer gástrico hereditario²¹. El cáncer gástrico difuso hereditario es una

entidad de tipo autonómico dominante que se presenta a edades tempranas (menores de 40 años) y que resulta de una mutación en el gen CDH-1 que codifica la E-cadherina. Se desconoce la eficacia del seguimiento de pacientes con cáncer gástrico hereditario mediante métodos convencionales ya que la mayoría de estos tumores presenta una diseminación submucosa, más que una masa exofítica visible. La experiencia de pacientes con esta patología en nuestro grupo, demuestra que el seguimiento endoscópico y con toma de biopsia mediante mapeo aleatorio es ineficaz en estos pacientes y esto será publicado en trabajos posteriores.

La pérdida completa o parcial en la expresión de E-cadherina ha sido identificada en cáncer gástrico, pero la relación entre la expresión aberrante de E-cadherina y su relación con los datos clinicopatológicos y la supervivencia de los pacientes son contradictorios. No encontramos en la literatura estudios que evalúen la E-cadherina como factor pronóstico entre grupos de edad. En este estudio se utilizan tinciones de inmunohistoquímica para investigar la expresión de E-cadherina y su valor potencial como predictor de supervivencia en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

OBJETIVO GENERAL.

Analizar si la mutación de E-cadherina es un factor pronóstico en cáncer gástrico poco diferenciado y las diferencias en su expresión entre pacientes jóvenes (menores de 40 años) y mayores. Conocer los factores asociados con mal pronóstico en cáncer gástrico poco diferenciado entre dos grupos de edad.

Objetivos específicos.

Analizar la mutación de E-cadherina como factor pronóstico en cáncer gástrico poco diferenciado y las diferencias entre ambos grupos de edad

Comparar variables con impacto en la sobrevida para cada grupo de edad y establecer semejanzas y diferencias entre ambos grupos.

Determinar diferencias y/o semejanzas en presentación clínica, clasificación de Lauren y localización de cáncer gástrico poco diferenciado entre ambos grupos de edad.

Comparar sobrevida entre ambos grupos.

Comparar historia familiar de cáncer gástrico entre los grupos de edad.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes de los pacientes adultos sometidos a cirugía para resección de cáncer gástrico, que por patología presentarían el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado del archivo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", centro de referencia de tercer nivel en el Distrito Federal.

Todos los casos fueron evaluados con respecto a sexo, edad, antecedentes heredo-familiares o personales de neoplasias, criterios de cáncer gástrico familiar, signos y síntomas, duración de los síntomas desde el inicio hasta el diagnóstico, índice de masa corporal al diagnóstico, estado general mediante la evaluación de Karnofsky (Anexo I), método de diagnóstico: clínico, radiológico, endoscópico; hallazgos de laboratorio en particular lo referente a hemoglobina y albúmina; tipo de cirugía realizada, reseccabilidad y sitio del tumor, estadio, presencia de ganglios positivos y/o metástasis; tipo histológico; si se le realizó cirugía curativa o paliativa, mortalidad y morbilidad operatoria, recurrencia, tiempo en el que ocurrió la recurrencia; evolución del paciente, utilización de terapia adyuvante o paliativa; pronóstico y sobrevida. Se realizó detección de mutación de E-cadherina exones 8 y 9 mediante inmunohistoquímica. Todas las variables fueron comparadas entre el grupo de jóvenes definidos estos como de 40 años o menores y pacientes mayores, definidos como >40 años.

Para fines del estudio se definió anemia a una concentración de hemoglobina igual o menor a 12 g/dl. al momento de realizar el diagnóstico; hipalbuminemia a una concentración

plasmática de albúmina menor a 3.0 g/dL. Se definió como ataque al estado general cuando la evaluación de Karnofsky fuera igual o menor a 80 en cada paciente. Se definió desnutrición como un índice de masa corporal (IMC) menor a 20 unidades.

En tanto al tipo de cirugía, se definió intento curativo o paliativo, según la apreciación del cirujano al momento de terminar el acto quirúrgico según fuera asentado en la nota correspondiente. Se definió cirugía con intento curativo si el cirujano asentó que en su apreciación no se dejó enfermedad macroscópica en cavidad abdominal e intento paliativo si ocurrió lo contrario.

Se utilizó el sistema pTNM establecido en 1997 por la Union Internationale Contre la Cancerum (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la clasificación del estadio clínico (**Anexo 2**).

La inmunohistoquímica se realizó en un aparato de inmunotinción automático (Ventana Medical Systems, Tucson AZ) de acuerdo a los protocolos de la compañía con pequeñas modificaciones. Se analizaron cortes de tumor fijos en formalina y parafina. Se utilizaron anticuerpos para E-cadherina tipo-salvaje (Transduction Laboratories, BD Biosciences, Heidelberg, Germany) y anticuerpos específicos para mutaciones *del 8 y del 9*.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado según diagnóstico hecho en el departamento de patología del INCMNSZ.

