



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD.

**EXPRESIÓN DE HER 2 NEU Y SU RELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO NUÑEZ TRENADO**

**ASESOR DE TESIS:
DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA**



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.

**EXPRESIÓN DE HER 2 NEU Y SU RELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN
PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

VoBo

**DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA**

**DR ARTURO HERNANDEZ CUELLAR
SUBJEFE DE ENSEÑANZA SERVICIO DE ONCOLOGIA**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, a quien le debo todo y me dio la oportunidad de llegar a este mundo y de realizar mis sueños.

A mis padres, Néstor y Ofelia, quien gracias a su esfuerzo, sacrificio, amor y dedicación he logrado desarrollarme y conseguir mis objetivos.

A mi hija María José “Majo”, lo más importante en mi vida, el impulso para desarrollarme profesionalmente y seguir adelante para poder ofrecerle lo mejor de la vida

A mi esposa Claudia por su paciencia; por aceptar a compartir una vida con poco tiempo para estar juntos e inspirarme y ayudarme a seguir adelante

A mis Hermanos, Néstor y Jonathan quienes siempre han estado a mi lado, apoyándome y siendo la mejor compañía

Al Dr. Rogelio Martínez, por brindarme la oportunidad de conocer el valor y la riqueza de esta hermosa profesión, siendo una persona entusiasta y desinteresada en la enseñanza de la Oncología.

A la Dra. Rosalva Barra, por su gran apoyo en toda mi residencia, en especial en el tercer año

Al Dr. Arturo Hernández Cuellar por su gran entusiasmo por la enseñanza.

A mis maestros, a todos y cada uno de ellos con los que pude convivir y que gracias a sus enseñanzas contribuyeron con mi formación como Oncólogo. Con especial énfasis a los Doctores Román Bassaure, Torres Lobatón, Dimas, De la Garza, Luis Díaz Rodríguez, García Estrada, Oliva, Morales, Miranda, Ávila, Quintero, Lara, Aragón, Tenorio, Muciños y Mota

A mis amigos y compañeros residentes, con los que conviví durante la etapa de mi formación, haciendo este viaje más agradable. Especialmente a mis amigos el Dr. Alfonso Torres Rojo y el Dr. Víctor H Mercado Gómez pues ahora considero que tengo 2 hermanos más.

ÍNDICE:

AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
DEDICATORIAS	3
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	17
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	46
RESULTADOS	54
DISCUSIÓN	68
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFIA	73

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más importantes en México por su frecuencia y su mortalidad. El diagnóstico en etapas avanzadas es casi una constante, debido entre otras cosas, a la indolencia de los individuos y médicos ante signos indicadores de afección gástrica. Aunque se conoce su evolución natural y patrones de diseminación, lo que ha posibilitado diseñar tratamientos más racionales, poco se ha logrado en cuanto a su control.

El cáncer gástrico sigue siendo una de las diez causas más comunes de cáncer en el mundo con variaciones en la incidencia y supervivencia basadas en el sitio geográfico.

El cáncer gástrico a nivel mundial; es la segunda causa más común de muerte; con 60% de los casos en los países desarrollados, así como altas tasas de incidencia en hombres japoneses y las tasas se han incrementado en Europa del Este, Sudamérica y Asia pero inferiores en Estados Unidos, África del Norte y Australia.

En Latinoamérica también se muestran importantes variaciones geográficas en su incidencia y mortalidad. Teniendo tasas de mortalidad elevadas en países como Chile, Costa Rica, Jamaica Uruguay, Colombia, Ecuador, Paraguay, Salvador y República Dominicana.

En el mundo el promedio de supervivencia para el cáncer Gástrico es de 21% pero en Costa Rica es menor del 15% y el porcentaje de detección del Cáncer Gástrico en su estadio temprano es solamente del 3% al 7%. (*1)

Con lo que respecta a HER 2/ neu y como se detallará más adelante; HER-2/neu, es un oncogén, también conocido como c-erbB-2, el cual codifica para un receptor de tirosinquinasa transmembranal, receptor homólogo al del factor de crecimiento epidérmico. Las moléculas de HER pertenecen a una familia de glicoproteínas que contienen un dominio extracelular para unir ligandos, un dominio

transmembranal lipofílico corto y un dominio intracelular el cual lleva la actividad de tirosincinasa. Su gen se encuentra ubicado en el Cromosoma 17q21, el cual está relacionada con el oncogén v-erbB del virus de la eritroblastosis aviar. La proteína codificada por este gen denominada p185 se propone como un receptor de factores de crecimiento involucrados en el crecimiento y progresión de las células malignas. Sin embargo, el ligando de p185 aún no se puede determinar. El gen HER-2/ neu se encuentra amplificado del 10% al 30% de los casos de cáncer de mama en humanos. Otros tipos de cáncer como lo son el de ovario, gástrico, adenocarcinoma de pulmón, cuello de útero, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello pueden tener amplificado el gen.

La prevalencia de expresión de HER-2/ neu muestra una amplia variación en diferentes estudios en los diferentes tumores. El valor pronóstico de c-erbB-2 ha sido manifiesto en primer lugar en cáncer de mama en pacientes con sobreexpresión de este gen los cuales tienen una tasa menor de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida global que los pacientes sin sobreexpresión.

En el cáncer gástrico también existe evidencia que muestra que la sobreexpresión de esta proteína es un nuevo factor pronóstico independiente de supervivencia global (* 38). Sin embargo, algunos estudios no han logrado encontrar una asociación con el pronóstico. Por otra parte, con la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales como Trastuzumab, HER-2/neu puede ser objeto de tratamiento en esta enfermedad.

La inmunohistoquímica y la fluorescencia en hibridación in situ (FISH) son las técnicas que se recomienda de forma rutinaria para determinar el estado de HER-2/neu, en términos de proteína sobre expresada o de amplificación genómica respectivamente.

ASPECTOS HISTÓRICOS

El registro cronológico de la cirugía gástrica constituye una parte muy importante sobre los orígenes en las operaciones abdominales oncológicas.

La existencia de la úlcera gástrica fue reconocida por Diocles de Caristo (350 a.de C.) Celso y Galeno (131 – 201d. de C). Marcelo Donato de Mantua describió por primera vez una úlcera gástrica en una autopsia realizada en 1586 Muralto describió la úlcera duodenal en una autopsia practicada en 1688.

En 1737 Morgagni describió ambos tipos de úlceras en una autopsia. Guy de Chauliac describió el cierre de una herida gástrica penetrante en 1363. Numerosos informes procedentes de los siglos XVII y XVIII refieren la práctica de gastrotomías para la extracción de cuerpos extraños. En 1833 William Beaumont publica un trabajo sobre la función gastrointestinal. E 1875 Sidney Jones notificó el buen resultado de la primera gastrostomía para alimentación. Posteriormente se describen las diferentes técnicas de gastrostomías por Witzel (1891), Stamm (1894), y Jenaway (1913).

Paen realizó la primera gastrectomía distal la cual no tuvo éxito con gastroduodenostomía para tratar un cáncer en 1879. El paciente murió 5 días posteriores a la cirugía. En 1880 Rydygier realizó la resección de un cáncer gástrico distal y el paciente murió 12 horas después. Billroth fue el primer cirujano en tener éxito al reseccionar la Porción distal del estómago. La paciente Therese Heller, tenía cáncer gástrico distal y el cirujano realizó una gastroduodenostomía (Billroth I) para permeabilizar el tubo digestivo que cerró mediante una sutura con puntos separados con seda. La paciente se recuperó pero murió 4 meses después por carcinomatosis abdominal. Aunque Billroth anastomoso de primera instancia el duodeno con la curvatura menor del muñón gástrico, posteriormente prefirió hacerlo con la curvatura mayor para construir la gastroduodenostomía. En 1881 Anton Wolfer realizó una gastroyeyunostomía en asa para paliar una obstrucción por cáncer gástrico distal. En 1884 Rydygier informa la realización de una gastroyeyunostomía que fracasó para la paliación

de una obstrucción benigna distal del estómago. En 1885 Billroth realiza con buenos resultados una gastrectomía distal con gastroyeyunostomía (Billroth II) para tratar el cáncer gástrico.

La primera gastrectomía con éxito la realizó Rodman en Filadelfia.

En 1892 Kocher describe la técnica para la movilización del duodeno que lleva su nombre. (* 2)

ANATOMIA QUIRÚRGICA DEL ESTÓMAGO:

Durante la quinta semana del desarrollo gestacional se forma el estómago como una dilatación del intestino tubular del embrión. Al final de la séptima semana adquiere su forma asimétrica y posición definitiva al descender, girar y dilatarse en forma progresiva junto con un alargamiento desproporcionado de la curvatura mayor.

Relaciones anatómicas y estructura macroscópica:

El estómago se reconoce por su forma asimétrica con forma de pera y es la estructura proximal del tubo digestivo dentro del abdomen. La porción del estómago que se une al esófago se denomina cardias. El esfínter esofágico inferior es una estructura anatómicamente indistinguible, pero fisiológicamente demostrable, ubicado en un punto proximal al cardias en la unión gastroesofágica. En la porción distal del estómago se ubica el esfínter pilórico que lo conecta con la porción proximal del duodeno. El estómago está relativamente fijo en esos sitios pero su parte media es móvil.

El segmento más alto del estómago es una porción distensible denominada fondo, que se relaciona por arriba con el diafragma y con el bazo en la parte lateral. El ángulo de His es el sitio en el que el fondo gástrico se une con el lado izquierdo de la unión gastroesofágica. Por lo general se considera que el límite inferior del fondo es un plano horizontal que pasa a la altura de la unión gastroesofágica; distal a la cual se ubica el cuerpo del estómago. Éste contiene la mayor parte de

las células parietales u oxínticas; aunque también existen en menor cantidad en el cardias y el fondo. El límite derecho del cuerpo gástrico lo constituye la curvatura menor, con forma relativamente lineal, en tanto el límite izquierdo está formado por la curvatura mayor de forma redondeada. En la incisura angular, la curvatura menor gira de manera súbita hacia la derecha y marca el inicio anatómico del antro, que constituye del 25% al 30% distal al estómago. (* 3)

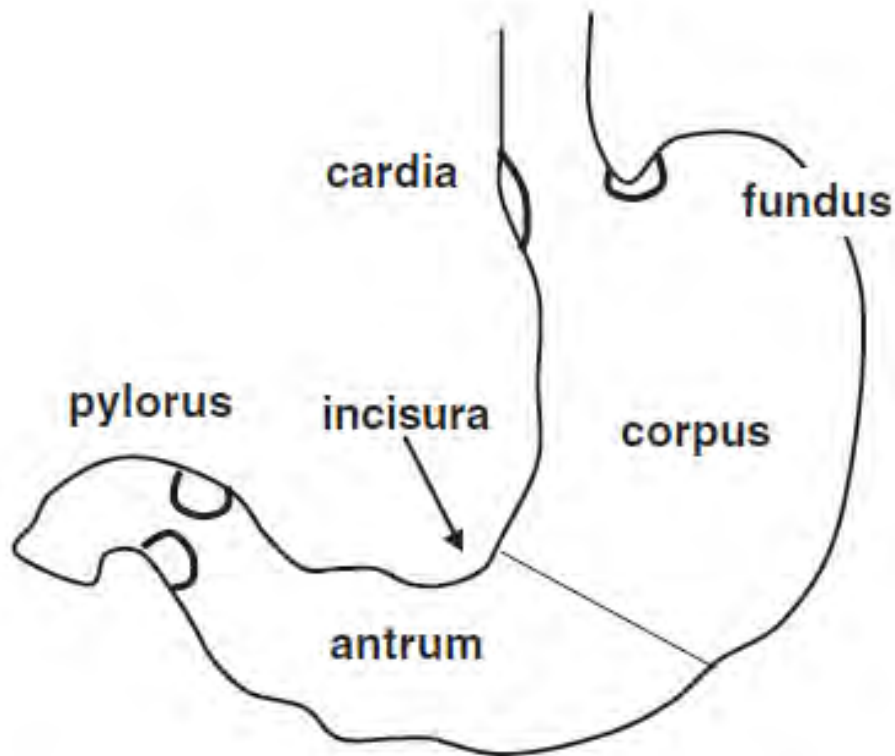


Figura 1: Anatomía topográfica del estómago

Los órganos que rodean al estómago son hígado, colon, bazo, páncreas y en ocasiones, riñón. El segmento lateral izquierdo del hígado casi siempre cubre una parte considerable de la pared anterior del estómago. En la parte inferior, el estómago se une con el colon transversal mediante el epiplón gástrico. La curvatura menor está unida al hígado mediante el ligamento gastrohepático, también conocido como epiplón menor. Por atrás del estómago se encuentra la retrocavidad de los epiplones y el páncreas (* 3)

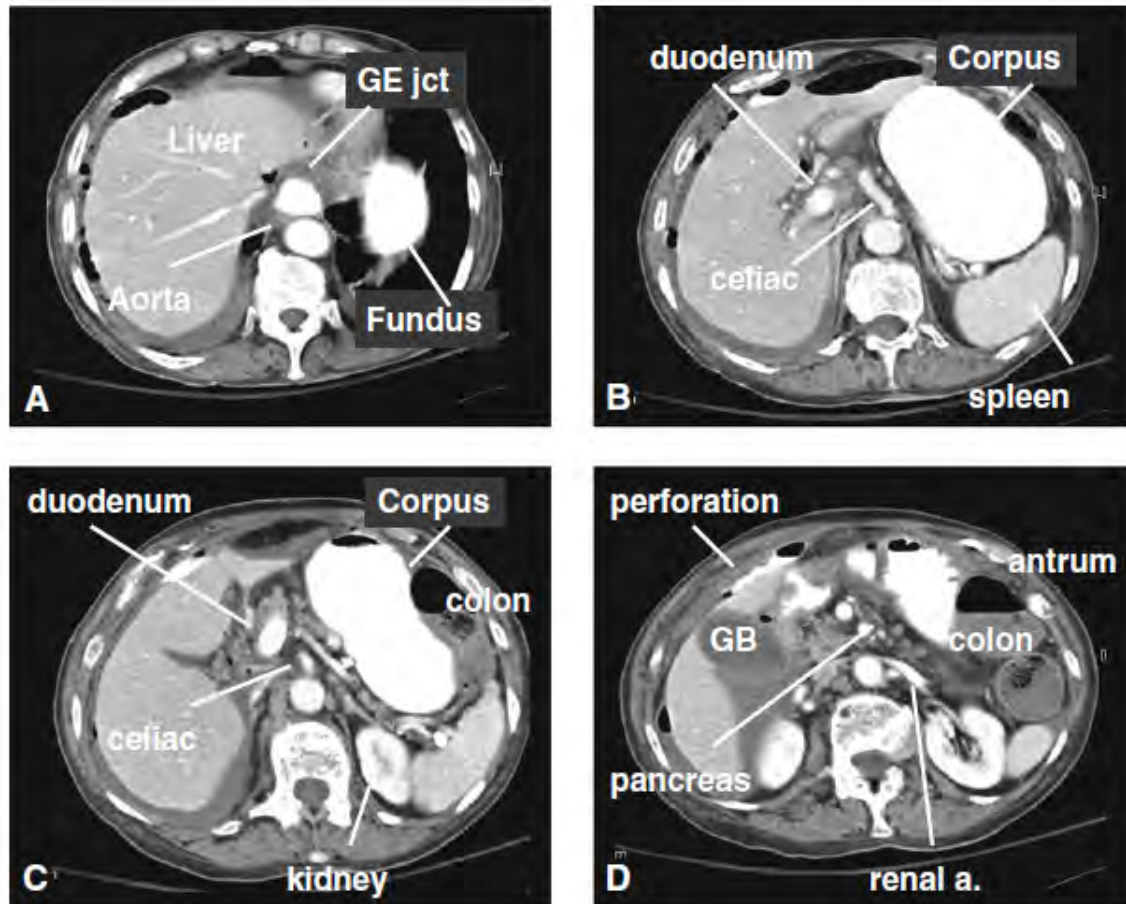


Figura 2: Imágenes por Tomografía Axial Computada (TAC) A: Relaciones del cardias y el fondo. B. Relaciones con el cuerpo proximal. C. Relaciones con el cuerpo distal, al nivel del tronco celiaco y de la arteria esplénica. D Relaciones del antro y el píloro

Circulación Arterial y Venosa:

El estómago es el segmento del tubo digestivo con mayor vascularización. Tanto el flujo sanguíneo al estómago como su retorno venoso en la pared gástrica es impresionante. La mayor parte del aporte sanguíneo al estómago proviene del tronco celíaco a través de 4 arterias nominadas.

Las arterias Gástrica Derecha e Izquierda forman un arco anastomótico que recorre la curvatura menor, en tanto que las arterias gastroepiplóicas derecha e izquierda forman un arco similar que recorre la curvatura mayor.

La arteria más grande que llega siempre al estómago es la Gástrica Izquierda que por lo general se origina en el tronco celiaco y se divide en sus ramas ascendente y descendente a lo largo de la curvatura menor.