Criterios de exclusión: Pacientes en cuyo expediente faltara alguno de los datos requeridos por el estudio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizaron las variables categóricas mediante la prueba de chi-cuadrada y las continuas con la T de student. Las curvas de sobrevida se construyeron con el método de Kaplan y Meier y se compararon con la prueba de log-rank. El análisis multivariado se realizó con el método de regresión de Cox. Todos los cálculos se efectuaron con la ayuda del paquete estadístico SPSS 10.0. Se definió como significativa a una $p < 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Se analizaron 150 casos. El promedio de edad general fue de 57 años (r 23-86). En el grupo de jóvenes la edad promedio fue de 34 años (r23-40) y en el de mayores la edad promedio fue de 61 (r-41-86). Veinticuatro pacientes (16%) presentaron 40 años o menos siendo clasificados como grupo de jóvenes. Treinta y seis (24%) pacientes presentaron 70 años o más. En los pacientes jóvenes el 58% fueron mujeres y en pacientes mayores el género se distribuyó de manera similar. No hubo diferencia significativa en historia familiar de cáncer gástrico entre los grupos de edad: catorce por ciento de los pacientes en cada grupo, pero solo 1.3% cumplió los criterios clínicos para el patrón hereditario.

Los síntomas de presentación más comunes fueron: dolor abdominal (80%), pérdida de peso (64%) vómito (43%) y distensión (36%) (Tabla 1). En el grupo de jóvenes fue más frecuente el vómito que la pérdida de peso comparado con el grupo mayor. La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico fue de 9.8 meses (r 1-96) meses en forma general. El promedio de duración de síntomas en los jóvenes fue de 11.8 meses (2-36) y en los mayores de 9.5 meses (r 1-96) (p=0.14). El promedio de IMC en jóvenes fue de 19 (r13-26) mientras que en mayores fue de 23 (r14-37) (p= 0.0001). (Tabla 2). El valor promedio de albumina en el grupo de jóvenes fue de 3.7 g/dL y solo el 8% de los casos presentó hipoalbuminemia. En el de mayores el promedio de albumina fue de 3.5 g/dL y el 16.5% presentó hipoalbuminemia (p=0.27). El promedio general de hemoglobina fue de 12.5 g/dL. El 39% de los jóvenes, presentó anemia mientras que entre los mayores fue el 37% (p=1.0) (Tabla 3).

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía. Respecto a la clasificación de Lauren: 84% de los pacientes presentó cáncer gástrico difuso y 16% intestinal. No existió diferencia respecto a la clasificación de Lauren entre ambos grupos de edad ($p=0.12$) (Tabla 4). La localización más común de tumor fue el distal (42%), proximal (35%) e involucro gástrico difuso (8.7%). En jóvenes fue 47% distal, 21% proximal y 30% difuso. En mayores fue 55% distal, 41% proximal y 4% difuso (Tabla 5). Se encontró diferencia respecto a la localización de los tumores entre ambos grupos ($p=0.001$). De acuerdo a la clasificación de la AJCC para estadiaje de cáncer gástrico, 3.3% de los pacientes presentó estadio I, 14.7% estadio II, 35.3% estadio III y 46.7% con estadio IV (Gráfica 1). Hubo diferencias en el estado entre ambos grupos con tendencia a presentarse estadios más avanzados en pacientes jóvenes (Tabla 6).

Respecto al ataque al estado general el 39% de los jóvenes lo presentó mientras que en los mayores fue el 52% ($p=0.26$). La cirugía curativa fue más frecuente realizada en el grupo de mayores (56%) que en el de jóvenes (34%) ($p=0.043$). La morbilidad operatoria fue la misma entre los dos grupos (21%). La mortalidad operatoria no fue significativamente diferente (jóvenes 0%, mayores 5%, $p=0.4$).

Se administró quimioterapia al 65% de los jóvenes y al 49% de los mayores ($p=0.12$) y radioterapia al 2% de los pacientes. Se detectó recurrencia en el 27% de los pacientes (jóvenes 26%, mayores 27%, $p=0.37$). El tiempo promedio al que se presentó la recurrencia fue de 22 meses. Los sitios de recurrencia en orden de frecuencia fueron: peritoneo (42%), anastomosis (26%), hígado (16%), ganglios retroperitoneales y retroperitoneo (6.1%), ganglios regionales (2%), colon (2%) y ovario (2%).

Con seguimiento promedio de 33 meses (r1-206) al momento de la última evaluación, 71% de los pacientes había muerto de la enfermedad. La sobrevida media de toda la cohorte fue de 19 meses: 12 meses para el grupo de jóvenes y 21 meses para el de pacientes mayores ($p=0.049$). Los factores asociados con mal pronóstico en ambos grupos de edad fueron mal estado general, tumor de localización proximal, estadio avanzado al diagnóstico e imposibilidad para realizar cirugía curativa.

La alteración en la expresión de E-cadherina no fue significativamente diferente entre los grupos de edad (16.7% en jóvenes y 6.3% en pacientes mayores) ($p=0.1$). Entre los pacientes con estadio clínico IV el 26% de los jóvenes presentó mutación para la expresión de E-cadherina, mientras que en los mayores con estadio IV la mutación para E-cadherina se presentó solo en el 3.5% ($p=0.017$). No hubo diferencia en recurrencia en pacientes con mutación de E-cadherina. La alteración en la expresión de E-cadherina fue un predictor negativo de sobrevida muy significativo en pacientes jóvenes (sobrevida promedio de 2 vs 15 meses; $p=0.00001$) (Grafica 2) pero no en la población de mayores.

ANÁLISIS.

El carcinoma gástrico es el más frecuente del aparato digestivo y ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer, después del cáncer de pulmón en el mundo²². En los años 60's constituía la principal causa de mortalidad relacionada con neoplasias malignas y desde entonces ha tenido un descenso importante en su incidencia, decremento que en la actualidad es menos intenso pero aún continúa¹ y que es particularmente referente al cáncer gástrico de localización distal. En EUA la incidencia a disminuido aproximadamente 75% en los últimos 70 años y es significativamente menor que en otros países no occidentales. En nuestro país ocupaba el primer lugar dentro de las neoplasias de aparato digestivo, pero se ha encontrado disminución del carcinoma gástrico y aumento notable del colorrectal y en época reciente hay tendencia a ser superado por éste último, presentando un franco comportamiento a la inversión en la relación la cual a partir del 1998 quedó por debajo de la unidad y ha persistido².

El adenocarcinoma gástrico ha sido considerado tradicionalmente como una patología que se presenta en pacientes de edad avanzada y alcanza su pico de incidencia en personas mayores de 50 años^{23,24}, mientras en Japón, el país con la incidencia más elevada de esta patología, el pico de frecuencia se alcanza entre los 60 y 69 años de edad²⁵. Sin embargo, la incidencia de carcinoma gástrico en el joven, aunque no es elevada, ha sido consistente en las diferentes series. La definición de cáncer gástrico en joven ha sido variable en el transcurso de los años. En los estudios iniciales eran pacientes menores a 30 o 31 años^{23,26}²⁸. En estudios más recientes, dicha población se ha definido tal como se hizo en el presente estudio, es decir, pacientes con edad igual o menor a 40 años^{29,30}. En las primeras series

mencionadas la proporción de cáncer gástrico en jóvenes fue de alrededor de 3%, mientras que en las series mas recientes ya tomando en cuenta la definición de esta población tal como en este estudio, la proporción reportada varía entre 7.9% y 8.1%³⁰. En este último estudio se analiza únicamente el cáncer gástrico temprano, refiriéndose una incidencia de cáncer gástrico en jóvenes para la población japonesa en general de 2.4%²⁵.

En el presente análisis se detectaron 23 pacientes jóvenes con cáncer gástrico lo que representa el 15.5% del total analizado, el cual es de los porcentaje mas elevado reportado en la literatura y concuerda con un reporte previo en población mexicana³. Se encontró un solo estudio en la literatura que comparara población joven y población de edad avanzada (≤ 70)²⁹. En este estudio dicha población constituyó el 20.7% del total de casos de cáncer gástrico. En nuestro análisis encontramos una proporción mayor (24%) que la reportada, sin embargo, la diferencia no es significativa.

Respecto a la distribución por sexo en los pacientes jóvenes y mayores nuestros resultados fueron similares a los reportados en la literatura^{24,30-32}, teniendo una relación hombre:mujer de 1:1. En el caso de los pacientes ancianos (≥ 70) la relación hombre:mujer fue de 2.2:1 comparada con 3:1 reportada en la literatura. La razón de dicha predilección es desconocida hasta el momento.

Aproximadamente el 10% de los cánceres gástricos muestran agregación familiar^{33,34} y en nuestro medio se han descrito algunos casos¹⁵. El cáncer gástrico difuso familiar es un padecimiento autosómico dominante en el que el cáncer se desarrolla a edades tempranas³⁰⁻³⁸. Un estudio reciente de dos familias con cáncer gástrico familiar demostró una mutación constitutiva en el gen CDH-1 de la E-cadherina que confiere susceptibilidad para

el cáncer gástrico hereditario²¹ y ha sido comprobado en varios estudios^{30,40}. El patrón de herencia descrito para el cáncer gástrico hereditario es autosómico dominante con penetrancia incompleta. Se han identificado 26 familias con cáncer gástrico hereditario en muy diversos grupos étnicos^{21,41-43}. Los criterios clínicos para definir cáncer gástrico hereditario son: dos o mas casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares de primero o segundo grado, con al menos uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años de edad, o tres o mas casos independientemente de la edad de presentación. Aproximadamente 25% a 50% de las familias identificadas con estos criterios tienen mutaciones germinales en el gene CDH-1. En el presente estudio no se encontró diferencia significativa en lo que se refiere a antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico entre ambos grupos etarios. Dos pacientes (1.3%) del grupo cumplen los criterios para el patrón hereditario, estando distribuidos uno de los casos en cada grupo etario por lo que no se encontró diferencia.