A la gástrica izquierda sigue en tamaño la gastroepiplóica derecha, que se origina con relativa constancia en la arteria gastroduodenal, justamente por atrás de la primera porción del duodeno. La arteria gastroepiplóica izquierda se origina en la arteria esplénica y se une a la gastroepiplóica derecha para formar el arco gastroepiplóico, que se distribuye por la curvatura mayor.

La arteria gástrica derecha por lo general se origina en la arteria hepática, cerca del píloro y el ligamento hepatoduodenal; y se extiende en dirección proximal a lo largo del segmento distal del estómago.

En el fondo, a lo largo de la curvatura mayor proximal, se encuentran las arterias y venas gástricas cortas, que provienen de la circulación esplénica. También se pueden encontrar ramas vasculares provenientes de la circulación frénica que irrigan la porción proximal del estómago. (* 3)

Las venas que drenan el estómago casi siempre son paralelas a las arterias. Las venas gástrica izquierda (vena coronaria) y gástrica derecha casi siempre drenan hacia la vena porta, aunque en ocasiones la vena coronaria derecha drena en la vena esplénica. La vena gastroepiplóica derecha drena hacia la vena mesentérica superior cerca del borde inferior del cuello del páncreas, en tanto que la vena gastroepiplóica izquierda drena en la vena esplénica.

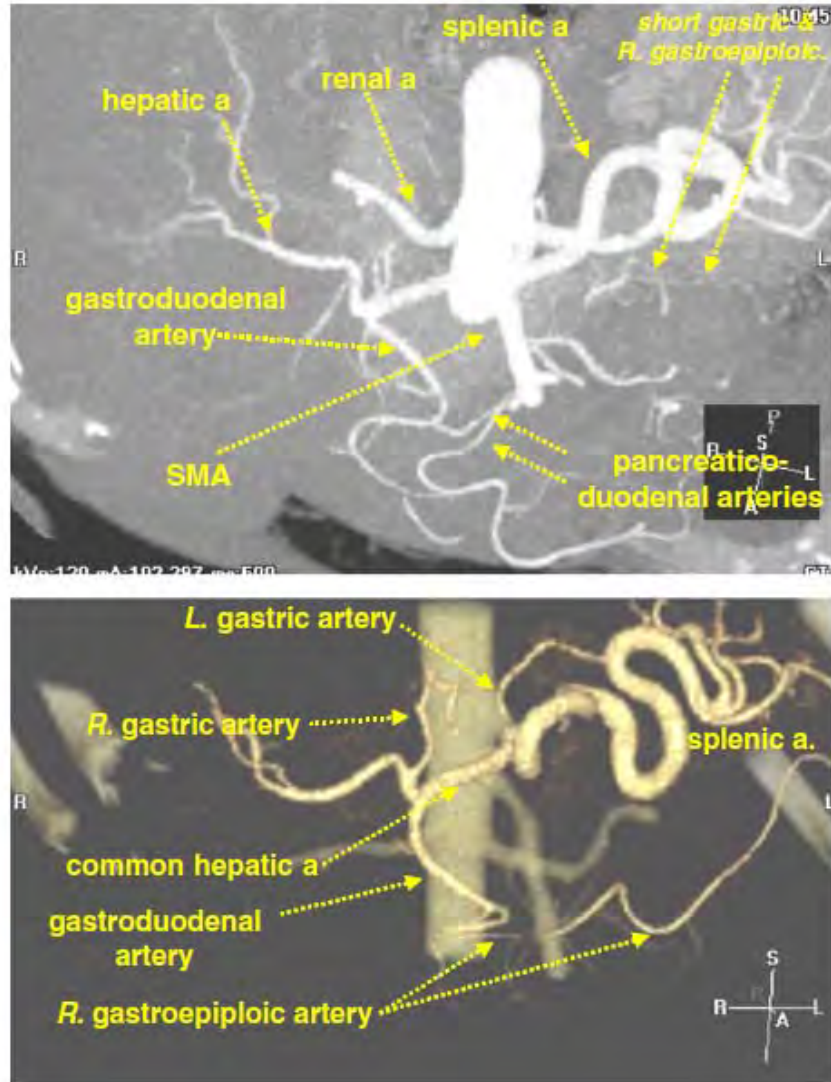


Figura 3: Imagen por angiorrresonancia magnética de la anatomía vascular del estómago. (Superior) fase de máxima intensidad que muestra las ramas del tronco celiaco con los órganos subyacentes. (Inferior) Proyección tridimensional de las ramas del tronco celiaco.

Lo profuso de la circulación gástrica, así como lo numeroso de sus anastomosis tienen implicaciones importantes de tipo clínico como por ejemplo en la erosión de los vasos gástricos ya sea por enfermedad ácido péptica o por cáncer producen hemorragias que ponen en peligro la vida.

También si es necesario; la ligadura de 2 de las 4 arterias gástricas nominadas, sin que haya repercusión clínica; lo que se hace de rutina en la movilización del

estómago hacia el cuello, para lo cual se forma un pedículo a la altura de los vasos gástricos derechos y gastroepilóicos derechos.

Drenaje Linfático:

En forma general se puede decir que los vasos linfáticos gástricos se ubican en paralelo con los vasos sanguíneos. El cardias y la porción medial del cuerpo casi siempre drenan hacia los ganglios ubicados a lo largo de la gástrica izquierda y el tronco celiaco. La porción del antro ubicada a lo largo de la curvatura menor drena hacia los ganglios gástricos derechos y pilóricos, en tanto que la mitad del estómago distal, a lo largo de la curvatura mayor drena hacia los ganglios de la cadena gastroepilóica derecha. La porción proximal del estómago a lo largo de la curvatura mayor casi siempre drena hacia los ganglios que siguen la gastroepilóica izquierda o el hilio esplénico. El plexo intramural de ganglios linfáticos y venas es muy extenso lo que explica el hecho de que podrán existir indicios de células, malignas a varios centímetros de distancia del borde de resección del tumor macroscópico. El grupo de la arteria gástrica izquierda (formado por 10 a 20 ganglios) drena el cardias, el cuerpo y la porción de la curvatura mayor en relación con la arteria gástrica izquierda. El grupo de ganglios supra pilóricos de 3 a 6 ganglios, drena el territorio de la arteria gástrica derecha. El grupo pancreático esplénico formado por 3 a 5 ganglios drena el fondo y la parte superior del cuerpo. El grupo gastroepilóico derecho formado por 6 a 12 ganglios drena el territorio comprendido por la arteria con el mismo nombre. El grupo subpilórico formado por 6 a 8 ganglios se interconecta con la gastroepilóica derecha y la gastroduodenal derecha.

Para propósito de Estadificación en cáncer gástrico 16 grupos ganglionares han sido identificados por la Japanese Research Society for the study of Gastric Cancer (JRSGC). Designándose a los locales como R1, a los regionales como R2 y a los metastásicos como R3; los cuales se mencionan en la siguiente figura y tabla. (* 3, * 4)

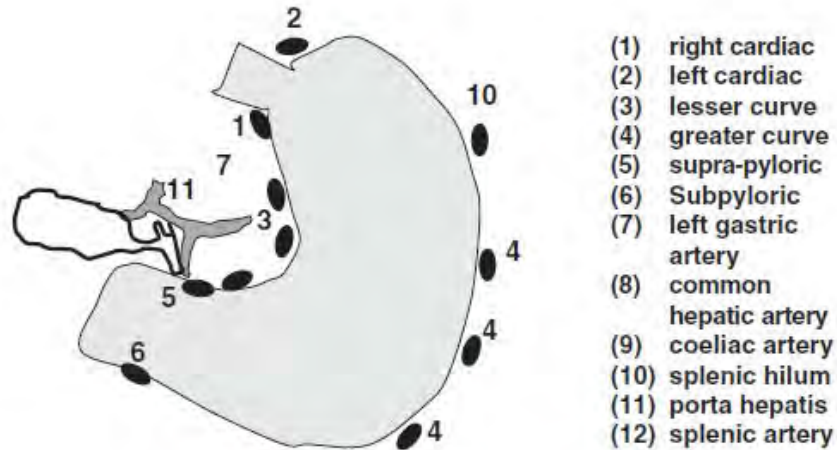


Figura 4.- Sitios regionales de drenaje linfático del estómago, acordados por la Japanese Research Society for the study of Gastric Cancer (JRS GC).

TABLA 1: Niveles ganglionares del cáncer gástrico, clasificación acordada por la Japanese Research Society for the study of Gastric Cancer (JRS GC).

NIVEL	LOCALIZACIÓN (Grupo Ganglionar)	ANTRO	CUERPO/ FONDO
1	Paracardial Derecho	R2	R1
2	Paracardial Izquierdo	R2	R1
3	Curvatura Menor	R1	R2
4	Curvatura Mayor	R1	R2
5	Supra pilóricos	R1	R2
6	Infra pilóricos	R1	R2
7	Gástrica Izquierda	R1	R1
8	Arteria Hepática Común	R2	R2
9	Tronco Celíaco	R3	R3
10	Hilio Esplénico	R3	R1
11	Arteria Esplénica	R3	R1
12	Ligamento Hepatoduodenal	R2	R1
13	Cabeza del páncreas	R2	R2
14	Raíz del Mesenterio	R3	R3
15	Arteria Cólica Media	R3	R3
16	Para aórticos	R3	R3

Características Histológicas:

La pared del estómago tiene 4 capas distintas: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La capa interna del estómago es la mucosa, que esta formada por células epiteliales columnares de varios tipos. Debajo de la membrana basal de las células epiteliales se encuentra la lámina propia, que contiene tejido conectivo, fibras nerviosas, vasos sanguíneos, y células inflamatorias. Por debajo de la lámina propia se encuentra una pequeña capa delgada de músculo, denominada muscular de la mucosa. Juntos epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa constituyen la mucosa. El epitelio de la mucosa gástrica es columnar y posee glándulas. Las glándulas gástricas están recubiertas con diferentes tipos de células que varían de acuerdo con su ubicación en el estómago. También existen células endócrinas en las glándulas gástricas. A lo largo del estómago, el recubrimiento del epitelio esta formado básicamente por células epiteliales de superficie secretora de moco que se internan en grado variable en las criptas glandulares. Estas células también secretan bicarbonato, son importantes en la protección del estómago contra posibles lesiones debidas a ácido, pepsina, y sustancias irritantes ingeridas. En el cardias, las glándulas gástricas están ramificadas y secretan sobre todo moco y bicarbonato, pero poco ácido. En el fondo y el cuerpo, las glándulas tienen forma más tubular y las criptas son profundas. Las células parietales y principales abundan en estas glándulas. También se encuentran en ellas células secretoras de histamina semejantes a las células enterocromafines y células secretoras de somatostatina. Las células parietales secretan ácido y factor intrínseco hacia la luz gástrica a la vez que bicarbonato hacia el espacio intracelular

Las células parietales tienden a localizarse en la parte media de las glándulas que se encuentran en el cuerpo del estómago. Las células principales; también llamadas cimógenas, secretan pepsinógeno que se activa en un pH menor de 2.5 Tienden a agruparse en la base de las glándulas gástricas y su forma es columnar baja.

En el antro, de nuevo las glándulas gástricas se ramifican, son menos profundas, tienen pocas células parietales y tienen células G secretoras de gastrina y células

D secretoras de somatostatina. En toda la mucosa gástrica existen proporciones de células secretoras de hormonas teniendo 13% de las células epiteliales del estómago normal constituidas por células oxínticas o parietales; 44% por células principales, 40% por células mucosas y 3% por células endócrinas

En términos generales el antro produce gastrina pero no ácido, en tanto que la porción proximal del estómago produce ácido más no gastrina; no obstante tiene importancia reconocer dos hechos: el borde entre el cuerpo y el antro se desplaza en dirección proximal al incrementarse la edad en particular en el lado que corresponde a la curvatura menor y siempre hay cierta cantidad de células parietales en el antro.

La submucosa es la parte de la mucosa que se localiza debajo de la mucosa y contiene vasos sanguíneos ramificados abundantes conductos linfáticos, colágena, células inflamatorias, fibras nerviosas, y células ganglionares del plexo submucoso autónomo de Meissner. De esta capa submucosa rica en colágena depende la resistencia de las anastomosis gastrointestinales. Tanto mucosa como submucosa se encuentran plisadas y forman los pliegues gástricos macroscópicos, que tienden a aplanarse cuando el estómago se distiende.

Bajo la submucosa se encuentra la capa muscular propia; también denominada muscular externa, que es gruesa y esta formada por una capa interna incompleta cuyas fibras se distribuyen en forma oblicua, una capa media completa con disposición anular que tiene continuidad con la capa anular del esófago y el píloro; y una tercera capa externa completa con disposición longitudinal que tiene continuidad con la capa longitudinal del esófago y el duodeno. En la túnica muscular propia se localiza una extensa red de ganglios y nervios autónomos que constituyen el plexo mientérico de Auerbach

La capa externa del estómago es la serosa, que también se denomina como peritoneo visceral. Este recubrimiento dota a las anastomosis gástricas de una considerable resistencia a la tensión. Cuando los tumores que se origina en la mucosa penetran e invaden la serosa es común que hayan metástasis peritoneales microscópicas o macroscópicas, debido a la diseminación de células tumorales. (* 5)

MARCO TEORICO:

1.- EPIDEMIOLOGIA

1.1.- Incidencia y Mortalidad

El cáncer gástrico sigue siendo uno de los diez cánceres más comunes en el mundo, con variaciones en la incidencia y supervivencia basadas en el sitio geográfico. En cifras globales a nivel mundial en el 2007 ocupó el tercer lugar en casos nuevos de cáncer en el sexo masculino con 691 432 casos y en las mujeres ocupó el quinto lugar con 375 111 casos. En los países desarrollados ocupó el cuarto lugar en hombres con 214 534 casos y en las mujeres ocupó el quinto lugar con 123 773 casos. En los países en vías de desarrollo ocupa el segundo lugar en hombres 474 580 casos y en mujeres el tercer lugar con 250 650 casos. En cuanto a mortalidad a nivel mundial ocupa el segundo lugar en términos generales en el sexo masculino con 511, 549 casos y el cuarto lugar en el sexo femenino con 288 681 casos. En países desarrollados la mortalidad en el sexo masculino ocupó el cuarto lugar con 141,218 casos y en el sexo femenino el cuarto lugar con 89,620 muertes. En los países en vías de desarrollo en el sexo masculino ocupó el tercer lugar con 370,158 muertes y en la mujer el tercer lugar con 199,391 muertes registradas (* 9)

En Europa ocupa el sexto lugar, por debajo de lo que es el cáncer de pulmón, mama, colorrectal, próstata y vejiga. En donde se estimaron 174 000 nuevos casos para el 2002. Representando aproximadamente el 6% de los nuevos casos de cáncer. (* 6)

La incidencia del cáncer gástrico varía en gran medida de acuerdo a la población, existiendo una marcada variación geográfica. La tasa de incidencia anual estandarizada es elevada en el oriente siendo de 29.6/ 100 000 hombres y en el sureste de Europa de 18/ 100 00 hombres. Al igual que en el sexo femenino presentando tasas de 5.9 / 100 000 mujeres para el norte de Europa y de 6.6 / 100 000 mujeres para el Oeste de Europa. (* 6)

Con mucho la mayor incidencia se aplica a Japón, pero altas tasas también se encuentran en China, América Central y del Sur.

En comparación hay bajos índices para América del Norte, India, Australia y Nueva Zelanda.

Las elevadas tasas en Japón a menudo son atribuibles a una alta ingesta de sal, aunque no se ha podido demostrar una relación consistente.

En Italia, se ha presentado una marcada disminución en la incidencia y en la mortalidad en ambos sexos, Esta disminución es más notable en los hombres del grupo de edad de 55 años. Disminuciones similares se han observado en muchos países. En contraste con la disminución en la incidencia y en la mortalidad, se ha notado un incremento de localización proximal como en el Cardias. Lo cual contrasta con la predominancia por los tumores gástricos distales que se presenta en Japón. Pero a pesar de esto; el porcentaje de tumores proximales gástricos también se ha incrementado y principalmente en pacientes jóvenes.

La presencia de un mejor pronóstico en los casos de tipo intestinal es alta en las áreas en donde el cáncer gástrico tiene una incidencia elevada como en Japón. (* 7)

La tasa de incidencia por sexo entre hombre / mujer es de aproximadamente 1.5 a 1 en términos generales. (* 6)

El hombre presenta 5 veces mas frecuente cáncer gástrico de localización proximal o cardial con respecto a las mujeres (* 8)

En Latinoamérica también se observan importantes variaciones geográficas en su incidencia y mortalidad. Mientras las tasas de mortalidad son muy altas en Chile Costa Rica Uruguay, Jamaica Colombia, Ecuador, Paraguay, El Salvador y República Dominicana. En el mundo el promedio de sobrevida para el cáncer gástrico es de 21% pero en Costa Rica es de 15%. Al igual que en el resto del mundo, en Latinoamérica se observa una mayor mortalidad en los hombres. Esta diferencia se ha mantenido a través de los años con una relación de 1.7 a 1 hombres por mujeres. En Brasil en el 2002 se reportaron 13, 600 nuevos casos de cáncer gástrico en hombres y solo 6,750 casos en mujeres.