En cuanto a la presentación clínica la presencia de síntomas para cada uno de los grupos el mas común fue el dolor abdominal siendo la incidencia de este levemente superior a la reportada en estudios previos^{4,23,24}. El segundo síntoma más común en el grupo de mayores fue la pérdida de peso, siendo similar el porcentaje de este entre los dos grupos. El segundo síntoma mas frecuente en el grupo de jóvenes fue el vómito, teniendo este una proporción considerablemente mayor que en el grupo de mayores. La predominancia de lesiones en estadios avanzados explica la elevada frecuencia de presentación con síntomas como pérdida de peso o dolor abdominal, síntomas presentes en mas del 50% de los casos para ambos grupos, situación ya reportada por otros autores³². La frecuencia mas elevada de vómito en el grupo de jóvenes puede explicarse por la mayor frecuencia en éste grupo de neoplasia en estadios avanzados.

Algunos autores han mencionado que cuando el cáncer gástrico presenta síntomas de mas de 2.2 meses de evolución, hay enfermedad metastásica presente³⁴. En este estudio no encontramos diferencia significativa respecto a la duración de la sintomatología entre ambos grupos de edad, sin embargo es claro el retraso en el diagnóstico, ya que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varió entre 9.5 meses en el grupo de mayores y 11.8 meses para el grupo de jóvenes, lo cual explica la elevada incidencia de lesiones en estadios avanzados en ambos grupos.

En relación al IMC este fue significativamente menor en los pacientes jóvenes, comparado con los mayores, lo que podría ir en concordancia con el hallazgo de estadios mas avanzados al momento del diagnóstico en el grupo de jóvenes.

En lo referente a niveles de albúmina fue mas frecuente la hipoalbuminemia en el grupo de pacientes mayores (16.5%) comparado con el grupo de jóvenes (8%), sin embargo esta diferencia no fue significativa. Esto podría explicarse por una mayor frecuencia de patologías concomitantes en el grupo de pacientes mayores. Respecto a la anemia la situación fue similar no encontrando diferencias significativas. Ya ha sido reportado en otros estudios que los exámenes de laboratorio aportan poco al diagnóstico²⁴.

No existió diferencia respecto a la clasificación de Lauren entre ambos grupos de edad. El gran porcentaje de pacientes con cáncer difuso (84%) comparado con intestinal (16%), se

explica por el hecho de que este grupo de pacientes incluía únicamente a aquellos con cáncer gástrico poco diferenciado.

La localización fue significativamente diferente entre los dos grupos de edad, siendo mas frecuente en jóvenes la localización proximal y la de tipo difuso.

La mayoría de los pacientes en ambos grupos etarios se presentaron con un estadio IV de la AJCC. La proporción de jóvenes con estadio IV fue significativamente mayor a la encontrada en el grupo de mayores, dicha tendencia del carcinoma gástrico a presentarse en estadios mas avanzados en el grupo de pacientes jóvenes, ya ha sido observada por otros autores^{21,24,26,27,31}. El cáncer gástrico es una enfermedad altamente letal y la gran mayoría de los pacientes con este diagnóstico continúan falleciendo a causa de la enfermedad. En algunos países como Japón con alta incidencia de esta patología, el escrutinio a edades tempranas permite detectar neoplasias con mayor potencial curativo. En nuestro país según diversos reportes que son concordantes con este estudio^{25,3}, los cánceres gástricos son detectados en estadios tardíos lo que los convierte en una neoplasia con bajo potencial curativo. En este estudio se evidencia una alta proporción de cánceres en estadios avanzados, sobretudo en jóvenes. Dicha tendencia del carcinoma gástrico a presentarse en estadios mas avanzados en el grupo de pacientes jóvenes ya ha sido observada por otros autores^{11,24}. Esta presentación en estadios avanzados en nuestro país y sobretudo en el grupo de jóvenes como se demuestra en este estudio puede atribuirse en forma general a diagnóstico tardío y en el caso de los jóvenes también a la tendencia a una mayor duración de los síntomas por falta de sospecha del diagnóstico o bien a una mayor agresividad biológica del tumor, tal y como ha sido sugerido por algunos autores^{31,27}.

El estado general, valorado mediante la clasificación de Karnofsky no mostró diferencia entre los grupos de edad pero mostró un mal estado general en ambos grupos, lo que correlaciona con el diagnóstico de estadios avanzados al diagnóstico.

Al momento actual, la única modalidad terapéutica curativa para cáncer gástrico es la cirugía en etapas tempranas, lográndose obtener sobrevida cercana al 100% en este contexto si se analizan reportes orientales⁴⁶. Esta situación no ha sido reproducida en grupos occidentales⁴⁷. La cirugía con intento curativo fue más frecuente realizada en el grupo de mayores (56%) que en el de jóvenes (34%) ($p=0.043$), lo que podría estar en relación a estadios avanzados más frecuentes en jóvenes. La morbilidad y mortalidad quirúrgica fue baja en comparación con otros estudios de nuestro país³ y fue similar en ambos grupos.

Se administró quimioterapia a la mayoría de los pacientes, la cual no influyó en manera alguna en la sobrevida de los pacientes, lo que respalda el hecho de que la aplicación de agentes quimioterapéuticos en la actualidad debe realizarse en el contexto de estudios controlados, ya que no existen hasta el momento regímenes que influyan significativamente en la mejoría del pronóstico en pacientes con adenocarcinoma gástrico⁴⁸.

No hubo diferencia en la recurrencia entre los grupos de edad. La quimioterapia tampoco fue un factor que disminuyera la recurrencia tumoral.

La sobrevida en ambos grupos dependió del estadio de la enfermedad, siendo baja para ambos grupos debido al gran número de pacientes en estadios avanzados. La sobrevida fue significativamente menor en el grupo de pacientes jóvenes, lo que podría atribuirse al mayor número de neoplasias avanzadas en este grupo.

La primera descripción de una base molecular del cáncer gástrico familiar, fue el reporte de una mutación germinal que inactiva el gen de CDH-1 (codifica E-cadherina) en 3 individuos de la misma familia de origen Maori que desarrollaron cáncer gástrico difuso de aparición temprana²¹. Poco después se demostró que la mutación germinal que inactiva el CDH-1 es responsable de una proporción de las familias de origen Europeo con cáncer gástrico difuso^{40,49,50}. Las mutaciones germinales que inactivan la E-cadherina también han sido encontradas en una familia de Afroamericanos⁴⁹ otra familia Maori¹⁹ y una de origen Pakistani. Todas estas familias presentaron cáncer gástrico difuso. Esta especificidad del tipo tumoral a llevado a designar al cáncer gástrico familiar de tipo difuso que se asocia con mutación germinal de E-cadherina como cáncer gástrico difuso hereditario^{21,21}. La mutación somática de CDH-1 ha sido identificada en aproximadamente 50% de los tumores gástrico difusos y raramente ocurre en otro tipo de tumores^{17,52}. En el cáncer gástrico esporádico las mutaciones que originan terminación de la cadena son poco comunes y los cambios secuenciales resultan en mutaciones sin sentido (mas comúnmente en los exones 8 y 9) o en salto de exones, especialmente de los exones 6-9.

Las cadherinas son una clase mayor de moléculas de adhesión que tienen un papel importante en la adhesión célula-célula dependiente de calcio y por lo tanto en las metástasis y la invasión del cáncer. Las cadherinas se dividen en varias subclases⁷. La E-

cadherina es parte de la familia de las cadherinas y es la principal expresada en las células epiteliales^{8,9}. El rol de la E-cadherina en la invasión y metástasis del cáncer se ha evidenciado en estudios en los cuales se produce inhibición in vitro de la expresión de E-cadherina dando como resultado inhibición en la invasividad de las células tumorales y posteriormente desarrollo de la misma al utilizarse anticuerpos monoclonales contra E-cadherina^{10,11,12}.

Diversos cánceres en el ser humano presentan expresión alterada de E-cadherina¹³⁻¹⁵ que correlaciona con tumores de alto grado y de estadios avanzados y tiene el valor potencial de ser un factor pronóstico¹⁶. Actualmente no existe un marcador tumoral satisfactorio para el diagnóstico y monitoreo del cáncer gástrico. Mutaciones en la molécula de adhesión E-cadherina se asocian con desarrollo temprano de cáncer gástrico y principalmente en los cánceres indiferenciados, difusos e invasivos¹⁷⁻²⁰. Algunos estudios han asociado a la E-cadherina soluble como un factor pronóstico en cáncer gástrico²⁰.

El sistema de clasificación de Lauren divide a los tumores en "intestinal" y "difuso". Los tumores de tipo intestinal son más comunes en poblaciones en las que la enfermedad es altamente prevalente. Los tumores difusos son tumores poco diferenciados e infiltrantes que predominan en pacientes jóvenes y presentan una relación hombre-mujer cercana a la unidad. Los cánceres difusos están asociados más frecuentemente con un mayor riesgo familiar, lo que sugiere que el factor genético juega un papel importante en su desarrollo. Cerca del 10% de los cánceres gástricos son de tipo familiar, pero la contribución relativa de la genética y los factores ambientales no está bien definida. Un estudio relativamente reciente de dos familias con cáncer gástrico familiar, demostró que mutaciones

constitutivas en el gen de E-cadherina confiere susceptibilidad a la enfermedad produciendo cáncer gástrico hereditario⁷¹. El cáncer gástrico difuso hereditario es una entidad de tipo autonómico dominante que se presenta a edades tempranas (menores de 40 años) y que resulta de una mutación en el gen CDH1 que codifica la E-cadherina. Se descree la eficacia del seguimiento de pacientes con cáncer gástrico hereditario mediante métodos convencionales ya que la mayoría de estos tumores presenta una diseminación submucosa, mas que una masa exofítica visible. La experiencia de pacientes con esta patología en nuestro grupo, demuestra que el seguimiento endoscópico y con toma de biopsia mediante mapeo aleatorio es ineficaz en estos pacientes y esto será publicado en trabajos posteriores.