A pesar de la incidencia actual, esta ha declinado dramáticamente desde 1930 en los países desarrollados particularmente en los Estados Unidos. Este fenómeno se atribuye a la reclasificación de los Adenocarcinomas del cardias y de la Unión Gastroesofágica, aunque comparten un similar comportamiento biológico. En México el cáncer gástrico concentró el 9% de las muertes por cáncer según el Reporte Histopatológico de Neoplasias 2002. Registró una tasa de 5.0 defunciones por cada 100 000 habitantes en toda la población afectando en un 4% más a la población masculina en todos los grupos de edad. El cáncer gástrico concentró el 3% de los casos de cáncer diagnosticados en México en el año 2001 con 3 casos registrados por 100 000 habitantes (* 10)

1.2.- Supervivencia:

Durante las últimas décadas el cáncer gástrico ha presentado una disminución en su mortalidad en algunas áreas del mundo. En general los países con una alta incidencia de cáncer gástrico muestran también una disminución en la incidencia en relación con los países con baja incidencia. Esto se ha presentado debido a la mejora de programas de detección oportuna en aquellos países de alto riesgo como Japón lo cual ha disminuido sustancialmente la mortalidad. En contraste en Estados Unidos y en Europa aunque se ha descubierto el cáncer gástrico en etapas tempranas la sobrevivencia a 5 años continúa siendo baja de aproximadamente 10 al 20%. En Europa la tasa relativa de sobrevivencia en cáncer gástrico en el periodo comprendido entre el 2000 y el 2002 fue de 25% a 5 años. En la población en general, pero en menores de 45 años fue del 35%, sin embargo el cáncer gástrico fue raro en este grupo de edad. La sobrevivencia declina conforme avanza la edad siendo el grupo de 74 años y más el que presenta el rango más bajo con solo el 19% (* 11)

1.3.- Prevalencia:

La prevalencia en cáncer gástrico es el número de personas que viven con el diagnóstico de la enfermedad en un periodo de tiempo. En Europa, para ambos sexos, el cáncer gástrico representa el 4% del total de la prevalencia de cáncer. En el 2002 la prevalencia fue de 85 por cada 100 000. La prevalencia a 5 años que es el número de personas que viven por 5 años con la enfermedad fue de 37 por cada 100 000 (* 12)

1.4.- Distribución por Edad y Sexo:

La edad global de incidencia de cáncer gástrico para los hombres fue de aproximadamente 2.2 veces mayor que para las mujeres alrededor 1990. Los hombres tenían tasas más altas en todas las regiones, con razón de hombre / mujer que van desde 1.8 a 1 para África a 2.5 a 1 en el Reino Unido. En general la relación ha sido estrecha 1 a 1 en virtud de los grupos de edad de los 40 a 50 años, pero mayor en los grupos de más edad. En general una mayor relación hombre / mujer se ha reportado para la variedad histopatológica intestinal que para la difusa. El cáncer gástrico es en general una enfermedad de los grupos de mayor edad en la mayoría de los países.

1.5 Raza:

En Australia Sur los datos indican una mayor incidencia de cáncer gástrico en los aborígenes que en los caucásicos y otros no residentes de Asia, con un riesgo relativo para los aborígenes de 2.21 (IC 95%). En comparación los residentes de Asia tuvieron una incidencia similar a la de otras personas no aborígenes residentes. La elevada incidencia en la población aborigen probablemente refleja su nivel de vida con un pobre acceso a los servicios médicos de buena calidad, con falta de técnicas de refrigeración, dietas con bajo contenido en frutas y

verduras. En Estados Unidos los datos indican que la población negra tiene una incidencia de aproximadamente el doble que los residentes blancos, con un riesgo relativo de 1.93 en comparación con la población blanca, lo cual puede ser atribuible a diferencias en la dieta y a las influencias ambientales.

2.- ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.-

2.1.- Dieta:

La comida y la dieta juegan un importante rol en la prevención o desarrollo del cáncer gástrico. Recientemente la World Cancer Research Fund (WCRF) y el American Institute for Cancer Research (AICR) en un reporte extenso basado en la literatura científica demuestran que la dieta y la actividad física pueden prevenir el cáncer y concluyen que el cáncer gástrico puede ser prevenido con una dieta apropiada y factores asociados. Posterior a una revisión sistemática de la literatura basada en 722 publicaciones médicas por expertos se pudo concluir que existe fuerte evidencia de que la dieta rica en vegetales y frutas puede prevenir el cáncer gástrico debido a su propiedad antioxidante y por inhibir nitrosaminas endógenas a través de su contenido de vitamina C y de otros micronutrientes. También existe fuerte evidencia que los alimentos salados, los preservados en sal y eventualmente los ahumados son causa de cáncer gástrico. Debido a que estos alimentos pueden contener niveles elevados de N-nitrosaminas o sus precursores. Los alimentos salados también tienen funciones abrasivas que predisponen a degeneración de la mucosa gástrica. Existe evidencia limitada de que las leguminosas en especial la soya y sus derivados y los alimentos que contienen selenio poseen acción protectora en contra del cáncer gástrico. También existe evidencia limitada de que el chile, las comidas muy condimentadas, carnes ahumadas, y en barbacoa de origen animal son causantes de cáncer de estómago. (* 13)

2.2. Tabaco:

La relación entre cáncer gástrico y tabaquismo ha sido reconocida. El European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) mostro una asociación significativa entre el tabaquismo y el riesgo para cáncer gástrico esta relación fue de 1.45, 1.7 y 1.8 para los fumadores siendo hombres o mujeres respectivamente. El riesgo aumentó dependiendo de la intensidad y duración del tabaquismo La asociación entre tabaquismo intenso (mas de 20 cigarros al día) y alcoholismo (mas de 5 ocasiones en 14 días) incrementan el riesgo para cáncer gástrico no cardial hasta 5 veces en comparación con los no fumadores. Aproximadamente hasta el 18% de los casos de cáncer gástrico pueden ser atribuidos al tabaquismo. (* 14)

2. 3. Infección por Helicobacter Pylori:

La infección con la bacteria Helicobacter pylori (H. pylori) se establece como una condición necesaria como la causa de casi todos los casos de cáncer gástrico. Sin embargo, la infección con el H. pylori no es causa suficiente para el desarrollo de cáncer gástrico. (* 13)

H. pylori fue aislado en 1982, y fue reconocido como un carcinógeno humano por la IARC en 1994, pero los mecanismos de acción específicos para el desarrollo de las neoplasias gástricas aun no se conocen. Los países con tasas de alta incidencia de cáncer gástrico típicamente también presentan una alta prevalencia de infección por H. pylori, y la disminución de la infección por H. pylori en los países desarrollados sigue disminuyendo la incidencia de cáncer gástrico .La infección por H. pylori no aumenta el riesgo de cáncer en el cardias gástrico. (* 15) La asociación entre la infección y el consiguiente riesgo de cáncer gástrico no cardial es de aproximadamente seis veces. Suponiendo una prevalencia media de H. pylori del 35% en los países industrializados, un riesgo incrementado seis veces para cáncer gástrico no cardial; sugiere que aproximadamente el 65% de los cánceres gástrico no del cardias son atribuibles a la infección por H. pylori y

por lo tanto potencialmente pueden prevenirse mediante el control de la infección (* 15). La infección a H Pylori se encuentra asociada a inflamación gástrica crónica, gastritis atrófica, disminución en la concentración de vitamina C en el jugo gástrico. Estudios experimentales en animales han demostrado que la infección por H Pylori desarrolla adenocarcinoma gástrico por acción de la inflamación crónica. En humanos el 81.2% de los cánceres gástricos tienen una asociación con infección por H. Pylori (* 16). La infección por H Pylori incrementa de 3 a 6 veces más el riesgo, especialmente distales y de tipo intestinal. Sin embargo su verdadero rol patogénico aún es controversial, pues solo una minoría de los pacientes infectados desarrollará cáncer gástrico. H Pylori es responsable del desarrollo de la gastritis crónica antral y se ha reconocido como un carcinógeno tipo I o definitivo por la OMS basado en las siguientes afirmaciones. Se ha demostrado H Pylori en la mucosa no comprometida de pacientes con cáncer gástrico o condiciones pre malignas como metaplasia intestinal y gastritis crónica atrófica. Se ha demostrado de 3 a 6 veces más el riesgo de adquirir cáncer gástrico en poblaciones infectadas por H Pylori comparadas con poblaciones no infectadas. Sin embargo no todos los estudios poblacionales muestran una correlación geográfica. Al usar la seropositividad como marcador de infección en estudios de casos y controles se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* se asocia con riesgo de cáncer gástrico (Odds ratio 2.8 – 6). El hecho de que la infección por H Pylori ocurra precozmente en la vida parece ser un requisito, Aquellos que lo adquieren tardíamente tendrán mayor riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y menos de cáncer gástrico. Existen casos de cáncer gástricos negativos para H pylori, sin embargo tienen fenómenos clínico patológicos diferentes, lo que permite asumir la hipótesis de que en la carcinogénesis gástrica están involucrados otros factores diferentes a la infección por H pylori. Si se estudiara endoscópicamente como grupo de riesgo a los mayores de 45 años, con anticuerpos positivos para H pylori se perderían los 30% de los casos no asociadas a H pylori y los cánceres cardiales. La frecuente asociación de gastritis atrófica y metaplasia intestinal puede negativizar al H pylori en la mucosa, por lo que se pueden encontrar serologías negativas. El 15.6% de

los pacientes negativos para H pylori por serología de ELISA, fueron positivos por reacción de PCR.

Se ha demostrado una caída de cánceres gástricos distales en relación a la disminución en la infección por H pylori, en los países industrializados, sin embargo de manera concomitante ha aumentado la frecuencia de los cánceres cardiales y esofágicos (* 17)

Hansen y colaboradores han señalado que la infección por Helicobacter pylori no tiene un rol tan relevante en la patogénesis del Cáncer gástrico cardial como el observado en la ubicación antral. Incluso se ha observado un probable rol protector de Helicobacter pylori en el desarrollo del Cáncer Gástrico cardial. Tomadas en conjunto, estas observaciones sugieren que el Cáncer Gástrico cardial es una forma emergente y particular de cáncer gástrico (* 18)

2.4.- Infección por Virus de Epstein Barr:

El virus de Epstein-Barr (VEB), tradicionalmente asociado a neoplasias linfoides, también ha sido descrito en tumores epiteliales como carcinoma nasofaríngeo y linfopiteliomas de distintos órganos, incluyendo el estómago. Este virus es detectado en aproximadamente el 10% de los casos de cáncer gástrico. En estos casos el 100% de las células tumorales se encuentran infectadas por el virus; lo que supone un evento inicial de infección y posteriormente su expansión clonal. En esta ubicación, los linfopiteliomas no representan más del 5% de los tumores gástricos, sin embargo, en los últimos años se ha demostrado una emergente asociación entre el Virus de Epstein Barr y el Cáncer Gástrico. En efecto, diversas publicaciones señalan una asociación de 6,9% a 18% entre VEB y Cáncer Gástrico con características clínico-patológicas únicas, como predominio en hombres, localización alta (cardias y tercio medio del estómago) y una frecuencia similar de los subtipos “intestinal” y “difuso”. Recientemente se han analizado las características clínico-patológicas del Cáncer Gástrico asociado a

VEB en Chile, encontrando una asociación de 16,8% (31/185), una de las más altas del mundo, y un perfil clínico-patológico único. (* 19) Este perfil se caracteriza por una distribución similar entre ambos sexos, una fuerte asociación con ubicación cardial y un predominio del patrón histológico “difuso”. Dado que estas características han sido descritas en México y en descendientes mexicanos en Estados Unidos, por lo cual se ha sugerido la presencia de un perfil único del Cáncer Gástrico asociado a VEB en Latinoamérica.

2.5.- Condiciones Mórbidas Predisponentes:

Esófago de Barret y Cáncer Proximal: Los portadores con dicha enfermedad deben de ser sometidos a estudio preventivo por el riesgo de desarrollar cáncer gástrico proximal o de esófago distal en cifras que varían entre un 0.2 a un 2% anual.

Gastritis atrófica y Metaplasia Intestinal: Estos fenómenos aparecen como precursores del cáncer gástrico de tipo intestinal, condiciones que son frecuentes en las poblaciones con mayor incidencia de cáncer gástrico; pero sin embargo, solo un porcentaje bajo de estos pacientes desarrollará cáncer gástrico; situación que pone de manifiesto que existen otros factores involucrados en el desarrollo de la neoplasia. Un hecho indiscutible es que el riesgo de cáncer es 90 veces mayor en pacientes con gastritis atrófica multifocal severa.

La metaplasia intestinal que sigue o acompaña a la gastritis crónica atrófica es una forma de reparación del epitelio que se caracteriza por la aparición de múltiples células intestinales desencadenadas por varios factores, entre otros la presencia de *H pylori*. La metaplasia colónica que se caracteriza por la presencia de células caliciformes secretoras de mucinas, es la más relacionada con la presencia de cáncer gástrico. Poblaciones con alta prevalencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal tienen un riesgo hasta 25 veces más de desarrollar cáncer gástrico

Anemia Perniciosa: Aparece como secuela de la gastritis crónica atrófica autoinmune dirigida en contra de la H- K ATP asa en la célula parietal gástrica y se asocia con un riesgo elevado de cáncer gástrico de tipo intestinal. De un 5 a 10% de los pacientes con anemia perniciosa desarrollarán cáncer gástrico, similar a la frecuencia esperada para la enfermedad en algunas poblaciones.

Úlcera Gástrica y Gastrectomía Subtotal: Se ha demostrado un riesgo mayor en los pacientes con enfermedad ácido péptica (OR 1.8) no variando en ulcerosos pre pilóricos y disminuyendo en la ulcera duodenal (OR 0.6) . Las resecciones gástricas amplias por enfermedad benigna se asocian con el desarrollo de cáncer gástrico en el muñón en 15 a 20 años posteriores a la cirugía (OR 1.5- 3) El riesgo parece ser mayor en las resecciones de tipo Billroth II . Estos pacientes presentan un incremento del 50 al 70% en riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico posterior a 20 años.

Pólipos Adenomatosos, Enfermedad de Menetrier, Síndromes de inmunodeficiencia , Historia familiar de cáncer gástrico, grupo sanguíneo A, Síndrome de Lynch tipo II, nivel socioeconómico bajo; son más de los factores de riesgo para desarrollo de cáncer gástrico (* 20)

3.- Modelo de Carcinogénesis Gástrica:

El siguiente modelo fue enunciado en 1988 por Pelayo Correa y es el que más claramente explica la carcinogénesis del tipo intestinal. El *Helicobacter Pylori* produce una gastritis crónica superficial, que en un individuo susceptible, interactuando crónicamente con factores ambientales, evoluciona hacia una gastritis crónica atrófica sobre la cual se instalan áreas de metaplasia intestinal, que posteriormente presentan displasia y finalmente desarrollan un adenocarcinoma (* 21) A diferencia del tipo intestinal, pareciera ser que el tipo difuso se relaciona más con gastritis crónica superficial no atrófica El mecanismo

de carcinogénesis se puede describir de la siguiente manera: La gastritis crónica superficial de larga evolución, causada por infección crónica por *H Pylori*, anemia perniciosa o dieta rica en sal conducen a gastritis atrófica y a metaplasia intestinal. Posteriormente la atrofia gástrica se relaciona a pérdida de la masa de células parietales y por lo tanto a una disminución en la producción de ácido clorhídrico, con hipo – aclorhidria, hipergastrinemia secundaria que se asocia a reflujo biliar, especialmente después del Billroth II, disminución de los niveles de ácido ascórbico luminal y un aumento compensador de la gastrina sérica, potente inductor de las células parietales gástricas. La inflamación crónica también produce daño celular con un aumento de la producción de radicales libres, disminución de los niveles de ácido ascórbico luminal y un aumento en el recambio celular. Estos aumentos producen un aumento en la proliferación celular debido al efecto de promotores como la hipergastrinemia o el reflujo biliar; aumento de los niveles luminales de mutágenos y los niveles luminales disminuidos producen un medio ideal para aumentar la carcinogénesis en huéspedes susceptibles. (*21).

4.- FACTORES GENÉTICOS:

En los Adenocarcinomas gástricos se reconocen dos vías de carcinogénesis principales. La primera y la más común (modelo supresor), que afecta al 80% de los casos, se caracteriza por la acumulación progresiva de alteraciones genéticas, que tiene lugar paralelamente a la evolución de la alteración histológica (gastritis-metaplasia-displasia-cáncer), Incluye, de forma característica, la anulación funcional de genes supresores, como APC, p53 o DCC y la activación de oncogenes como ras o myc. Los tumores originados a través de esta vía muestran una marcada inestabilidad cromosómica, son frecuentes las anormalidades citogenéticas, aneuploidia y pérdida de alelos. La vía alternativa (modelo mutador o RER) se caracteriza por la aparición de mutaciones diseminadas por todo el genoma. La señal distintiva de esta vía es la alteración de la longitud y

composición de pequeñas secuencias de bases del ADN (micro satélites). La presencia de una elevada incidencia de alteraciones de los micro satélites (inestabilidad de los micro satélites) se debe a un defecto en el sistema de genes reparadores del ADN (hMLH1,hMSH2, hPMS1, hPMS2, GTBP). La mutación de alguno de ellos origina una desestabilización que finalmente conduce a mutaciones generalizadas en todo el genoma.

Se han identificado alteraciones genéticas en oncogenes específicos y en genes supresores de tumores, similares a las que se observan en el cáncer colorrectal; como MCC (mutated in colon cáncer) en 33%, APC(adenomatous poliposis coli) en 34%. y DCC (delated colon cáncer) en 64%. La activación del oncogén RAS es un evento precoz en la carcinogénesis gástrica inducida por ENNG y la inactivación del gen p53 puede influenciar el desarrollo del cáncer. Se han demostrado alteraciones moleculares diferentes para el cáncer d tipo intestinal y para el difuso. Parece que existe un soporte genético o biológico que sustenta esas diferencias. La frecuencia de alteraciones de la mayoría de los marcadores biológicos es diferente en ambos tumores. En una elevada proporción de los tumores de tipo difuso y pobremente diferenciados se detecta inestabilidad de los micro satélites, además la frecuencia de amplificación de factores de crecimiento como c-met o K-sam es mayor, la frecuencia con que se encuentran mutaciones en el gen p53 es muy inferior, no se suele observar pérdida de función de los genes APC y DCC que actúan como moléculas de adhesión y frecuentemente hay disminución de la expresión de cadherina y cateninas de la matriz extracelular, también la actividad de enzimas proteolíticos de la matriz extracelular está significativamente elevada. Por el contrario, en los tumores de tipo intestinal la frecuencia de alteración de micro satélites es muy inferior, no se suele detectar alteraciones en la expresión de factores de crecimiento, sin embargo son muy frecuentes mutaciones en los genes p53, DCC y APC, a menudo hay sobreexpresión de cadherina y cateninas. (* 27) Los tumores de tipo intestinal bien diferenciados parecen seguir un patrón genético diferente que los tumores de tipo difuso y pobremente diferenciados. Se ha propuesto que la inestabilidad

genética juega un papel crítico en el desarrollo de los tumores poco diferenciados, que frecuentemente se desarrollan sobre mucosa no metaplásica en poblaciones más jóvenes. Por el contrario, en los tumores de tipo intestinal parece tener un mayor peso el modelo genético supresor y la acumulación progresiva de mutaciones en protooncogenes y pérdida de función de genes supresores.

Se encuentra sobreexpresión de protooncogenes c erb 2 (Her 2 neu) y erbB 3 que codifican para receptores de EGF (Factor de crecimiento epidérmico) en el cáncer de tipo intestinal y no en el difuso. Se demuestran anomalías en la familia de los receptores de FGF (Factor de crecimiento fibroblástico), en especial K- sam en cáncer de tipo difuso. Se ha demostrado alteraciones genéticas del gen E- cadherina en el 50% de los cánceres difusos. El defecto de los genes que reparan el ADN puede ser importante en un subgrupo de pacientes, con múltiples carcinomas gástricos asociados con adenomas, en donde la inestabilidad microsatélite se encuentran hasta el 50% de ellos. La acumulación de múltiples alteraciones genéticas dan lugar a la pérdida de genes supresores de tumores con lo cual se da una defectuosa reparación del ADN. Las anomalías genéticas más frecuentemente encontradas tienden a ser la pérdida de la heterocigosidad, de los genes supresores de tumores. Las mutaciones que alteran la función biológica de estos genes se han encontrado en asociación con el cáncer de estómago así como el de esófago y de colon. El gen que ha recibido mayor atención es el gen supresor tumoral p53, Esta es una proteína nuclear onco supresora que participa en el mantenimiento de la integridad genómica. Un daño en el DNA se obtiene como resultado del aumento de p53, que ocasiona detención en la fase G1 del ciclo celular. Los primeros estudios informaron pérdida de la heterocigosidad en 60 a 70% y mutaciones en 38 a 71% del gen p53 en cáncer gástrico. Además las mutaciones de p53 se observaron también en metaplasia intestinal en 38% y displasia gástrica en 8% lo que sugiere que las mutaciones del gen p53 puede ser un evento temprano y tal vez actúan conjuntamente con el oncogén RAS en la patogénesis del cáncer gástrico. Con lo que respecta con APC, este brazo se encuentra en el brazo largo del

cromosoma 5 y la inactivación del mismo ha resultado ser la puerta del mantenimiento para el inicio de la neoplasia colorrectal. Las anomalías en el gen APC pueden llevar a una perturbación de la adhesión celular normal alterada a través de la asociación con moléculas llamadas cateninas de células y moléculas de adhesión E – cadherina las cuales se conectan al citoesqueleto de actina a través de beta catenina para establecer la polaridad celular. Las mutaciones o pérdida del gen APC conducen a la susceptibilidad a las neoplasias de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y mutaciones somáticas del gen APC se producen en más de dos tercios de los carcinomas colorrectales esporádicos. Pruebas adicionales de apoyo para la función del APC en la patogénesis de algunas formas de cáncer gástrico viene del hecho de que los pacientes con poliposis adenomatosa familiar tienen 10 veces más riesgo de desarrollar cáncer gástrico en comparación con la población en general. Las mutaciones de gen APC se producen hasta en un 20% de los cánceres gástricos esporádicos y adenomas gástricos, principalmente en formas bien diferenciadas de cáncer gástrico intestinal en el que hasta el 60% pueden tener mutaciones del gen APC. El mecanismo de acción del gen APC es el de secuestrar e inactivar a beta catenina y al factor potenciador linfoide que actúa como factor de crecimiento promoviendo la transcripción. Una variedad de oncogenes y de proteínas codificadas por ellos también parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis del cáncer gástrico. Estas proteínas constituyen por lo menos cuatro grupos distintos: péptidos como factores de crecimiento que pueden ser secretados en el medio extracelular, de proteínas cinasas, incluidos a los receptores y no receptores de tirocin cinasas citoplasmáticas y serina/ treonina cinasas. Proteínas asociadas con la transducción de señales de membrana celular interna de superficie (membrana asociada a las proteínas G que regulan la generación de nucleótidos cíclicos) (* 20)

TABLA 2: Diferencias genéticas en el Adenocarcinoma Gástrico entre el tipo intestinal y difuso

Alteración genética detectada	Tipos Difuso	Tipo Intestinal
K- ras (mutación)	----	10%
C- met (amplificación)	40%	10%
K- sam (amplificación)	33%	---
Her 2 neu (amplificación)	---	20%
Bcl- 2 (LOH)	---	43%
p53 (LOH)	26%	60%
APC ((LOH)	---	60%
DCC (LOH)	---	50%
CD 44 (transcripción anormal)	90%	90%
Cadherina, catenina(delección)	50%	---
Genes reparadores (mutación)	64%	17%

- LOH = Pérdida del estado heterocigoto (mutación de uno de los 2 alelos del gen y delección del otro)

5.- TIPOS HISTOLOGICOS:

Los Adenocarcinomas representan aproximadamente el 5% de las neoplasias malignas del estómago. Hay dos tipos principales de adenocarcinoma gástrico: Intestinal y Difuso. (Clasificación de Lauren) (* 22)

Los Adenocarcinomas intestinales son bien diferenciados y las células tienden a organizarse en estructuras tubulares o glandulares. Los términos tubular, papilar y mucinoso se asignan a los diversos tipos de Adenocarcinomas intestinales. Los cánceres adenoescamosos se presentan con poca frecuencia.

Los Adenocarcinomas difusos son indiferenciados o pobremente diferenciados y carecen de formación glandular. Clínicamente, los Adenocarcinomas difusos pueden dar lugar a la infiltración de la pared gástrica (es decir, linitis plástica). Algunos tumores pueden tener características mezcladas de tipos intestinales y difusos.

El estómago también es el sitio más frecuente de linfomas del tubo digestivo. Existen otros tumores malignos como carcinoma de células escamosas,

adenoacantoma, tumores carcinoides, leiomiomas y sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST). Los tumores malignos del estómago se pueden clasificar de una forma general macroscópica siendo el más utilizado el sistema de clasificación de Borrmann . De acuerdo con esta clasificación, la aparición del cáncer gástrico puede ser dividido en cuatro tipos:

Tipo I.- Polipoide

Tipo II Ulcerado

Tipo III Ulcerado infiltrante

Tipo IV Infiltrante generalizado o linitis plástica

6.- ESTADIFICACIÓN:

El American Joint Committee on Cancer (AJCC 7ª edición 2009) ha designado los estadios mediante la Estadificación TNM.

Tumor primario (T)

TX: el tumor primario no puede evaluarse

T0: no hay indicación de tumor primario

Tis: carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia

T1: el tumor invade la lámina propia muscular de la mucosa o la submucosa

T1a: Tumor que invade la lamina propia o la muscular de la mucosa T1b: Tumor que invade la submucosa

T2: el tumor invade la muscularis propia

T3: el tumor invade la subserosa

T4: el tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) con invasión de estructuras adyacentes

T4a: El tumor perfora la serosa

T4b: el tumor invade las estructuras adyacentes

Un tumor puede penetrar la muscularis propia y extenderse hasta los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos o el epiplón mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica T2. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o los epiplones, el tumor debe clasificarse como T3. Las estructuras adyacentes

del estómago incluyen el bazo, el colon transverso, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo. La extensión intramural hasta el duodeno o el esófago se clasifica por la profundidad de la mayor invasión en cualquiera de estos sitios, incluso el estómago.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos, que se encuentran alrededor de las curvaturas mayor y menor, y los ganglios localizados al lado izquierdo de las arterias gástrica, hepática común, esplénica y celíaca. Para la pN, un espécimen de linfadenectomía regional ordinariamente constará de por lo menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como el hepatoduodenal, retropancreático, mesentérico y paraaórtico, se clasifica como metástasis a distancia.

NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0: no hay metástasis hasta los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales

N2: metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales

N3: metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales

N3a: metástasis en 7- 15 ganglios linfáticos regionales

N3b: metástasis en más de 16 ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: la metástasis a distancia no puede evaluarse

M0: no hay metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0 : Tis, N0, M0

Estadio IA: T1, N0, M0

Estadio IB : T1, N1, M0 , T2, N0, M0

Estadio IIA: T1, N2, M0 , T2, N1, M0, T3, N0, M0

Estadio IIB: T1, N3, M0 , T2, N2, M0 , T3, N1, M0 , T4a, N0, M0

Estadio IIIA : T4a N1 M0, T3, N2, M0, T2 N3 M0,

Estadio IIIB: T4b N0,N1, M0 T4a N2 M0, T3 N3 M0

Estadio IIIC:T4a N3 M0 , T4b N2,N3 M0

Estadio IV : Cualquier T, cualquier N, M1 (* 23)

7.- PRONÓSTICO:

El pronóstico de pacientes con cáncer gástrico depende de la extensión del tumor e incluye tanto el compromiso de ganglios como la extensión del tumor directa más allá de la pared gástrica. El grado tumoral también puede suministrar cierta información sobre el pronóstico.

El cáncer gástrico distal localizado se puede curar en más del 50% de los pacientes. Sin embargo, actualmente la enfermedad en estadio inicial sólo representa del 10 al 20% de todos los casos diagnosticados en los Estados Unidos. Los demás pacientes padecen de enfermedad metastásica en sitios regionales o distantes. La tasa de supervivencia general (SG) a cinco años de estos pacientes oscila entre ningún caso de supervivencia en pacientes con cáncer del estómago diseminado hasta casi 50% de supervivencia en pacientes con cáncer del estómago distal localizado limitado a una enfermedad regional resecable. Aún con enfermedad localizada visible, la tasa de supervivencia a cinco años en pacientes de cáncer del estómago proximal sólo alcanza entre 10 y 15%. Aunque el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico diseminado puede dar como resultado la paliación de los síntomas y cierta prolongación de la supervivencia, las remisiones prolongadas son poco frecuentes. (* 24)

La supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma gástrico no ha mejorado significativamente en la última década. La probabilidad de permanecer con vida a los 5 años tras una intervención quirúrgica es 20-40%. Para estos cálculos hay que excluir las dos situaciones especiales que constituyen: el cáncer inicial (early

cancer) (supervivencia 85-90% a los cinco años) y el cáncer gástrico en Japón (supervivencia global 70%). Además, la incidencia en Europa de estos tumores se mantiene en 20-30 casos por 100.000 habitantes, el tercer tumor en cuanto a tasas de mortalidad.

El cáncer gástrico continúa representando un grave problema de salud. Contribuyen, también, su diagnóstico tardío y la limitación de las terapias médico-quirúrgicas disponibles. Se necesita mejorar el conocimiento sobre los factores que determinan el pronóstico individual y la aplicación de nuevas terapias.

Los factores pronósticos en oncología están especialmente enfocados a la identificación de subgrupos de pacientes según el riesgo de recidiva. En tumores en los que ha demostrado la eficacia de las medidas adyuvantes, las variables pronósticas ayudan a clasificar a los enfermos en grupos terapéuticos. En el cáncer de mama o en los tumores colorrectales, la quimioterapia y la radioterapia han demostrado eficacia en grupos bien definidos y ciertos marcadores ayudan a orientar el tratamiento. Los factores predictivos descritos en el cáncer gástrico hasta ahora no han alcanzado ese objetivo.

Los factores pronósticos para este tumor se pueden clasificar en dos grandes grupos: los factores pronósticos convencionales y los biológicos.

Dentro de los factores del primer grupo están los que dependen del paciente y del tumor, así como los relacionados con el tipo de tratamiento. Con respecto a este último tipo de factor, y considerando que el tratamiento más efectivo para este tipo de tumor es el quirúrgico, resulta absolutamente clave para lograr una resección completa del tumor (R0, de acuerdo a la UICC: no tumor residual macroscópico, ni microscópicas tras la cirugía). Sin embargo, como se puede apreciar en los índices de supervivencia, aun en los casos quirúrgicamente resecables, la probabilidad de supervivencia a los cinco años apenas supera el 40%. Es más, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es muy similar a la de supervivencia global, lo que da una idea de la agresividad biológica de estos tumores. Por ello, resulta importante en la práctica clínica, la consideración de factores pronósticos que nos permitan una evaluación más óptima de la

agresividad de los carcinomas gástricos resecables quirúrgicamente, y que también posibiliten el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas.

7.1.- Factores Pronósticos Clásicos

Entre los factores pronósticos convencionales que han sido evaluados en el cáncer gástrico, se encuentran la edad y sexo de los pacientes, la localización tumoral, configuración macroscópica del tumor, estadio tumoral, tipo y grado histológico. El estadio tumoral, de acuerdo con la clasificación TNM, que es la más empleada en occidente, es el factor pronóstico más importante en los carcinomas gástricos resecables. La localización tumoral en cardias y en muñón gástrico de pacientes que fueron sometidos a gastrectomía parcial por enfermedad ulcerosa, también está asociada con un peor pronóstico.

En general, la mayoría de los estudios indican que la configuración macroscópica del crecimiento de tipo linitis plástica (clasificación de Borrmann), el grado histológico indiferenciado, el tipo histológico difuso (criterios de Lauren), así como aspectos histopatológicos tales como la invasión vascular, perineural o linfática, se asocian con un peor pronóstico del cáncer gástrico resecable.

De todos esos factores, en un estudio realizado sobre 151 pacientes con cáncer gástrico resecable que fueron sometidas a un período medio de seguimiento clínico de 36,6 meses (mediana: 24 meses) en los Hospitales Central de Asturias, de Oviedo y de Jove, de Gijón, tan sólo el estadio tumoral ($p=0,00001$), la localización tumoral ($p=0,005$) y el tipo histológico de los tumores ($p=0,004$) estuvieron significativamente asociados con la supervivencia de los pacientes (* 25).

7.1.1.- ESTADIO TUMORAL

La cirugía es el tratamiento de elección en el cáncer gástrico, pero aproximadamente un tercio de los pacientes susceptibles de resección quirúrgica con intención curativa sufrirán una recidiva. El estadio tumoral es el factor pronóstico más importante y decisivo. (*26)

Refleja una información global sobre la extensión de la infiltración parietal del tumor, invasión locorregional, presencia de adenopatías, su localización y número de éstas.

Aporta una medida objetiva para la estratificación de los pacientes según el riesgo de recidiva y fallecimiento, sirve de guía para la selección del tratamiento y facilita la clasificación y el análisis de resultados. Sin embargo, el estadio tumoral no es un parámetro perfecto. Las estimaciones sobre el pronóstico evolutivo tras una intervención quirúrgica poseen ciertas limitaciones. Se trata de un sistema válido para obtener predicciones globales, pero es muy limitado para predecir individualmente la evolución más probable. (*25. *26)

7.2.- Factores pronósticos biológicos:

Uno de los mayores esfuerzos en la investigación oncológica actual, es tratar de trasladar nuevos aspectos biológicos del cáncer gástrico, de la investigación básica a la práctica clínica, con objeto de complementar la información aportada por los factores pronósticos clásicos y abrir la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas. En la última década se han ido investigando progresivamente en este tipo de neoplasia la mayoría de los parámetros de la biología molecular asociados al cáncer, tales como el contenido de ADN y los índices de proliferación celular, oncogenes y antioncogenes, factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión, elementos de la matriz extracelular, enzimas proteolíticos y sus inhibidores, así como la expresión de determinados antígenos asociados a tumores.

7.2.1 Factores de crecimiento y Receptores de Membrana

Los factores de crecimiento son proteínas que participan en la regulación de las relaciones intercelulares y en las relaciones entre células y estroma. Funcionan como moduladores de la proliferación de forma autocrina (actuando sobre la misma célula que sintetiza la proteína) o paracrina (actuando sobre las inmediatamente vecinas) Los factores de crecimiento actúan sobre receptores de membrana específicos, con actividad tirosin quinasa. Éstos reciben la señal y la transmiten al interior de la célula, iniciando la cadena para la activación de la transcripción de ADN y la proliferación.

C-met se ha visto frecuentemente amplificado en carcinomas gástricos poco diferenciados y en los de tipo difuso. Se ha indicado que existe una correlación significativa entre amplificación de c-met con estadio tumoral, invasión linfática y profundidad de la invasión tumoral en la pared gástrica. La sobreexpresión se asocia a estadios avanzados de la enfermedad, metástasis y menor supervivencia. Sin embargo, no se ha comprobado que este factor proporcione valor pronóstico. (* 28)

7.2.2.- HER 2/ NEU (c- erb B-2)

HER 2 neu es un oncogén, el cual ha sido localizado en el cromosoma 17q y codifica para una glicoproteína de 185 kDa. La proteína completa consiste de tres porciones: una estructura intracitosplasmática con actividad tirosina quinasa, un corto segmento transmembrana lipofílico y un dominio extracelular de unión al ligando (ECD). La porción extracelular, de 97-115 kDa, funciona como un receptor del factor de crecimiento en células de origen epitelial. Las células normales expresan baja cantidad de proteína HER-2, la que ejerce un efecto modulador del crecimiento celular a través de la porción tirosina kinasa de la molécula.

El gen HER-2 posee homología con el gen neu de ratas, de allí su frecuente denominación como HER-2/neu.

Asimismo se relaciona, estructural y funcionalmente, a la familia de oncogenes del retrovirus v-erb-B (virus de la eritoblastosis aviaria), que codifica para 4 proteínas oncogénicas.

El receptor 2 al factor de crecimiento epidérmico humano, HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor), es comúnmente denominado c-erbB-2 y es el homólogo celular del gen viral erbB-2. Otros miembros de la familia son erbB-1 (HER-1), erbB-3 (HER-3) y erbB-4 (HER-4). Todos están involucrados en la normal regulación del crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria. (* 31)

El 25 y 35 % de los tumores mamarios humanos presentan amplificación del gen HER-2 y/o sobreexpresión de la proteína que codifica, pronosticando un crecimiento más agresivo e indirectamente, estableciendo las pautas del tratamiento. Es reconocida su importancia para nuevas terapéuticas en pacientes con cáncer de mama avanzado.

El estatus de HER-2/neu del tumor de un paciente es determinado, comúnmente, por la amplificación de DNA del tejido o por inmunohistoquímica, sin embargo, no es de mayor utilidad una vez removido el tumor. Por otra parte, el estudio del HER-2/ neu tisular es irrelevante a efectos del diagnóstico: muchos pacientes con cáncer diagnosticado y con HER-2/ neu inicialmente negativo pueden presentar niveles séricos elevados en suero si existe diseminación tumoral con el tiempo. (* 32)

Desde 1989 numerosos reportes han sugerido que cuantificar el dominio externo (ECD) de la proteína HER-2/neu, que es liberado a la circulación durante el crecimiento del tumor y durante el desarrollo de la metástasis, lo que puede ser de valor para determinar el estatus de HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama.

La conclusión de muchos años de estudio, usando diversos métodos analíticos con tejido, suero o plasma indica que es un marcador de peor pronóstico, compatible con mayor agresividad del tumor y menor sobrevida de la paciente permitiendo sospechar la enfermedad metastásica. Elevados niveles en suero al momento del diagnóstico pueden ser indicativos de enfermedad progresiva y

orientan hacia una terapéutica más agresiva. En los últimos años se ha demostrado que el HER-2neu (ECD) también puede estar elevado en el suero de pacientes con otros cánceres epiteliales incluyendo el cáncer de próstata, pulmón, colon, ovario, carcinoma hepatocelular, gástrico y pancreático.

A diferencia de los tests basados en el empleo del tejido, la cuantificación de HER-2 neu en suero no está limitada a la disponibilidad del tumor y puede ser realizado de rutina para determinar el estatus de HER-2 neu. (* 31, *32)

Se posee más datos sobre factor NEU, también conocido como c-erbB-2. Se ha observado la amplificación de c-erbB-2 preferentemente en carcinomas gástricos poco diferenciados. En algunos estudios indican que este marcador se relaciona con la supervivencia. (* 29) Existen una serie de evidencias clínicas y experimentales que apoyan el papel del c-erbB-2 en la patogénesis y agresividad clínica de los tumores malignos. Así, se ha observado que la introducción del oncogén en células normales causa transformación maligna, o que los ratones transgénicos que lo sobreexpresan desarrollan tumores. Se ha demostrado que un porcentaje significativo de carcinomas gástricos sobre expresan el c-erbB-2. Además, se ha encontrado que las concentraciones intratumorales elevadas de la proteína ErbB-2 está asociada con una menor supervivencia total de los pacientes con cáncer gástrico, tanto irresecable como resecable quirúrgicamente (* 30). Esta observación podría tener especial interés si consideramos que este oncogén representa una diana terapéutica. En este sentido, estudios experimentales demostraron que anticuerpos monoclonales dirigidos contra c-erbB-2 inhiben el crecimiento de células de cáncer gástrico en cultivo que sobreexpresan el c-erbB-2. Asimismo, estudios similares demostraron que la utilización de oligonucleótidos antisentido anti-cerbB-2 inducen incremento de la sensibilidad al cisplatino en el cáncer gástrico.

En un estudio con 260 tumores gástricos se encontró relación entre la expresión inmunohistoquímica de la proteína codificada (p185) y el tipo histológico, afectación ganglionar e invasión de serosa y se indicó que los tumores p185 positivos mostraron una menor supervivencia. Otro estudio con 108 pacientes confirmó estos hallazgos. La supervivencia a los 10 años en tumores p185

positivos fue de 37%, significativamente inferior que 91% encontrada en tumores p185 negativos. Además, la expresión de p185 se comportó como un parámetro predictivo independiente. También existen varias publicaciones sobre el papel de EGF y TGF en el adenocarcinoma gástrico. Parece que la sobreexpresión de estos factores se correlaciona con el grado de malignidad biológica. EGF estimula, de forma autocrina, el crecimiento tumoral y la división celular. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder determinar el valor predictivo independiente en análisis multivariable. (* 33)

En cáncer gástrico existen estudios de inmunohistoquímica (IHQ) que reportan una frecuencia de expresión de HER2/neu del 8 al 91%, pero existen resultados contradictorios en cuanto a su significado clínico. Algunos han mostrado que se asocia con mal pronóstico, mientras otros no han encontrado asociación. La escala de medición de expresión de HER2/neu utilizada para cáncer de mama, ya ha sido validada en pacientes con adenocarcinoma gástrico. Esta es una escala en 4 grados. El grado 0 se refiere a tumores sin tinción detectable o tinción de membrana menor al 10%. Grado 1+ es la tinción débil de más del 10% de las células tumorales. Tanto el grado 0 como el 1+ se consideran negativos. El grado 2+ se define como tinción débil a moderada de toda la membrana celular (anillo delgado) en más de 10% de las células tumorales, y el grado 3+ es aquel en el que se presenta tinción moderada a fuerte de toda la membrana (anillo grueso) en más de 10% de las células tumorales; ambos se consideran positivos. (* 34)

El pronóstico del cáncer de estómago avanzado es malo: con los tratamientos actuales, la mediana de supervivencia de los pacientes es de 10-11 meses tras el diagnóstico. Aproximadamente el 15 - 18% de los tumores gástricos presentan cifras altas de HER2. Su diagnóstico precoz resulta difícil, pues la mayoría de los pacientes no tienen síntomas en las fases incipientes de la enfermedad. Algunos pacientes con cáncer de mama con HER 2/ neu positivo obtienen mejor beneficio al ser sometidos a quimioterapia con inhibidores de la topoisomerasa II alfa; comúnmente doxorubicina o epirubicina. Estos es debido a que los genes

d la amplificación del Her 2 / neu y de la topoisomerasa II alfa se encuentran localizados adyacentemente en el cromosoma 17 q12- q21. Algunos estudios in vitro han demostrado que la amplificación del gen de la proteína de la topoisomerasa II alfa provee de sobreexpresión de topoisomerasa II, lo que hace a las células más sensibles a doxorubicina y además aumenta los sitios para terapia blanco.

En un estudio realizado en Finlandia en el 2005 por Tanner se analizó la amplificación de HER 2/ neu y de la Topoisomerasa II alfa en una serie de 131 pacientes con cáncer gástrico y 100 con carcinoma de cardias y de esófago distal usando la técnica de hibridación cromogénica in situ (CISH). En donde se encontró que en el carcinoma gástrico la terapia anti HER 2/ neu puede ser un blanco sensible en las líneas celulares con Trastuzumab. (* 35).- La amplificación de HER 2/ neu se encontró fuertemente asociada con la variante histológica de cáncer gástrico de tipo intestinal (según la clasificación e Lauren) Esta presente en el 21.5% de los Adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal y solo en el 2.2% de los de tipo difuso y en el 5.3% de los carcinomas mal diferenciados o anaplásicos con una (P = 0.0051) La amplificación de HER 2/ un no se encontró asociada con el género, la edad al momento del diagnóstico o el estadio clínico en ninguno de los grupos estudiados. La amplificación de HER 2/ neu fue significativamente asociada con un pobre pronóstico y con una sobrevida específica menor (P= 0.0089) Esta asociación fue mucho más fuerte en pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (P= 0.0019) . El intervalo de sobrevida en los pacientes con cáncer de la unión esófago gástrica fue peor que la mediana de sobrevida, alrededor de 9 meses Pacientes que fueron sometidos a una cirugía con intento curativo tienen una media de sobrevida de 19 meses El promedio de sobrevida en los pacientes con HER 2/ neu negativo es de 12.7 meses la cual es mayor que los pacientes con cáncer con HER 2/ neu positivo cuyo promedio es de 6.6 meses, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (P= 0.37) (*35)

En un estudio realizado en China en el 2009 por Xie y colaboradores se estudiaron 208 pacientes con diagnóstico de ca gástrico sometidos a cirugía con

intento curativo R0 en donde por técnicas de inmunohistoquímica se encontró que los pacientes que no presentaron expresión de HER 2/neu presentaron una tasa de supervivencia global a 5 años de 70.6%, en comparación con el grupo que si presentó expresión de HER 2/neu (18.2% del total de las muestras) presentaron una tasa de supervivencia a 5 años del 34.3% ($P < 0.001$) En este estudio no se presentó significancia estadística para la expresión de HER 2/neu asociado a: el género, la edad, la localización en el estómago del tumor, el tamaño del tumor, a la variante histológica a la afectación de serosas, a la presencia de ganglios positivos (*36)

Raziee y colaboradores realizaron en Irán un estudio en el 2007 el cual trato de evaluarla sobreexpresión de HER-2/neu en el cáncer gástrico resecable en 100 pacientes del Noreste de Irán y evaluar la relación entre la expresión de Her 2/neu y los parámetros clínico-patológicos del tumor. La sobreexpresión de HER-2/neu estuvo presente en 26 (26%) de 100 carcinomas gástricos. Esto fue más común en el tipo intestinal de cáncer gástrico (33%) en comparación con el tipo histológico difuso (5%) o el tipo mixto (0%). (0%).

La sobreexpresión de HER-2/neu fue también más común en los cánceres gástricos diferenciados en comparación con otros grados histológicos. (41% vs 7%). Sin embargo, no se asoció con el sexo, la edad al diagnóstico o la etapa clínica. Por lo que concluyeron que la sobreexpresión de HER-2/neu es común en el carcinoma gástrico y más frecuentes en el tipo intestinal intestino y en los bien diferenciados. No existe una correlación entre la expresión de HER-2/neu y el estadio tumoral. Por lo cual el porcentaje relativamente alto de sobreexpresión de Her 2/neu en cáncer gástrico puede ser usado para un tratamiento con inmunoterapia (* 37)

En ASCO 2009 Vergara y colaboradores presentaron un trabajo titulado sobreexpresión de HER 2/neu en cáncer gástrico (HER 2/neu overexpression in gastric cancer) en donde mencionan que la sobreexpresión de HER 2 ha demostrado ser una importante variable pronóstica negativa, con estimaciones que van de 6% a un 35%. Analizaron 90 casos con diagnóstico histológico de

cáncer gástrico, en donde se valoró por inmunohistoquímica la presencia de HER 2 además de otros parámetros clínicos, histológicos, características demográficas, y el tratamiento administrado. Encontraron que la sobreexpresión de HER-2 fue del 5,6% (cuatro casos de tipo intestinal y un caso de tipo difuso). 63,3% de los pacientes presentaron en estadio clínico IV, que se asocia con una peor supervivencia ($p < 0,001$). 40% de los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica completa de la neoplasia, de los cuales 44% recibió quimioterapia adyuvante y radioterapia. 52,2% de los pacientes murieron por lo cual concluyeron que la mayoría de los pacientes se presentan en estadios clínicos avanzados por lo que la sobreexpresión de HER 2 fue de solo el 5.6% sin encontrar significancia estadística al compararse con el tipo histológico, ni con la supervivencia ($p = 0,086$). (* 39)

En Corea Il Dong Parque y colaboradores determina la relación entre la expresión de HER-2/neu y las características clínico-patológicas de los tumores, incluyendo la supervivencia En donde la sobreexpresión de HER-2/neu y la amplificación del gen se examinó con inmunohistoquímica estandarizada semicuantitativa de tinción, por hibridación in situ (CISH), y la fluorescencia de hibridación in situ (FISH) en 182 pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos a cirugía curativa; en donde el 15,9% de 182 pacientes expresaron la proteína HER-2/neu mediante técnicas de inmunohistoquímica. La amplificación del gen de HER-2/neu, se detectó en siete pacientes por CISH y FISH. El Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal mostró tasas más altas de la amplificación de HER-2/neu que los cánceres de tipo difuso ($P < 0,05$). Los tumores con amplificación de HER-2/neu se asociaron con bajas tasas de supervivencia media (922 vs 3243 días) y las tasas de supervivencia a 5 años (21,4% vs 63,0%, $p < 0,05$). Edad, estadio TNM, y la amplificación de HER-2/neu se consideraron relacionados con la supervivencia de forma independiente mediante análisis multivariado..Por lo que concluye que la amplificación de HER-2/neu puede constituir un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer gástrico y los pacientes que presentan amplificación de HER-2/neu pueden ser

posibles candidatos a nuevos tratamientos complementarios que impliquen el uso de anticuerpos monoclonales humanizados.(* 40)

La sobreexpresión de HER 2 / neu (c-erbB2) es considerado el factor pronóstico molecular más importante en Cáncer Gástrico, ya que se correlaciona con invasión serosa y linfática, metástasis hepáticas y peritoneal y menor sobrevida a 5 años (* 41)

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

El propósito del presente estudio es conocer las características clínico - patológicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico tratados en la clínica de Tumores Mixtos del servicio de Oncología del Hospital General, así como examinar la presencia de expresión del oncogén HER 2/ neu y correlacionarlo con las variables clínico epidemiológicas estudiadas. Conocer si en la población del Hospital General se expresa el mismo porcentaje de Her 2 neu en cáncer gástrico en comparación con la literatura mundial el cual oscila alrededor del 20% en cifras globales y conocer si en nuestra población actúa como un factor de mal pronóstico en la sobrevida.

Dar una orientación a futuros trabajos debido a la alta prevalencia en cáncer gástrico en este país y a su mal pronóstico, para orientar a nuevos tratamientos basados en Trastuzumab en aquellos pacientes con sobreexpresión del oncogén HER 2 neu.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL.-

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de expresión de HER-2/neu en cáncer gástrico avanzado sometidos a cirugía con intento curativo o paliativo en el servicio de Oncología; Clínica de Tumores Mixtos del Hospital General de México y correlacionar con las características clínico-patológicas

OBJETIVOS ESPECIFICOS.-

- Conocer la incidencia de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo o paliativo en el servicio de tumores mixtos del Hospital General de México en el periodo comprendido entre el 2005 al 2009
- Conocer los datos epidemiológicos de los pacientes tales como edad, sexo, síntomas principales, tabaquismo, alcoholismo, tiempo de evolución de los síntomas
- Valorar los hallazgos de las piezas quirúrgicas obtenidas tras la cirugía, al respecto de localización de la tumoración en el estómago, ganglios linfáticos obtenidos y cuantos positivos a metástasis, márgenes tipo histopatológico y grado de diferenciación.

- Describir la clasificación endoscópica y clínico patológica según la AJCC (séptima edición 2009) de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con el diagnóstico de cáncer gástrico
- Por medio de tinción de inmunohistoquímica valorar la expresión de HER 2 neu en las laminillas de las piezas quirúrgicas de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por cáncer gástrico y correlacionarlo con las variables antes descritas.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

1. Retrospectivo.
2. Observacional.
3. Descriptivo.

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido de cáncer gástrico sometidos a cirugía en el servicio de Tumores Mixtos de la unidad de Oncología del Hospital General de México del año 2005 al 2009 que cuenten con expedientes clínicos completos con la información requerida para este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes atendidos primariamente en la unidad de Tumores Mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en el periodo de tiempo establecido.
- Que cuenten con expediente completo en el archivo clínico
- Que no hayan sido sometidos a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos sexos

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Tratamiento neoadyuvante con radioterapia o quimioterapia
- Expediente clínico incompleto o ausente en el archivo clínico del servicio de Oncología
- Pacientes manejados previamente en otro servicio clínico del Hospital General o externo.
- Pacientes con Reporte de patología negativo a malignidad o a otra variedad histológica diferente al adenocarcinoma

METODOLOGIA:-

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico sometidos a cirugía en el servicio de Tumores Mixtos de Oncología del Hospital General de México, en el periodo comprendido del 2005 al 2009

Con apoyo del servicio de Patología se realizó la tinción de inmunohistoquímica. Se utilizaron muestras de tejido fijadas en formol e incluidas en parafina. Se utilizó la escala de medición de expresión de HER2/neu utilizada en cáncer de mama. Esta es una escala en 4

grados. El grado 0 se refiere a tumores sin tinción detectable o tinción de membrana menor al 10%. Grado 1+ es la tinción débil de más del 10% de las células tumorales. Tanto el grado 0 como el 1+ se consideran negativos. El grado 2+ se define como tinción débil a moderada de toda la membrana celular en más de 10% de las células tumorales, y el grado 3+ es aquel en el que se presenta tinción moderada a fuerte de toda la membrana en más de 10% de las células tumorales; ambos se consideran positivos.

El número de expedientes revisados fueron un total de 138 , de los cuales solo 121 cumplían con los requisitos de variables epidemiológicas a estudiar y a solo 40 pacientes se les realizó la tinción con inmunohistoquímica.

La base de datos se realizó en hoja electrónica (Excel) para archivo de los mismo y su procesamiento. Se realizó el análisis de datos por medio de medidas de tendencia central , promedios, medianas. Aplicadas sobre la base de datos y se graficaron los resultados. Se realizó prueba de Chi Cuadrada para obtener el valor de P en las diferentes variables clínico patológicas analizadas

VARIABLES: Todas las variables en este estudio son independientes en donde el investigador no puede establecer inferencia; la mayoría son cualitativas basadas en clasificaciones oncológicas establecidas. Algunas son cuantitativas y su escala de medición es numeral.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

- Adenocarcinoma gástrico: Neoplasia maligna originada en las células epiteliales gástricas con patrón de crecimiento glandular.
- Adenocarcinoma gástrico intestinal: glándulas intestinales neoplásicas que infiltran la pared gástrica pero tienden a crecer de forma cohesiva amplia con un patrón de crecimiento expansivo. Las células frecuentemente contienen vacuolas de mucina.
- Adenocarcinoma gástrico difuso: compuesto por células mucosas de tipo gástrico que no forman glándulas, sino que infiltran la mucosa y la pared como células individuales diseminadas en pequeños grupos en un patrón de crecimiento infiltrativo. Las vacuolas de mucina expanden las células malignas y empuja el núcleo hacia la periferia dando una imagen en anillo de sello.
- Grado de diferenciación: medida en la que las células se parecen a las células normales comparables. Los tumores bien diferenciados se parecen a las células maduras. Los tumores poco diferenciados tienen células de aspecto primitivo o no especializado.
- Proteína HER2/neu: Proteína transmembrana de 185 kD con actividad de tirosin cinasa codificada por el gen C-erb-2, que funciona como receptor de factor de crecimiento.
- Inmunohistoquímica: Estudio histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad de un anticuerpo para formar un complejo con el

antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico fijada e incluida en parafina.

Escala de expresión de HER2/neu por inmunohistoquímica:

- Completamente negativo o con débil tinción de membrana incompleta en menos del 10% de las células neoplásicas.
- 1+ Tinción de membrana (incompleta) débil o vagamente perceptible en más del 10% de las células neoplásicas. Las células se tiñen solo en parte de la membrana.
- 2+ Tinción de membrana completa débil o moderada (anillo delgado), se observa en más del 10% de las células neoplásicas
- 3+ Tinción de membrana completa y fuerte (anillo grueso) en más del 10% de las células neoplásicas.

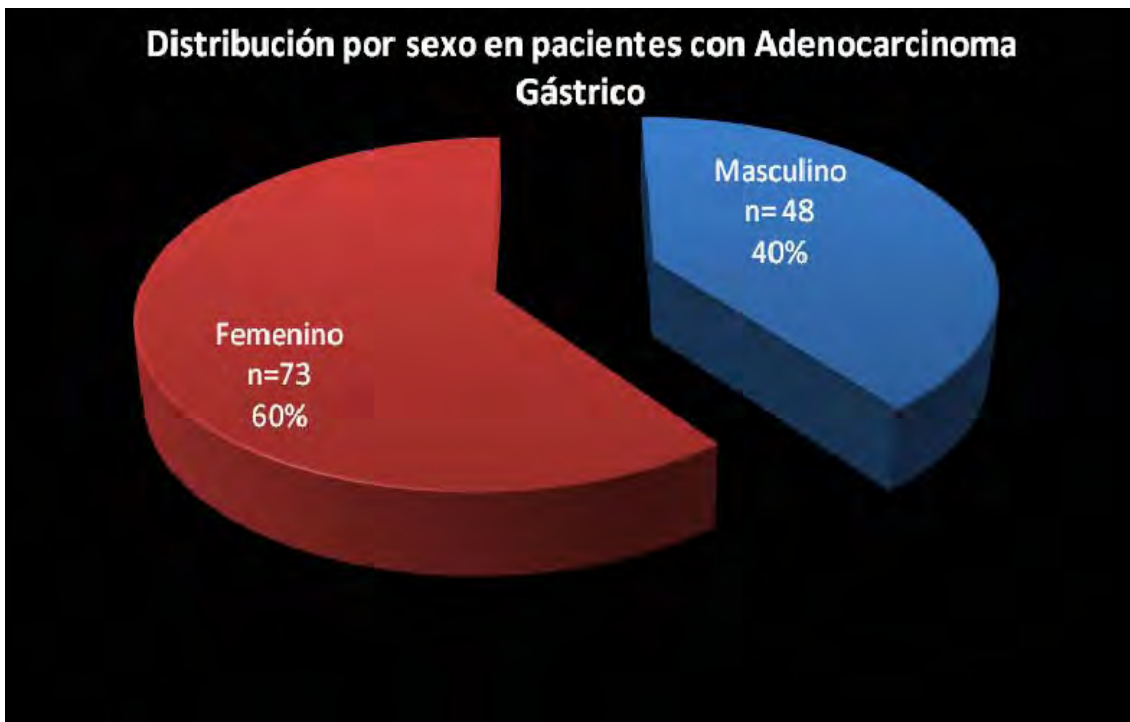
Los grados 0 y 1+ son negativos, los grados 2+ y 3+ son positivos.

- Metástasis ganglionares: presencia de ganglios afectados por Adenocarcinoma
- Metástasis a distancia: afección a otros órganos por adenocarcinoma

RESULTADOS

El número de expedientes revisados fueron un total de 138 , de los cuales solo 121 cumplieron los requisitos de variables epidemiológicas a estudiar. y a 40 pacientes se les realizó la tinción con inmunohistoquímica.

De los 121 pacientes que fue el número total de la población a estudiar, 48 (39.66%) fueron del sexo masculino y 73 (60.34%) del sexo femenino con una relación de 1.52 a 1 a favor del sexo femenino



GRAFICA 1: Distribución por sexo de los pacientes con Adenocarcinoma Gástrico

Fuente: Expedientes clínicos Servicio de Tumores Mixtos Hospital General de México

La edad de los pacientes tuvo un rango extenso de variación siendo la mínima los 24 años y la máxima los 82 años con una edad promedio de 53.86 años

El principal síntoma que mostraron los pacientes como motivo de consulta fue el dolor abdominal con el 71.4% (n= 42) seguido en orden de frecuencia por náusea y vómito con el 17.35% (n= 21), pérdida ponderal 16.52%(n= 20), sangrado de tubo digestivo alto con 13.22% (n= 16), ictericia 9.91% (n=12) y aumento del perímetro abdominal 8.26% (n=10)



GRAFICA 2: Presentación de los principales síntomas relacionados con Cáncer Gástrico
Fuente: Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología del Hospital General de México

El tiempo de evolución de los síntomas hasta el momento el diagnóstico fue en promedio de 16.68 meses con un máximo de 72 meses y un mínimo de 1; siendo la mediana de 12 meses y la moda de 6 meses

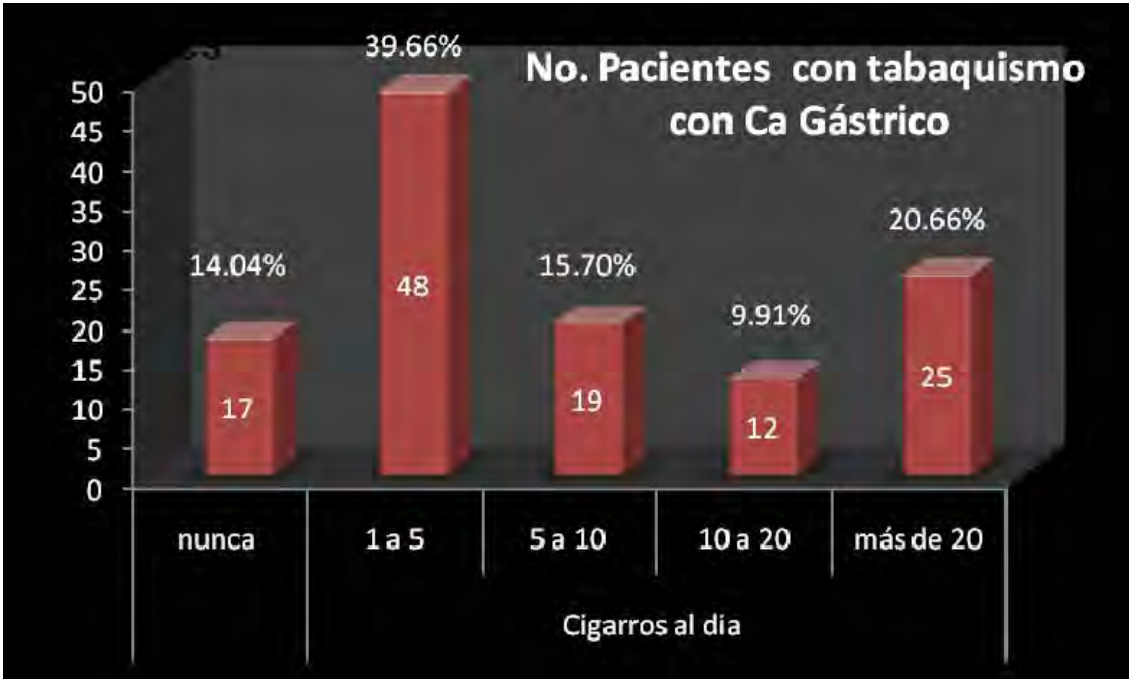


GRAFICA 3: Meses de evolución previos al diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico

Fuente: Expedientes clínicos Servicio de Tumores Mixtos Hospital General de México

En cuanto a las toxicomanías como tabaquismo y alcoholismo se encontró que el tabaquismo fue negativo en el 14.04% de los casos (n= 17) y positivo en el 85.96% de los pacientes. Estos a su vez se dividieron en 4 grupos según el número de cigarros fumados al día: de 1 a 5 cigarros al día 39.66% (n=48), de 5 a 10 cigarros al día 15.70% (n= 19), de 10 a 20 cigarros al día 9.91% (n= 12) y más de 20 cigarros al día 20.66% (n= 25)

En lo que respecta al consumo de alcohol, el 27% (n=33) nunca consumieron alcohol, el 63% por ciento restante si lo consumía y se dividió en grupos dependiendo la frecuencia del consumo: diario el 12% (n=15), 1 vez por semana 14% (n=17), 1 vez por mes 32% (n= 38) y una vez por año 15% (n= 18)



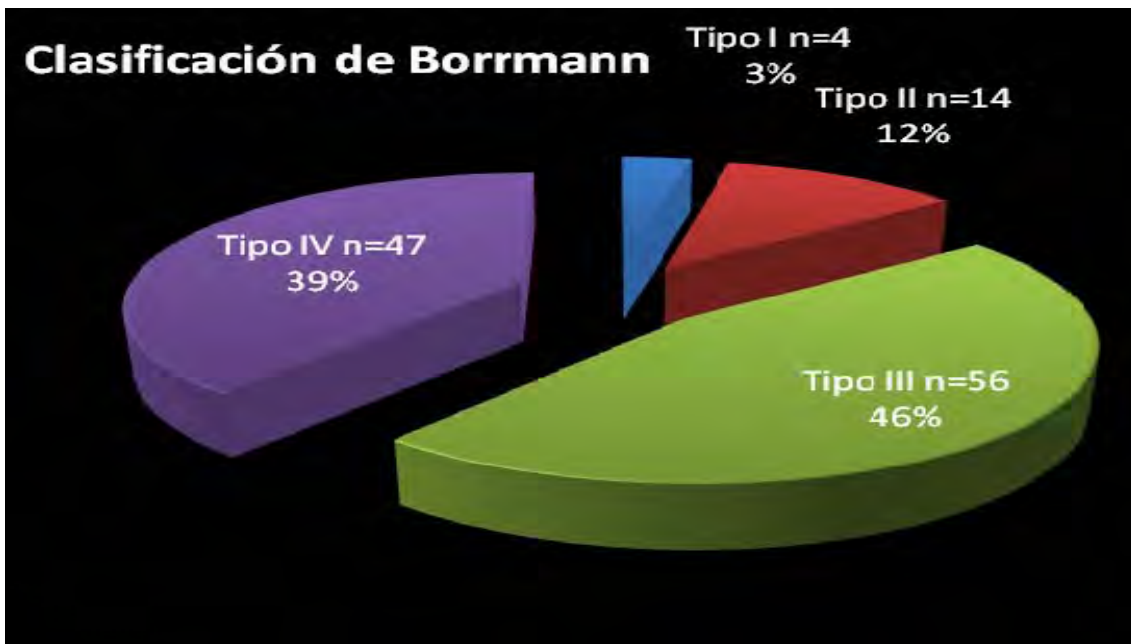
GRAFICA 4: Consumo de tabaco y frecuencia en los pacientes con Adenocarcinoma Gástrico
 Fuente: Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Hospital General de México



GRAFICA 5: Consumo del Alcohol y Frecuencia en los pacientes con Adenocarcinoma Gástrico
 Fuente: Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología Hospital General

En el reporte de la clasificación endoscópica de Borrmann se encontraron en Tipo I 3% (n=4), Tipo II 12% (n=14) Tipo III 46% (n=56) y tipo IV 39% (n=47)

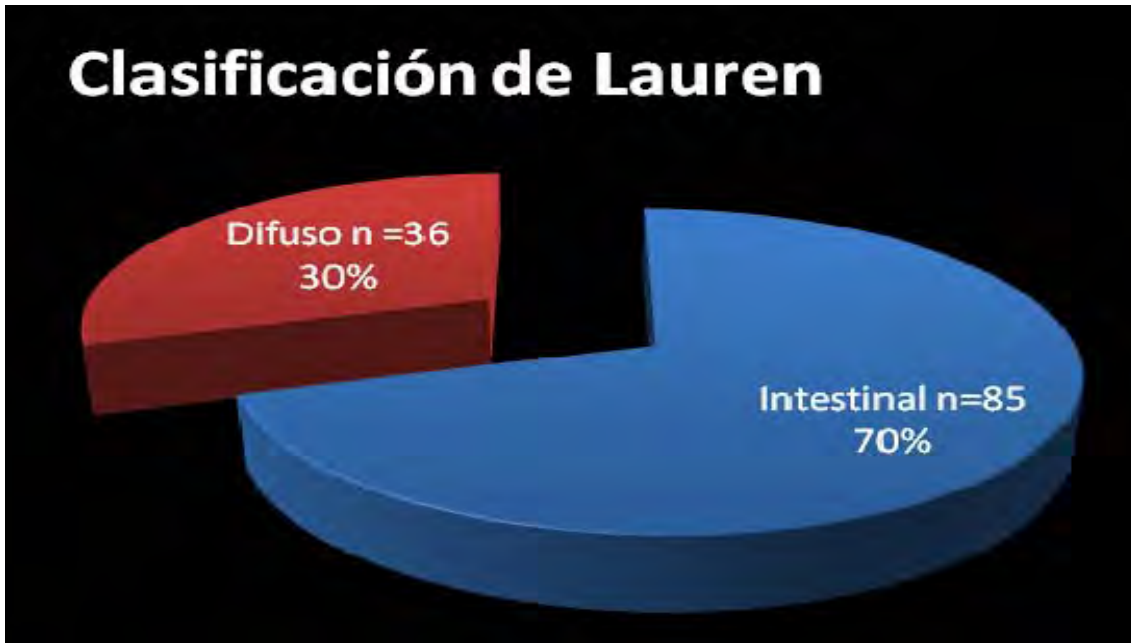
Los 121 pacientes tenían el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico: de estos según la clasificación de Lauren el 70% (n=85) correspondió al tipo intestinal y el 30% (n=36) correspondió a la variante difuso



GRAFICA6: Porcentaje de presentación clínico- endoscópica del Adenocarcinoma Gástrico según la Clasificación de Borrmann

Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General.

La Etapa Clínica en la que mas se encuentran los pacientes es la IV con el 28.93% (n=35) en orden descendente le acompañan la Etapa III B con el 21.48% (n=26), IIIA y IIB con el 15.70% ambas (n=19), IIIC con el 8.20%(n=10), IIA con 5.78% (n=7), IB con 2.47% (n=3) y IA con el 1.65% (n=2)



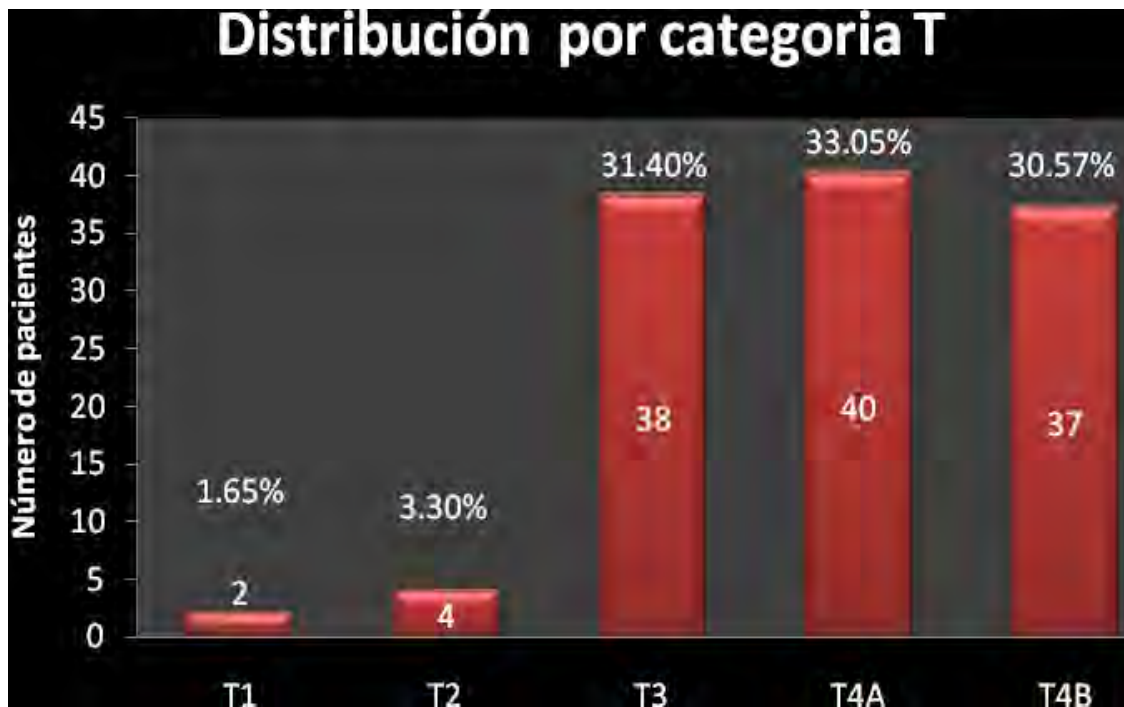
GRAFICA 7: Porcentaje de presentación del Adenocarcinoma Gástrico según la Clasificación de Lauren
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General.



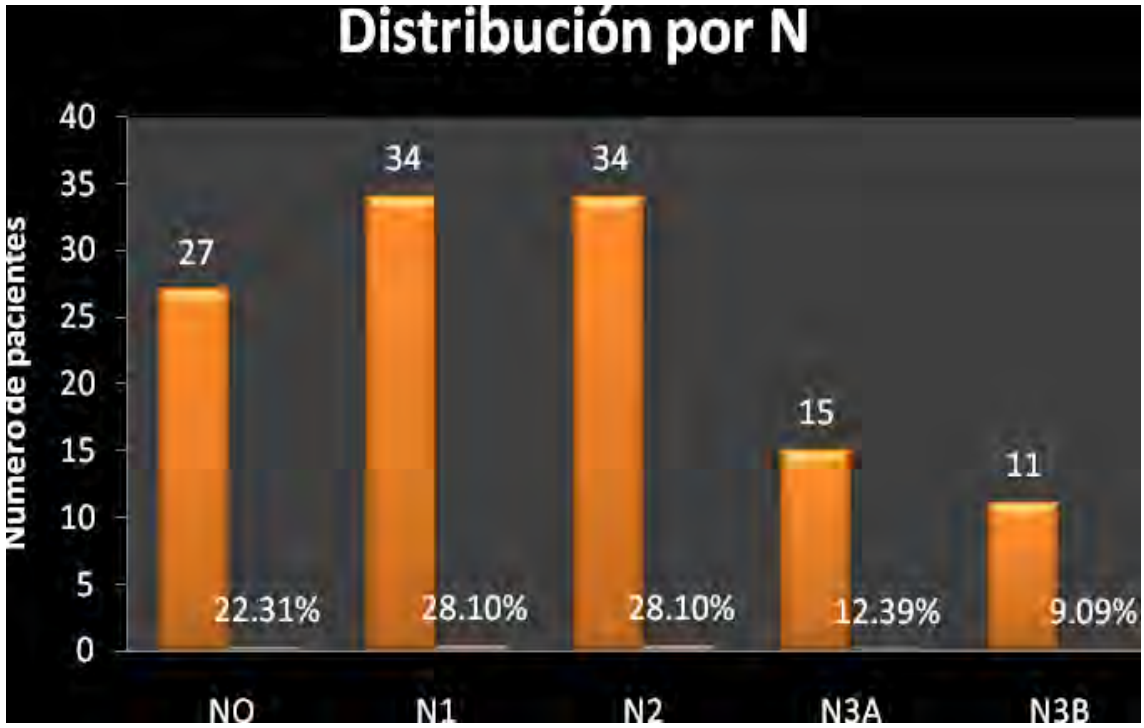
GRAFICA 8: Presentación por Etapas del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General.

En cuanto a la distribución según la clasificación TNM se encontró que la mayoría de los tumores se encontraban en T4A con el 33% (n=40), seguido por T3 31%, (n=37); T4B 30 (n=38) , T2 3.3% (n= 4) y T1 1.65% (n=2) En la afección ganglionar linfática se encontró la presencia de ganglios negativos a malignidad N0 en 22.31% de los casos, N1 en 28.10%, N2 en 28.10 y N3A en 12.39 y N3B en 9.09%

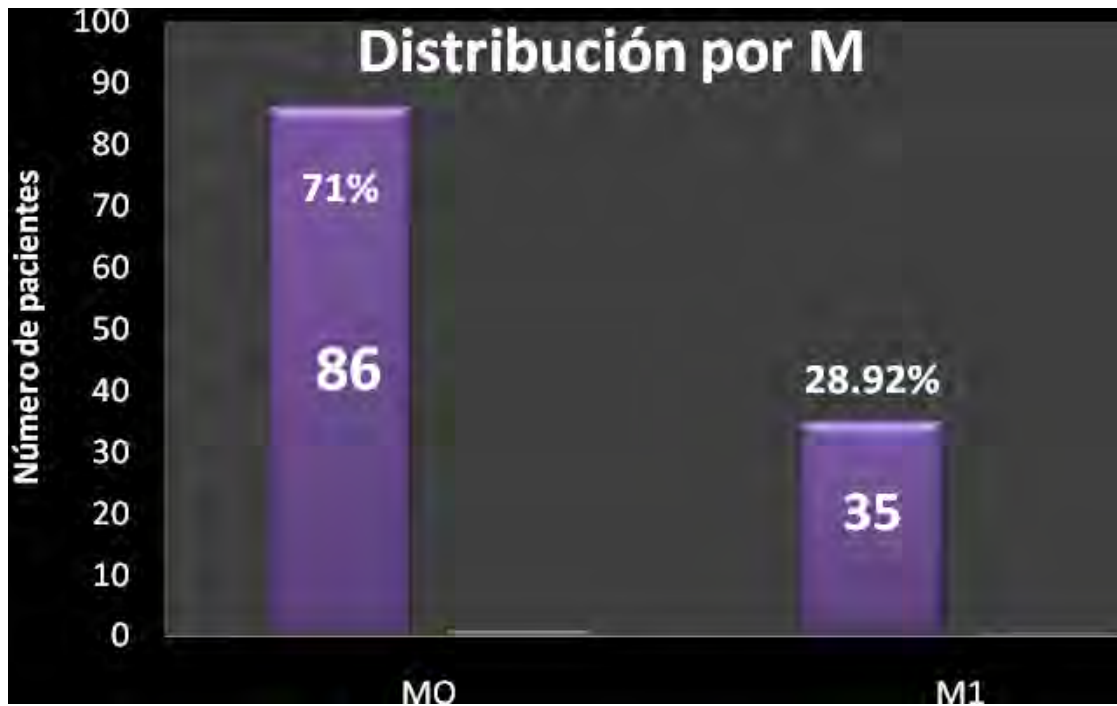
La enfermedad metastásica se encontró en el 28.92% de los casos. El promedio de los ganglios reportados por pieza quirúrgica por el servicio de Patología es de 14 ganglios con un máximo de 43 ganglios y un mínimo de 3.



GRAFICA 9: Presentación por categoría T (Tamaño) del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General.

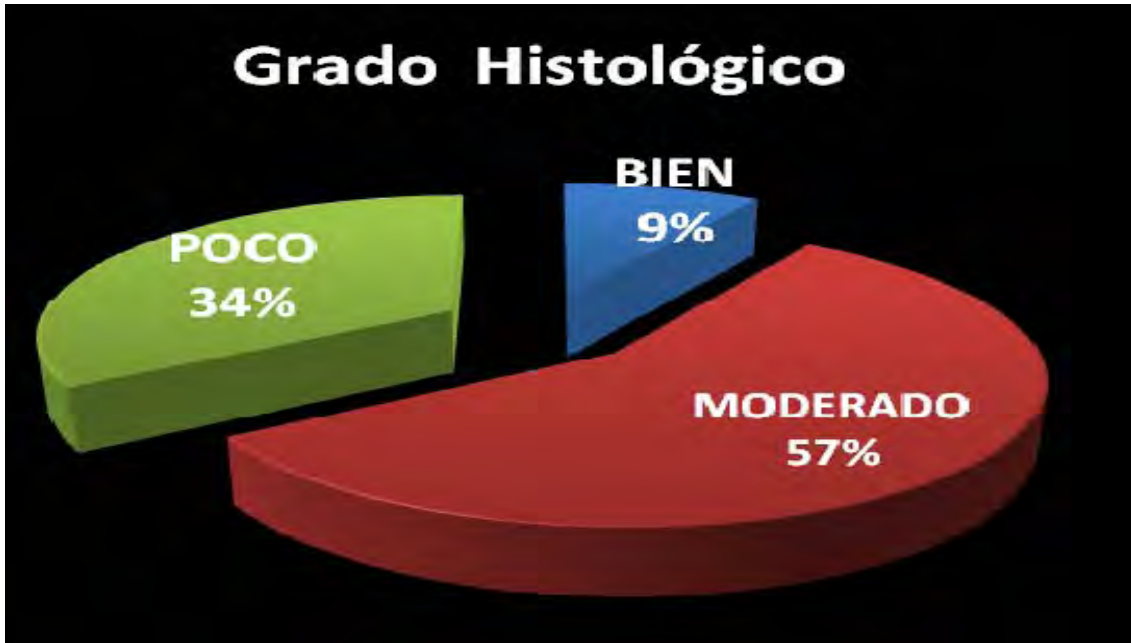


GRAFICA 10: Presentación por categoría N (Metástasis Ganglionares) del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General



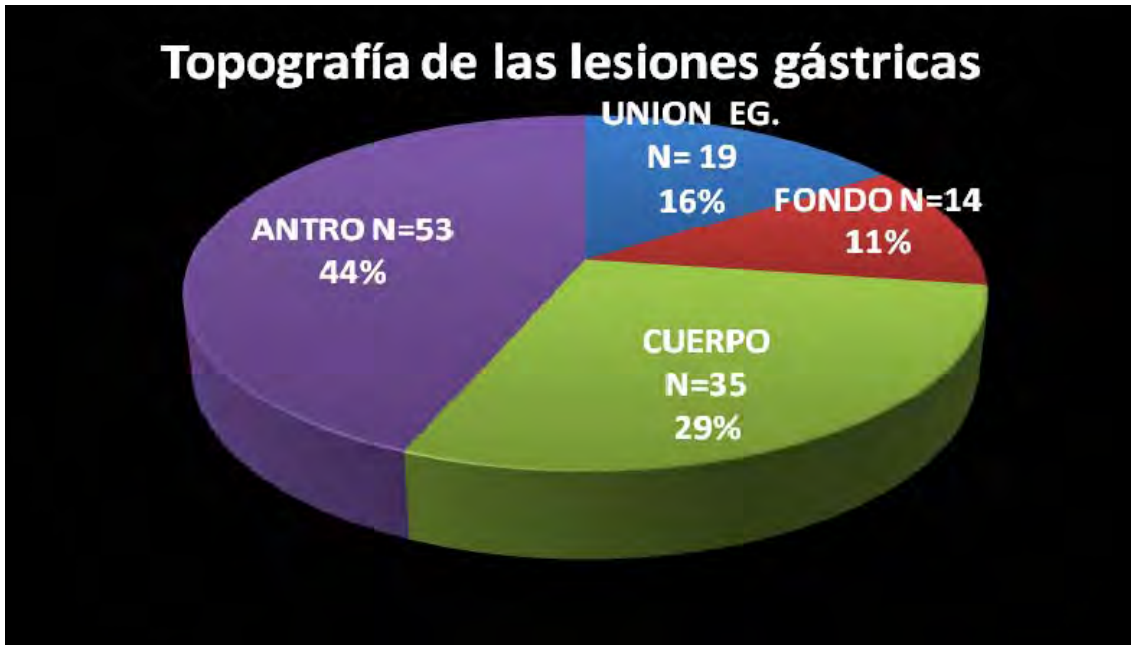
GRAFICA 11: Presentación por categoría M (Metástasis a distancia) del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General

El Grado Histológico se encontraron tumores Bien Diferenciados en el 9.09% (n= 11) de los casos, moderadamente diferenciados en el 57.02% (n= 69) y pobremente diferenciados el 33.88% (n=41)



GRAFICA 12: Presentación por categoría Grado Histológico del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General

La localización más frecuente de las neoplasias fue en el Antro Gástrico representando el 43.8% (n=53), seguido de las lesiones localizadas en el cuerpo representando el 28.93% (n=35), posteriormente en la Unión Esofagogástrica con el 15.70% (n=19) y por último las de localización en el fondo con el 11.57% (n=14).



GRAFICA13: Presentación por Localización Anatómica del Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínico Servicio de Tumores Mixtos Oncología Hospital General

Se realizaron tinciones con inmunohistoquímica a los últimos 40 pacientes operados en el periodo de tiempo comprendido para el estudio para determinar la expresión de Her2 neu.

De los 40 pacientes, 23 fueron hombres y 17 mujeres. Con una relación de 1.3 : 1. La edad promedio fue de 52.11 años con un rango de los 25 a los 77 años de edad. El tiempo de evolución en promedio fue de 4.71 meses con rangos de 1 a 15 meses.

El síntoma inicial que se presentó con mayor frecuencia fue el dolor con 22 casos que representa el 55% de los casos, seguido de pérdida ponderal con el 15%, sangrado de tubo digestivo 12.5%, náusea y vómito con el 7.5%,

El tipo histológico según la clasificación de Lauren que se presentó con mayor frecuencia fue el tipo intestinal con 21 casos y el difuso con 19 casos. Bien diferenciado 4 casos, moderado 7 casos y mal diferenciado o poco diferenciado 29 casos.

La expresión de Her 2 neu estuvo presente en 14 casos y negativo en 26.

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLOGICAS (N= 40)		
SEXO		
Hombres	23	
Mujeres	17	
EDAD	52.11 años (25 a los 77 años)	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	4.71	(1 a 15 meses)
SINTOMA INICIAL		
Dolor Abdominal	22	(55%)
Pérdida ponderal	6	(15%)
Sangrado TD.	5	(12.5%)
Náusea y vómito	3	(7.5%)
Ictericia	3	(7.5%)
Aumento Per Abdom	1	(2.5%)
TIPO HISTOLOGICO		
Intestinal	21	
Difuso	19	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN		
Bien dif	4	(10%)
Moderado	7	(17.5%)
Pobre	29	(72.5%)
EXPRESION DE Her 2 Neu		
Positivo	14	(35%)
Negativo	26	(65%)

Tabla 1: Características Clínico Patológicas de 40 pacientes con Adenocarcinoma Gástrico (Fuente Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología Hospital General de México)

De acuerdo a la Etapa Clínica tuvo una expresión de Her 2 neu en 33% en la EC I, 36% en la EC II, 45% en la EC III y 26% para la EC IV.

EXPRESION DE	HER /2 neu	POR ETAPAS CLINICAS
Etapa Clínica	Positivo	Negativo
I	1 (33%)	2 (66%)
II	4 (36%)	7 (64%)
III	5 (45%)	6 (55%)
IV	4 (26%)	11 (74%)

Tabla 2: Expresión de Her 2 neu por Etapas Clínicas en Adenocarcinoma Gástrico
Fuente Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología Hospital General de México

No se observó asociación positiva entre la expresión de HER2/neu y los síntomas principales, tipo histológico, grado de diferenciación y presencia de metástasis a distancia; sin embargo fue positiva con el género ($p=0.036$), edad (≥ 60 años $p=0.0146$) y presencia de metástasis ganglionares ($p=0.035$).

Además se comparó las diferencias entre tipos histológicos y las variables estudiadas, encontrando diferencia estadísticamente significativa únicamente para la edad y el grado de diferenciación. El carcinoma difuso fue más frecuente en sujetos más jóvenes y se correlacionó con tumores pobremente diferenciados e indiferenciados.

RELACION ENTRE PARAMETROS ESTUDIADOS Y EXPRESION DE HER 2 neu				
Parametro	Her 2 neu Positivo	Her 2 Neu Negativo	Valor de p	
SEXO				
Hombres	11	12	0.0396	
Mujeres	03	14		
EDAD				
>60 año	8	5	0.0146	
< 60 años	6	21		
TIPO HISTOLOGICO				
Intestinal	9	12	0.723	NS
Difuso	5	14		
GRADO DIFERENCIACION				
Bien / moderado	5	5	0.897	NS
Pobre	9	21		
METASTASIS GANGLIONARES				
Positivas	14	19	0.035	
Negativas	0	7		
METASTASIS A DISTANCIA				
Positivas	4	8	0.741	NS
Negativas	10	18		

Tabla 3: Expresión de Her 2 neu y su relación con las variables clínicas estudiadas
Fuente: Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología Hospital General.

RELACION ENTRE PARAMETROS ESTUDIADOS Y TIPO HISTOLOGICO

PARAMETRO	TIPO DIFUSO	HISTOLOGICO INTESTINAL	VALOR DE P
Edad Promedio	47.7	57.4	0.023
Grado de Diferenciación			
Bien / Moderado	0	10	0.0004
Pobre	19	11	
Metástasis Ganglionares			
Positivas	15	17	0.864 NS
Negativas	4	4	
Metástasis a Distancia			
Positivas	8	5	0.6999 NS
Negativas	11	16	

Tabla 4: Variables Clínicas estudiadas y su relación con el Tipo Histológico según la clasificación de Lauren
Fuente: Expedientes Clínicos Servicio Tumores Mixtos Oncología Hospital General.

DISCUSIÓN:

La expresión de HER2/Neu se observó en el 35% de los Adenocarcinomas gástricos, y se asoció positivamente con la edad, género y la presencia de metástasis ganglionares pero no con otras variables.

Se ha reportado que la tinción por inmunohistoquímica para HER2/neu se correlaciona de manera adecuada con la amplificación y expresión del gen.(42) En la mayoría de las células no neoplásicas puede observarse una tinción citoplasmática débil, sin embargo esta no se considera positiva.

Existen diversos estudios que han analizado la relación entre la expresión de HER2/neu y las características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer gástrico.

Tanner (* 35) analizó la amplificación de HER 2/ neu y de la Topoisomerasa II alfa en una serie de 131 pacientes con cáncer gástrico y 100 con carcinoma de cardias y de esófago distal usando la técnica de hibridación cromogénica in situ (CISH). Encontró que en el carcinoma gástrico la terapia anti HER 2/ neu puede ser un blanco sensible en las líneas celulares con Trastuzumab. La amplificación de HER 2/ neu se encontró fuertemente asociada con la variante histológica de cáncer gástrico de tipo intestinal (según la clasificación de Lauren) Esta presente en el 21.5% de los Adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal y solo en el 2.2% de los de tipo difuso y en el 5.3% de los carcinomas mal diferenciados o anaplásicos con una (P = 0.0051) La amplificación de HER 2/ neu no se encontró asociada con el género, la edad al momento del diagnóstico o el estadio clínico en ninguno de los grupos estudiados. La amplificación de HER 2/ neu fue significativamente asociada con un pobre pronóstico y con una sobrevida específica menor (P= 0.0089)

Xie y colaboradores (*36) encontró que los pacientes con expresión de Her 2 neu tienen una supervivencia menor que los que no lo expresan ($P < 0.001$) En este estudio no se presentó significancia estadística para la expresión de HER 2 neu asociado al género, la edad, la localización en el estómago del tumor, el tamaño del tumor, a la variante histológica a la afectación de serosas, a la presencia de ganglios positivos

Raziee y colaboradores (* 37) encontraron la expresión de HER 2/ neu en el 26% de los carcinomas gástricos. Esto fue más común en el tipo intestinal de cáncer gástrico (33%) en comparación con el tipo histológico difuso (5%) o el tipo mixto (0%) Fue más común en los carcinomas diferenciados (41% vs 7%), y no se asoció con el sexo, la edad al diagnóstico o la etapa clínica. Por lo que concluyeron que la sobreexpresión de HER-2/neu es común en el carcinoma gástrico y más frecuente en el tipo intestinal y en los bien diferenciados. No existe una correlación entre la expresión de HER-2/neu y el estadio tumoral. Por lo cual el porcentaje relativamente alto de sobreexpresión de Her 2 neu en cáncer gástrico puede ser usado para un tratamiento con inmunoterapia

Vergara y colaboradores (* 39) mencionó que la sobreexpresión de HER 2 ha demostrado ser una importante variable pronóstica negativa, con estimaciones que van de 6% a un 35%. Encontró la sobreexpresión de HER-2 en el 5,6%. 63,3% de los pacientes presentaron en estadio clínico IV, que se asocia con una peor supervivencia ($p < 0,001$). No encontraron significancia estadística al compararse con el tipo histológico, ni con la supervivencia ($p = 0,086$)

Il Dong Parque y colaboradores (* 40) determinaron la relación entre la expresión de HER-2/neu y las características clínico-patológicas de los tumores, incluyendo la supervivencia. El 15,9% de los pacientes expresaron la proteína HER-2/neu mediante técnicas de inmunohistoquímica. El Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal mostró tasas más altas de la amplificación de HER-2/neu que los cánceres de tipo difuso ($P < 0,05$). Los tumores con amplificación de HER-2/neu se asociaron con bajas tasas de supervivencia media (922 vs 3243 días) y las tasas de supervivencia a 5 años (21,4% vs 63,0%, $p < 0,05$). Edad,

estadio TNM, y la amplificación de HER-2/neu se consideraron relacionados con la supervivencia

Mizutani y cols (*43) reportaron una frecuencia en la expresión del gen en el 14.2% y esta se correlacionó con la profundidad de invasión tumoral, tipo histológico, patrón de crecimiento y presencia de metástasis a hígado.

Yonemura y cols (*44) encontraron correlación positiva entre la intensidad de tinción por inmunohistoquímica y el tamaño tumoral, invasión a serosa y metástasis ganglionares.

Takehana y cols (*45) encontraron la amplificación de Her 2 neu en el 8% de los casos; lo cual mostro una fuerte asociación con el adenocarcinoma de tipo intestinal (21.5% vs. 2.2% en el difuso, con un valor de $P = 0.0051$)

Todos los estudios antes mencionados muestran una frecuencia relativamente de baja de expresión (9-38%); por lo que los resultados de este estudio concuerdan con los de otros pacientes en cuanto al porcentaje de expresión. Se encontró que existe una relación estadísticamente significativa entre la expresión de HER2/neu y el género (siendo esta más frecuente en hombres, $p=0.0396$), edad (≥ 60 años, $p=0.0146$) y presencia de metástasis ganglionares. El 100% de los pacientes con expresión de HER2/neu tuvieron metástasis ganglionares ($p=0.035$) que es similar a lo informado por Yonemura y cols pero diferente a lo de Mizutani y cols quien reporta mayor expresión en metástasis a hígado.

La baja prevalencia de la expresión de la proteína HER2/neu disminuye el valor estadístico y lleva a una mayor tasa de falso-negativos, lo cual puede explicar en parte la heterogenicidad de los resultados obtenidos en los diversos estudios y el porque en algunos de ellos no se ha establecido el valor de su expresión. Existen estudios que han reportado mayor expresión en Adenocarcinoma de tipo intestinal y ausencia de la misma en el tipo difuso. En el estudio se mostró que la proteína HER2/neu se expresó en 42% de los tumores de tipo intestinal y en 26% de los tumores de tipo difuso, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

El carcinoma difuso fue mas frecuente en sujetos más jóvenes y se correlacionó con tumores pobremente diferenciados e indiferenciados.

Debido a los resultados de la aplicación de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama que muestran sobreexpresión de Her 2/neu y con el porcentaje de expresión en cáncer gástrico que va del 9 al 40% en la literatura mundial, se ha realizado un estudio fase III llamado Ensayo TOGA que añade la aplicación de Trastuzumab a la quimioterapia estándar de primera línea en los pacientes con expresión positiva del HER2 / neu en el cáncer gástrico avanzado. (* 46) El estudio TOGA es el primer estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, fase III; para estudiar la eficacia y seguridad de Trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo. Se analizaron a pacientes los cuales recibieron Trastuzumab más la quimioterapia a base de 5-fluorouracilo o capecitabina y cisplatino durante 6 ciclos y a los cuales se analizó la supervivencia global; la tasa de respuesta general, la supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, la duración de la respuesta, y la seguridad del tratamiento. Con una media de seguimiento de 17.1 meses. En donde encontraron que de los 3807 pacientes estudiados el 22.1% fueron positivos a HER2, 594 pacientes fueron aleatorizados 1:1 en diferentes instituciones de Europa, América Latina y Asia. Las características basales estaban bien equilibradas en los brazos. La mediana de Supervivencia Global fue significativamente mejor con Trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. (13,5 vs 11,1 meses, respectivamente ($p = 0,0048$; HR 0,74, IC 95% 0,60, 0,91). La Supervivencia libre de progresión fue del 47,3% en el grupo de Trastuzumab y quimioterapia y del 34,5% en el grupo de quimioterapia sola. ($p = 0,0017$). Por lo cual se concluyó que este ensayo aleatorio es la primera investigación de la terapia anti-HER2 en cáncer gástrico en donde demostraron que la terapia con Trastuzumab más quimioterapia es superior a la quimioterapia sola. El beneficio operativo indica que Trastuzumab es un nuevo tratamiento, efectivo y bien tolerado para pacientes HER2-positivo en cáncer gástrico. Debido a los resultados mostrados por el ensayo ToGA, el 28 de enero del 2009, La Comisión Europea aprueba el uso de Herceptin Trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Cáncer Gástrico Metastásico.

CONCLUSIONES

La etapa clínica, el tamaño tumoral, la permeación linfovascular, hipoalbuminemia y trombocitosis han sido establecidos como factores pronósticos independientes en los diferentes estudios. En este solo se encontró relación entre la expresión HER2/neu con el género, la edad y la presencia de metástasis ganglionares, sin embargo esto puede deberse al tamaño de muestra por lo que es necesario realizar estudios con muestras más grandes y un seguimiento a largo plazo para poder concluir definitivamente sobre el posible papel de la expresión de HER2/neu como factor pronóstico independiente.

El Trastuzumab es la primera terapia biológica destinada que ha demostrado un beneficio para la supervivencia en casos de cáncer de estómago, y representa un avance considerable en el tratamiento de esta enfermedad devastadora, por lo cual, en adición con la quimioterapia; puede ser una opción de tratamiento en nuestros pacientes con cáncer gástrico que muestren expresión de Her 2/ neu.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Soybel David I.- Gastric Cancer. Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Surg Clin N Am 85 (2005) 901- 923.
- 2.- Herrington JL. Historical aspects of gastric surgery Surg Clin N Am(2002) 15-23
- 3.- Soybel David I.- Anatomy and Physiology of the Stomach Surg Clin N Am 85 (2005) 875–894
- 4.- Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg 1981;11:127–39.
- 5.- Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. Annu Rev Physiol 2008; 65:103–31
- 6.- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase no.5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
- 7.- Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989. Br J Cancer 2007;84:400–5.
- 8.- El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002; 50:368–72.
- 9- Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society
- 10.- Secretaría de Salud Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias de México 2002
- 11.- Verdecchia A, Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. Eur J Cancer 2003;39:1603–9.

- 12.- Micheli A, Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002;13:840–65
- 13.- WCRF & AICR. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007
- 14.- Sjødahl K. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:128–32
- 15.- Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991–9.
- 16.- Parsonnet J. The incidence of helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):45–51
- 17.- Laheij RJ. Mortality trend from cancer of the gastric cardia in The Netherlands, 1969–2004. *Int J Epidemiol* 2009;28:391–5.
- 18.- Hansen S. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 34: 353-60.
- 19.- Corvalán A. Suminori Akiba. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2005; 94: 527-30
- 20.- V. Catalano. Gastric Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 (2009) 127– 164
- 21.- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554- 60
- 22.- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffused and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
- 23.- Stomach. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 99-106
- 24.- Nakamura K, Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 70 (5): 1030-7, 1992.
- 25.- Vizoso P F-J. Factores pronósticos y nuevos aspectos de la biología molecular en el cáncer de estómago resecable. *Oncología*, 2008; 27 (4):171-174

- 26.- Haugstvedt TK. Norwegian Stomach Cancer Trial. Norwegian multicenter study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2005;80:475-80
- 27.- Artunedo P. Prognostic significance of high microsatellite instability in a series of gastric adenocarcinomas. *Anticancer Res* 2000;20(5C):4009-15.
- 28.- Kuniyasu H. Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1993;55:72-5.
- 29.- Jaehne J. Pathogenic and prognostic relevance of Her2/neu in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 20:362-7.
- 30.- García I, Vizoso F Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 234-41.
- 31.- Bargmann, C.I. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature*, 1986 (319): p. 226-230
- 32.- Brandt-Rauf, P. The c-erbB-2 Protein in Oncogenesis: Molecular Structure to Molecular Epidemiology. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1994. 5 ((2&3)): p 313-329.
- 33.- Diez Alonzo J.M. Biological markers in gastric adenocarcinomas *Gastroenterología Integrada* 2008 ;3(4): 229-241
- 34.- Dong, P, Jung Y. HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-9.
- 35.- Tanner M. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology* 16: 273–278, 2005
- 36.- Sd Xie . HER 2/neu protein expression in gastric cancer is Associated with poor survival I. *Molecular Medicine Reports* 2: 943-946, 2009
- 37.- Raziee HR. HER-2/neu expression in gastric cancer resectable and its relationship with Histopathologic Subtype, Grade, Stage and histopathological subtype, grade and stage *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* Vol Vol. 10, No. 2, Summer 2007, 139-145 10,
- 38.- Allgayer H. C-erbB-2 is independent of Prognostic relevance in gastric cancer and is associated with expression of the protease-associated tumor system. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2201-2209.

39.- Vergara R. HER 2/ne overexpression in gastric cancer. J Clin Oncol 27, 2009 (supl; abstr e15679)

40.- Il Dong Parke. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer Digestive diseases and science. 2006, vol. 51, n o 8, pp. 1371-1379.

41.- Yonemura Y. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res 1991; 51: 1034-8.

42.- Tsuda H. Immunohistochemical study on overexpression of c-erbB-2 protein in human breast cancer: its correlation with gene amplification and long term survival of patients. Jpn J Cancer Res 1990; 81: 327-32.

43.- Mizutani T. Relationship of C-erbB-2 Protein Expression and Gene Amplification to Invasion and Metastasis in Human Gastric Cancer. Cancer 1993; 72(7): 2083-8.

44.- Yonemura Y. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer 2001; 67: 2914-18.

45.- Takehana T. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. Int J Cancer 2002; 98: 833–837.

46.-E. Van Cutsem. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of Trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (Her 2) positive advanced gastric cancer. J Clin Oncol 27:18 s, 2009 (supl; LBA4509 abstr)