La pérdida completa o parcial en la expresión de E-cadherina ha sido identificada en cáncer gástrico, pero la relación entre la expresión aberrante de E-cadherina y su relación con los datos clinicopatológicos y la sobrevida de los pacientes son contradictorios. No encontramos en la literatura estudios que evalúen la E-cadherina como factor pronóstico entre grupos de edad. En este estudio se utilizan tinciones de inmunohistoquímica para investigar la expresión de E-cadherina y su valor potencial como predictor de sobrevida en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Hay reportes en la literatura contradictorios respecto al valor de la E-cadherina como factor pronóstico. Algunos autores indican que no existe asociación entre las alteraciones en la expresión de E-cadherina y sobrevida^{13,51,54}, mientras que otros reportan una asociación positiva^{55,57}.

En este estudio tomamos pacientes únicamente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado de los cuales una alta proporción fueron de tipo difuso (84%). Tanto los carcinomas gástricos poco diferenciados como los de tipo difuso, ha sido el tipo tumoral más frecuentemente asociado a mutación de E-cadherina, por lo que la asociación significativa que reportamos entre disminución en la sobrevida y edad – o menor a 40 años no encontrada en algunos estudios podría estar determinada por este factor. Otro factor a considerar y que podría ser también responsable de las diferencias son los diferentes tipos de anticuerpos que se utilizan para identificar la mutación.

El sistema de adhesión celular mediado por E-cadherina es conocido por su forma de actuar como un "sistema supresor de invasión"^{18,58,59} y los tumores con expresión reducida de E-cadherina están asociados a frecuencia más alta de metástasis ganglionar y a distancia que los que preservan la expresión de E-cadherina. La frecuencia significativamente más alta de alteración en la expresión de E-cadherina en los pacientes con estadio IV está respaldada por estos estudios.

CONCLUSIONES.

El adenocarcinoma gástrico es un padecimiento consistentemente letal independientemente del grupo etario en el que se presente. En este estudio se encontró una tendencia significativa ya sugerida en la literatura a un diagnóstico más tardío en el grupo de pacientes jóvenes, probablemente debido a una baja sospecha diagnóstica en esta población de pacientes.

La proporción de cáncer gástrico en jóvenes reportada en el presente estudio, es de las más elevadas reportadas hasta la fecha en la literatura y es consistente con reportes previos de esta neoplasia en nuestro país. Debido a estos datos se debe tener un elevado índice de sospecha en este grupo de pacientes, sobretodo cuando presentan sintomatología de tracto gastrointestinal y anemia.

La única modalidad terapéutica que ofrece una posibilidad curativa es la cirugía. La sobrevida depende del estadio de la enfermedad y es independiente de la edad del paciente.

Los factores asociados con mal pronóstico en ambos grupos de edad fueron un estatus general malo, tumor de localización proximal, estadio avanzado a la presentación e imposibilidad para realizar una cirugía curativa.

Una alta proporción de pacientes con cáncer gástrico en México se presentan a edades tempranas y en estadios avanzados. La expresión de E-cadherina no fue significativamente diferente entre pacientes jóvenes y mayores. La mutación para E-cadherina es un factor

predictor negativo de sobrevida altamente significativo en pacientes jóvenes con adenocarcinoma gástrico poco diferenciado pero no en pacientes mayores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Young AY, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Sem Oncol* 1996;23(3):281-291
2. González Trujillo JL, Vargas F, Torres Villalobos G, Villalobos Pérez JJ, et al. Variaciones en un periodo de 24 años del cáncer colorrectal y gástrico en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68(2):120-125.
3. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortez Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-519.
4. Wingo PA, Tongo T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *Ca Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents (last loaded Dec 19,2001) Vol. VII. (IARC Scientific Publications No.143) Lyon, France:IARC;2001.
6. Thanara E, Sumiyoshi H, Hata J et al. Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biologic marker of high malignancy. *Jpn J Cancer Res* 1986;77:145-152.
7. Suzuki S, Sano K, Tanihira H. Diversity of the cadherin family: evidence for eight new cadherins in nervous tissue. *Cell Regul* 1991;2:261-270.

8. Takeishi M. Cadherin cell adhesion receptor as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-1455.
9. Takeishi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesions. *Annu Rev Biochem* 1990;59:237-252.
10. Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM et al. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989;108:2435-2447.
11. Frixen UH, Behrens J, Sachs M et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991;113:173-185.
12. Vleminckx K, Vakaet L, Mareel M et al. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991;66:107-119.
13. Jawahari A, Jordan S, Poole S, et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: Relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997;69:184-189
14. Hught TJ, Dillon SA, Taylor BA et al. Cadherin-catenin expression in primary colorectal cancer: A survival analysis. *Br J Cancer* 1999;80:1046-1051.

15. Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blanken-stein M et al. Reduced expression of the cadherin-catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J Pathol* 1997;182:331-338.
16. Takeichi M. Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:806-811.
17. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-3852.
18. Shiozaki H, Oka H, Immune M, Tamura S, Moden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996;77:1605-1613.
19. Joo YE, Rew JS, Kim HS, et al. Changes in the E-cadherin-catenin complex expression in early and advanced gastric cancers. *Digestion* 2001;64:111-119.
20. Chan AO, Chu KM, Lam SK et al. Soluble E-cadherin is an independent protherapeutic factor for long-term survival in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2288-2293.
21. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in a familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-405.

22. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global perspective. Washington, DC. World Cancer Research Fund and America Institute for Cancer Research, 1997, p 150.
23. Bedikian AY, Khankhanian N, Helibrun LK. Gastric carcinoma in young adults. *South Med J* 1979;72:654-656.
24. Bloss RS, Miller TA, Copeland EM III. Carcinoma of the stomach in the young adult. *Surg Ginecol Obstet* 1980;150:883-886.
25. Health and Welfare Statistics tables in Japan. *J Health Weaf Stat* 1992;39:386-420.
26. Mc Neer G. Cancer of the stomach in the young. *AJR* 1941;45:537-550.
27. Bellegie NJ, Dahlin DC. Malignant disease of the stomach in young adults. *Ann Surg* 1953;138:7-12.
28. Matsusaka T, Suejima K, Kodama Y, et al. Carcinomas of the stomach in the young adults. *Jpn J Surg* 1976;6:170-177.
29. Mitsudomi T, Matsusaka T, Wakasugi K, et al. A clinicopathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: an analysis of 1,630 cases. *World J Surg* 1989;13:225-231.

30. Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H, et al. Comparative clinicopathologic features of early gastric cancer in young and older patients. *Surgery* 1994;115:516-520.
31. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, et al. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg* 1988;208(5):593-596.
32. Tso PL, Bringazze WL, Dauterive AH. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987;59:1362-1365.
33. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:50-55.
34. Zanguieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-2051.
35. Lira PMA, Ramirez A, Lisker R, Villalobos JJ, et al. Cancer gástrico familiar. *Rev Invest Clin Mex* 1987;39:359-362.
36. Sokoloff B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am J Surg* 1938;40:673-678.
37. Jones EG. Familial gastric cancer. *N Z Med J* 1964;63:287-296.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

38. Shafunddin M, Caminker M, Batra S. Hereditary linitis plastica of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2062-2063.
39. Gayter SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutation in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089.
40. Richards FM, Mc Kee SA, Rajpar MH, et al. Germline E-cadherin gene (CDH-1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999;8:607-610.
41. Shinmura K, Kohno T, Takahashi M. Familial gastric cancer: clinicopathologic characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999;20:1127-1131.
42. Yoon KA, Ku JL, Yang HK, et al. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet* 1999;44:177-180.
43. Pharoah P, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH-1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353.
44. Myers HC. Early diagnosis of carcinoma of the stomach. *JAMA* 1957;163:159-163.

45. Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos de la Medina A, et al. Surgery for stage IV gastric cancer: is it worthwhile. Am J Surg 2003; In press.
46. Japanese Research Society for Gastric Cancer: treatment results of gastric carcinoma in Japan, 39th Report of nation-wide registry in 1979-82. 1995.
47. Lawrence W Jr, Menck HR, Steele GD Jr. The National Cancer Data Base report on gastric cancer. Cancer 1995;75:1734-1744.
48. Lise M, Nitti D, Marchet A, et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study No. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 1995;2:495-501.
49. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germ-line mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. Hum Mutat 1999;14:249-255.
50. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. Am J Patol 1999;155:337-342.
51. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J med Genet 1999;36:873-880.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

52. Berx G, Becker KF, Hofer H, et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH-1) gene. *Hum Mutat* 1998;12:226-237.
53. Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999;81:1392-1397.
54. Yong-Ning Zhou, Cai-Pu X, Biao Han, et al. Expression of E-cadherin and β -catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterol* 2002;15:8(6):987-993.
55. Shun CT, Wu Ms, Lin JT, et al. An immunohistochemical study of E-cadherin expression with correlations to clinicopathological features in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:944-949.
56. Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, et al. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1996;69:184-189.
57. Grabsch H, Takeno S, Noguchi T, et al. Different patterns of beta-catenin expression in gastric carcinomas: relationship with clinicopathological parameters and prognostic outcome.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

58. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric Dysplasia. The international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;124:167-176.

59. Lee JH, Koh JT, Shin BA, et al. Comparative study of angiostatic and anti-invasive gene expressions as prognostic factors in gastric cancer. *Int J Oncol* 2001;18:355-361.

60. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. New York, NY: Columbia University Press; 1949:199-205.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Síntomas de presentación más comunes.

Síntoma	General %	Jóvenes %	Mayores %
Dolor abdominal	80	82	79
Perdida de peso	64	64	61
Vómito	43	74	38
Distensión	36		
STDA*	32	21	33
Disfagia	12		
Pirosis	3.5		
Ganglio supraclavicular	0.7		

*Sangrado de tubo digestivo alto

Tabla 2. Índice de masa corporal

Valor	Jóvenes		Mayores		p
	n	%	n	%	
<20	8	35	105	83	0.0001
20 o menor	15	65	22	17	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Valores de laboratorio.

Laboratorio	Jóvenes		Mayores		p
	n	%	n	%	
Hipoalbuminemia	2	8	21	16.5	0.27
Anemia	9	39	47	37	1

Tabla 4. Clasificación de Lauren

Clasificación	Jóvenes		Mayores		p
	n	%	n	%	
Difuso	22	95	104	81	0.12
Intestinal	1	5	23	19	

Tabla 5. Localización tumoral

	Localización			Total	p
	Distal	Proximal	Difuso		
Mayores	70	52	5	127	
Jóvenes	11	5	7	23	0.001
Total	81	57	12	150	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 6. Estado

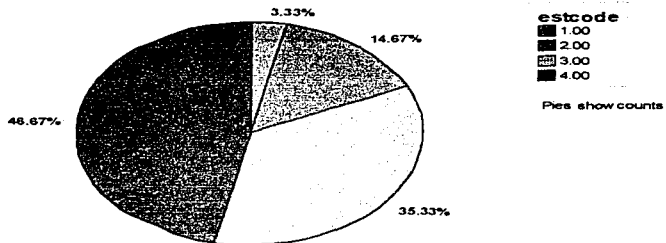
	Estado clínico								p	
	I		II		III		IV			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Jóvenes	2	8.6	0	0	6	26	15	65	0.029	
Mayores	3	2.3	22	17	47	37	55	43		
Total	5	3.3	22	14.6	53	35	70	46	150	100%

Tabla 7. Mutación de E-cadherina en pacientes con estadio IV

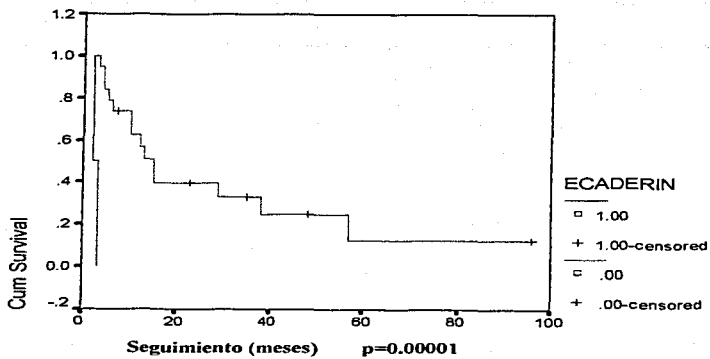
	Jóvenes		Mayores		p
	n	%	n	%	
E-cadherina (-)	11	74	53	96.5	p=0.017
E-cadherina (+)	4	26	2	3.5	
Total	15	100	55	100	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 1. Estadios:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grafica 2. Sobrevida de jóvenes con E-caderina mutación positiva (1.00) y negativa (.00)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1.**Escala de estado funcional de Karnofsky⁴⁴**

Condición	Estado funcional (%)	Comentarios
Capaz de realizar actividad normal y trabajo; No necesita cuidados especiales	100	Normal; sin evidencia de enfermedad Capaz de realizar actividad normal; signos y síntomas menores de enfermedad Actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad
	90	
	80	
Incapacitado para trabajar; Capaz de vivir en casa; cuidados en la mayoría de las necesidades propias; grados variables de asistencia necesarios	70	Se vale por sí mismo; incapaz de realizar actividad normal o hacer trabajo activo Requiere asistencia ocasional, pero realiza necesidades básicas Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
	60	
	50	
Incapacitado para valerse por sí mismo; requiere cuidado institucional u hospitalario; enfermedad de progresando rápidamente	40	Inhabilitado; requiere cuidado especial y asistencia Severamente inhabilitado; esta indicada la hospitalización pero no hay peligro de muerte inminente Necesidad de hospitalización; muy enfermo; tratamiento con soporte activo necesario Moribundo; proceso fatal progresando rápidamente Muerto
	30	
	20	
	10	
	0	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2.

ESTADIAJE TNM DEL CANCER GASTRICO SEGÚN LA UICC/AJCC.

Tumor primario (T)

TX	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la lámina propia o submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia o subserosa*
T3	El tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invasión de estructuras adyacentes**
T4	El tumor invade estructuras adyacentes***

*Nota: Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión en los ligamentos gástrico-cólico o gástrico-hepático, o en el omento mayor y menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En estos casos el tumor e clasificado como T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos u omentos, el tumor se clasifica como T3.

**Nota: las estructuras adyacentes al estómago incluyen bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, p

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Ganglios regionales (N)

- NX** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
- N0** No hay metástasis a ganglios regionales.
- N1** Metástasis en 1 a 6 ganglios regionales.
- N2** Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales.
- N3** Metástasis en mas de 15 ganglios regionales.

Nota: Se necesitan mas de 15 ganglios resecados para el estadiaje adecuado. Los ganglios retropancreáticos, para-aórticos, portales, retroperitoneales y mesentéricos se consideran metástasis a distancia.

Metástasis a distancia (M)

- MX** Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
- M0** No hay metástasis a distancia.
- M1** Hay metástasis a distancia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRUPAMIENTO PO. ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T3	N2	M0
Estadio IV	T4	N1	M0
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN