



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO DE TESIS:

LA IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE
CÁNCER GÁSTRICO COMO PRUEBA DE HETEROGENEIDAD MOLECULAR
EN UNA SERIE DE CASOS TRATADOS MEDIANTE GASTRECTOMÍA

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA:

DRA. MÓNICA PATRICIA HERNÁNDEZ MOLINA

Médico Residente de tercer año de Cirugía Oncológica
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología

TUTORES:

DR. LUIS ENRIQUE GARCÍA RIOS

Jefe de servicio de Sarcomas y Tumores de Tubo digestivo
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DRA. MARIA GUADALUPE JAZMÍN DE ANDA GONZÁLEZ

Jefe de servicio de Patología de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

Médico Adscrito al Servicio de Patología de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DRA. MARISOL LUNA CASTILLO

Médico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Director General UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023.



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.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	4
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	4
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3. JUSTIFICACIÓN	18
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
TIPO DE ESTUDIO	19
UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL	19
ESTRATEGIA DE TRABAJO	19
MARCO MUESTRAL.....	20
DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	21
MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	22
5.- RESULTADOS	24
6.- DISCUSION.....	30
7. CONCLUSIÓN.....	33
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
9.- ANEXOS.....	37

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico se debe a una proliferación anormal de las células del estómago. Esta enfermedad tiene una alta tasa de mortalidad en todo el mundo, se considera la sexta causa de cáncer y la quinta de muerte por tumores malignos según GLOBOCAN. La patogenia de esta enfermedad es de origen multifactorial. Durante el proceso de desarrollo del cáncer gástrico se estimula la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales activan neutrófilos y monocitos causando una reacción inflamatoria, la cual puede llevar a un proceso de gastritis crónica. La clasificación más utilizada de acuerdo a su localización y las características histológicas es la de Lauren y Jarvi. Los síntomas característicos son la saciedad precoz, disfagia, pérdida de peso y apetito, anemia, dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Es importante establecer un diagnóstico correcto y preciso ya que este nos permitirá establecer el tratamiento adecuado para cada paciente. La heterogeneidad tumoral, se debe a alteraciones genéticas, eventos epigenéticos, interacciones entre células tumorales, el microambiente y la interacción entre las diferentes células tumorales que se encuentran en el tumor.

Objetivo: Conocer la heterogeneidad molecular intratumoral, subrogada a través de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con cáncer gástrico.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, homodémico y longitudinal. En el Departamento de patología clínica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se realizó una búsqueda en la base de datos de pacientes pertenecientes al servicio de sarcomas portadores de cáncer gástrico operados de gastrectomía y que tuvieron vigilancia de su enfermedad durante el periodo antes establecido, se analizó la inmunohistoquímica de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio de las piezas de patología y se catalogaron para un patrón de heterogeneidad intratumoral molecular de manera consecuente.

Resultados: Se realizó una prueba piloto con 8 pacientes a los cuales se les realizó los microarreglos e inmunohistoquímica para p53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRB, y ciclina D1, así como ISH para EBER. Ningún paciente se asocio con EBV. Tres pacientes presentaron inestabilidad microsatelital

correspondiendo 2 de ellos (66%) a adenocarcinomas de tipo intestinal y solo uno de tipo difuso. En el grupo de inestabilidad cromosómica se clasificó a 4 pacientes (50%), y en el grupo de estabilidad cromosómica a 3. Se observó una asociación de los adenocarcinomas de tipo intestinal con la inestabilidad microsatelital. Se observó heterogeneidad molecular en 4 de los pacientes con predominio en el sexo masculino (75%), grado 3 de diferenciación (50%), y pero sobrevivida con dos pacientes presentando SG de 9 y 10 meses hasta la defunción.

Discusión: La identificación de subtipos moleculares del adenocarcinoma gástrico surgió como una opción prometedora para definir estrategias terapéuticas y subgrupos pronósticos. Las complejas metodologías moleculares utilizadas en esta clasificación se han sustituido por métodos basados en la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación cromogénica in situ (CISH) para definir a estos grupos: EBV (para el subtipo EBV), MLH1 (para el subtipo MSI), p53 (para el subtipo CIN) y cadherina epitelial (E-cadherina) (para el subtipo GS). En este estudio lograron realizarse marcadores de IHC y de ISH para la adecuada clasificación molecular de los pacientes. La asociación de adenocarcinomas de tipo intestinal con la inestabilidad microsatelital traduce un acumulo mayor de mutaciones. En cuanto a la heterogeneidad molecular, se observó que no es infrecuente encontrarla y que estos pacientes tienden a grados de diferenciación pobre y menor supervivencia en general.

Conclusión:

En México no es habitual la clasificación molecular de los pacientes de manera sistematizada, lo que frena el avance científico que debe enfocarse en la búsqueda de tratamientos más específicos. Hoy en día es factible la clasificación molecular subrogada con marcadores de inmunohistoquímica e hibridación in situ. Identificar la heterogeneidad molecular tiene gran importancia para detectar a un subgrupo que podría tener pronósticos más desfavorables y en los que haya que enfocar tratamientos múltiples. Es de suma importancia ampliar la muestra de estos pacientes para una correlación significativa.

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer gástrico más frecuente es el adenocarcinoma el cuál se genera por una proliferación anormal de las células de la mucosa gástrica, resultado de alteraciones en el epitelio normal debido a la acción de factores de riesgo (1–3).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer gástrico es una enfermedad con alta tasa de mortalidad en todo el mundo, el cual se considera la sexta causa de cáncer y la quinta de muerte por tumores malignos según GLOBOCAN (4,5). En México, es la tercera causa de muerte por cáncer en mayores de 20 años de edad (6).

En América Latina y el Caribe esta patología corresponde al 11% de casos nuevos de cáncer y del 18% de la mortalidad por cáncer. Las tasas de mortalidad por edad en hombres se encuentran elevadas en Honduras, Costa Rica, Perú, Chile y Ecuador, a diferencia de Argentina y México, donde presentan tasas más bajas. Sin embargo, en América Latina se encuentra una elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (7).

ETIOPATOGENIA

Se ha establecido que la patogenia de esta enfermedad es de origen multifactorial; algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer gástrico son el tabaquismo, el alcoholismo, el tipo de alimentación como baja en frutas, hortalizas, leguminosas, alto consumo de sal, chile, carnes procesadas, alimentos ahumados

(6,8). También, se ha establecido que después de los 50 años aumenta el riesgo de presentar dicha patología (9,10).

La infección por *Helicobacter pylori* es de las más comunes en el ser humano, afectando al 50% de la población mundial, esta puede ser adquirida durante la infancia y su prevalencia se relaciona con la edad y los casos asintomáticos. Además es la principal causa de gastritis crónica y úlcera péptica, llevando a un aumento del riesgo de presentar cáncer gástrico. Los resultados o consecuencias características de esta patología es la inflamación crónica, proliferación celular excesiva y disminución de la secreción ácida, que puede evolucionar en un proceso de carcinogénesis (3,11).

Algunas investigaciones han encontrado al virus del Epstein-Barr asociado a cáncer gástrico. En términos de oncogénesis las características moleculares del carcinoma gástrico asociado a VEB sugieren que es un tipo distinto. Proteínas virales como BART y BARF1 promueven la oncogénesis por la vía de la metilación, junto con las mutaciones anormales, las interacciones entre el genoma del VEB y el genoma del huésped aceleran la carcinogénesis. Histológicamente es un adenocarcinoma con estroma linfoide, y en cuanto a pronóstico es mejor que para el cáncer gástrico no asociado a este virus. (5)

PATOGÉNESIS

Durante el proceso de desarrollo del cáncer gástrico se estimula la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales activan neutrófilos y monocitos causando una reacción inflamatoria, la cual puede llevar a un proceso de gastritis crónica. Se ha

demostrado que el TNF α y la IL-6 participan en la generación de radicales libres, los cuales dañan el ADN permitiendo la iniciación del tumor (12).

De acuerdo a diversos estudios se han encontrado como significativos de cáncer gástrico la elevación de niveles de interferón gamma (IFN γ), IL-10, IL-1 β , IL-4, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF α), IL-17A. Se ha establecido al IFN γ como un mediador proinflamatorio de un microambiente tumoral, el cual puede servir para la detección temprana de cáncer gástrico. La IL-4 se ha establecido como un indicador de elevada tasa de mortalidad y diseminación de lesiones primarias. La IL-10 además de considerarse como biomarcador de diagnóstico, también se ha determinado como indicador de progresión de dicha patología. La IL-17A se ha encontrado aumentada en pacientes mayores de 60 años. El polimorfismo de la IL-1 β se ha relacionado con mayor susceptibilidad a padecer cáncer gástrico. La IL-6 se ha relacionado con diseminación y metástasis de una lesión primaria (12).

Otros factores asociados al fenotipo mesenquimal del cáncer gástrico son el RhoA, Rac1 y Cdc42 que aumentan la fluidez celular. El aumento en la actividad RhoA causa la proliferación de células cancerosas y trastornos del ciclo celular; esto puede ser causado por errores en la mutación de la E-cadherina. Además, se ha demostrado que la mutación del RhoA Y42 se asocia a mal pronóstico de cáncer gástrico, ya que promueve la proliferación y movimiento de las células cancerígenas (13).

En la infección por *H. pylori* causa la infiltración de células dendríticas y linfocitos (T y B), estimulando a la producción de la proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP1), TNF α , IL-10 e IL-12, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e

IFN γ . Además, el receptor de la uroquinasa y la enzima activadora del plasminógeno activan vías de señalización celular relacionadas con aumento de la capacidad proliferativa invasiva y metastásica del tumor (12,14).

En un estudio se ha demostrado que *H. pylori* puede inducir una transición epitelio-mesénquima de células epiteliales gástricas mediante el gen A asociado a citotoxina (CagA), mostrando características semejantes a las células madre tumorales (13).

CLASIFICACIÓN

El cáncer gástrico se puede clasificar de acuerdo a su localización y las características histológicas de Lauren y Jarvi. De acuerdo a la localización del carcinoma, se pueden dividir en:

Carcinoma cardinal (localizado en cardias) se asocia a la ingesta de alcohol, dietas de tipo occidental, obesidad y mejores condiciones de salud pública.

Carcinoma no cardinal se asocia a deficientes condiciones de salud pública y países en vías de desarrollo (4,15).

La clasificación de Lauren y Jarvi, divide a los carcinomas en:

Tipo intestinal o diferenciado, se localiza comúnmente en región antropilórica, es frecuente en hombres, de raza negra, edad avanzada y se asocia a factores microambientales como la deficiencia en condiciones de salud, lesiones pre malignas e infecciones por *H. pylori*. Las células proporcionan cohesión intercelular, lo que permite la conservación de la polaridad celular y tienen la capacidad de producir fosfatasa alcalina; además, causan diseminación hematológica y metástasis a hígado, y se asocia a mutación del gen tumor de proteína p53 (TP53).

Tipo difuso o indiferenciado, es de tipo infiltrante, histológicamente tienen la apariencia de “células en anillo de sello”, es frecuente en mujeres y se asocia a mutación en la E-cadherina y cadherina-1. Su crecimiento es rápido y desarrolla metástasis con mayor facilidad, sobre todo a peritoneo (1,4,9,15).

El *cáncer gástrico hereditario* se asocia a una mutación en el gen de la E-Cadherina. Este se presenta en jóvenes (entre la segunda y tercera década de vida) (13). La línea germinal asociada a este cáncer es la mutación CDH1. La expresión anormal de este gen causa la destrucción del equilibrio dinámico de tejidos epiteliales, facilitando la movilidad de las células, llevando a un mayor riesgo de infiltración y metástasis. Se ha encontrado una prevalencia del 33 a 50% de mutación de E-cadherina en los cánceres gástricos difusos. En el proceso de tumorigénesis se ha encontrado que este gen modula la señalización intracelular, promoviendo el crecimiento tumoral mediante la vía de señalización de Wnt, la cual inhibe el proceso de degradación celular inhibiendo al complejo GSK3 β por medio de la fosforilación. Por otro lado, la señalización Notch induce la expresión de ciclooxygenasa-2 (COX-2) causando una progresión del tumor; la inhibición de esta señalización podría detener el ciclo celular G2/M al activar el PTEN nuclear en el cáncer gástrico (16).

Los *tumores gástricos incipientes* son aquellos que invaden mucosa o hasta submucosa y los *tumores avanzados* son aquellos que infiltran hasta la muscular propia o más. (4)

La clasificación japonesa establece las características morfológicas endoscópicas del cáncer incipiente, dividiéndolos como:

- Tipo I Polipoide o elevado (5 mm)
- Tipo II Superficial
 - a) Sobreelevado levemente elevado (menos 5 mm)
 - b) Aplanado o plano
 - c) Deprimido
- Tipo III Excavado o ulcerado (3)

La clasificación de Bormann se utiliza para cáncer mixto o avanzado, estableciendo los siguientes tipos:

- Tipo I Polipoide o exofítico
- Tipo II Ulcerado
- Tipo III Ulcerado – infiltrante
- Tipo IV Infiltrante (también conocido como linitis plástica)
- Tipo V No clasificables (3,17)

Actualmente se utiliza la clasificación TNM, la cual establece la etapa en el momento que se establece el diagnóstico. Esta se establece como:

- T – Profundidad del tumor
 - T1 - Invade la lámina propia, muscular de la mucosa y submucosa
 - T1a - Invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
 - T1b – Invade la submucosa
 - T2 - Invade la muscular propia
 - T3 - Penetra la subserosa sin invadir peritoneo visceral o estructuras adyacentes

- T4 - Invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
 - T4a – Invade la serosa
 - T4b – Invade estructuras u órganos adyacentes
- N – Número de ganglios con metástasis
 - N1 - de 1 – 2 ganglios linfáticos
 - N2 - de 3 – 6 ganglios linfáticos
 - N3 – 7 o más ganglios linfáticos
 - N3a – 7 a 15 ganglios linfáticos
 - N3b - >15 ganglios linfáticos
- M – Metástasis
 - M0 - Ausencia de metástasis a distancia
 - M1 - Presencia de metástasis (17)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes que presentan cáncer gástrico incipiente cursan asintomáticos (80%) y pocos presentan síntomas (20%), los cuales son leves e inespecíficos, como en la úlcera péptica. Los síntomas característicos son la saciedad precoz, disfagia, pérdida de peso y apetito, anemia, dolor epigástrico, náuseas y vómitos.

Los síntomas de alarma son presencia de hematemesis o melena y/o pérdida de peso significativa, estos son característicos de adenocarcinomas avanzados. Además, en los cuadros avanzados del cáncer se puede desarrollar un estado de hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau), el cual se presenta como trombo

embolismo y trombosis venosa profunda. Cuando se presenta un tumor en la región antro pilórica pueden desarrollar un síndrome pilórico (7,16,18).

La exploración física es normal en un inicio, posteriormente se puede observar caquexia, masa abdominal y hepatomegalia; las adenopatías (supraclavicular izquierda, periumbilical y/o axilar izquierda) podrían indicar metástasis. Las metástasis más frecuentes son a hígado, peritoneo (carcinomatosis peritoneal), ganglios locorregionales, ovario (tumor de Krukenberg), sistema nervioso central, hueso y pulmón (18).

DIAGNÓSTICO

Es importante establecer un diagnóstico correcto y preciso ya que este nos permitirá establecer el tratamiento adecuado para cada paciente; para el cual, el diagnóstico histopatológico es de suma importancia. (2).

El estándar diagnóstico es la endoscopia digestiva alta con toma de biopsia, este estudio permite visualizar la lesión y determinar el origen de la lesión (mucoso y submucoso), tamaño, localización, riesgo de sangrado, obstrucción o perforación, permitiendo clasificar y establecer posteriormente el tratamiento (18,19).

La radiografía con doble contraste brinda una imagen panorámica, determinando los límites proximal y distal de la lesión (16). La tomografía toraco-abdomino-pélvica es un estudio que nos permitirá valorar la presencia de metástasis (18).

La laparoscopia exploradora presenta alta sensibilidad para detectar metástasis, principalmente en carcinomatosis peritoneal, la cual puede pasar desapercibida en otros estudios de imagen (18).

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico, se debe individualizar el tratamiento indicado para su curación, el cual puede ser endoscópico, por una resección endoscópica de la mucosa o quirúrgico dependiendo del estadio clínico. Ambos tratamientos ofrecen una evolución y supervivencia similares, aunque el tratamiento endoscópico ofrece menor tiempo de procedimiento, menor tiempo de estancia hospitalaria, menores costos y complicaciones; sin embargo, presenta mayor riesgo de recurrencia (2).

El tratamiento endoscópico se recomienda en casos de tumores con invasión limitada a mucosa, como el cáncer gástrico incipiente. Existen dos técnicas diferentes, la disección de tejido (conocido como "mucosectomía endoscópica"), consiste en elevar la lesión a través de una inyección en submucosa de solución salina con adrenalina, lo cual permite enlazarla y cortar, con asa de polipectomía, rodeada de mucosa sana; y la destrucción de tejido, mediante el uso de fotodestrucción con láser. Posteriormente se recomienda el seguimiento endoscópico periódico para identificar un caso de recurrencia (3,4,16).

El tratamiento quirúrgico es capaz de curar al paciente con cáncer gástrico en etapas tempranas, logrando una cirugía R0 (sin tumor residual); la resección gástrica se va a ajustar de acuerdo a la localización del tumor. La cirugía de primera elección es la gastrectomía subtotal distal; posteriormente, para la reconstrucción

del tránsito se recomienda la gastroyeyuno anastomosis que puede realizarse con asa desfuncionalizada (en Y de Roux). En caso de cáncer difuso, principalmente en jóvenes, se recomienda la gastrectomía total, con la esófago-yeyuno anastomosis en asa desfuncionalizada en Y de Roux (4).

El tratamiento neoadyuvante busca disminuir la carga tumoral preoperatoria, especialmente cuando se observa metástasis linfática o tumores avanzados que comprometen a la serosa (4).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La alta tasa de mortalidad del cáncer gástrico se debe principalmente a un diagnóstico tardío y mala respuesta a esquemas terapéuticos. Esta mala respuesta se puede asociar a la heterogeneidad tumoral, la cual se debe a alteraciones genéticas, eventos epigenéticos, interacciones entre células tumorales, el microambiente y la interacción entre las diferentes células tumorales que se encuentran en el tumor (heterogeneidad intratumoral (ITH) morfológica). La heterogeneidad del cáncer gástrico involucra la heterogeneidad intertumoral e intratumoral, es decir, espacial y temporal (20,21).

Se han establecido dos modelos para la interpretación de ITH:

Modelo de evolución clonal, establece que las mutaciones somáticas ocurren estocásticamente en diversos clones dentro del tumor, causando crecimiento diferencial; estableciendo una heterogeneidad tumoral espacio-temporal.

Modelo de células madre cancerosas o células iniciadoras de tumores, se estableció en base al descubrimiento de que una sola subpoblación menor de células cancerosas genera tumores *in vivo*, además de mantener su potencial de autorrenovación. Por otro lado, este modelo indica la capacidad de las células para regenerar tumores, lo que lo convierte en el estándar de oro para validar y evaluar su capacidad tumorigénica y capacidad de autorrenovación (22).

El cáncer gástrico presenta una morfología heterogénea y esta se puede demostrar por las diferentes clasificaciones histopatológicas que se han propuesto a lo largo de los años como la clasificación histológica de Laurén (1965), Nakamura (1968), Ming (1977), Goseki (1992), Carneiro (1995), Solcia (2009), OMS (2010) y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (2011). Por otro lado, The Cancer Genome Atlas (TCGA) estableció una clasificación molecular sobre las características del cáncer gástrico subdividida en cuatro subtipos, basada en la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV), inestabilidad microsatelital (MSI), estabilidad genómica (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN) (20,21).

Se han realizado múltiples estudios para establecer de manera más detallada el paisaje molecular del cáncer gástrico para poder establecer mejoras en estrategias diagnósticas y terapéuticas. Se agruparon datos moleculares obtenidos de subgrupos con diferentes firmas moleculares y fenotipos clínicos (Tabla 1) (20).

Tabla 1. Clasificaciones moleculares de cáncer gástrico e implicaciones terapéuticas

		G-DIF (44%)		G-INT (56%)	
Tan, 2011 (n = 270)		Peor pronóstico Sensible a cisplatino Asociado a CG difuso		Mejor pronóstico Sensible a 5-FU y oxalipaltino Asociado a CG tipo intestinal	
		Mesenquimal		Proliferativo	Metabólico
Lei, 2013 (n = 248)		Bajas mutaciones en TP53 ARNm bajo en E-cadherina Propiedades CSC/EMT Inhibidores de mTOR Asociado a CG difuso		Altas mutaciones en TP53 Inestabilidad genómica Amplificación de oncogenes Hipometilación del ADN Asociado a CG tipo intestinal	Bajas mutaciones en TP53 Expresión genética de la mucosa gástrica normal Sensible a 5-FU Asociado a CG tipo intestinal
	VEB (9%)	Inestabilidad microsatelital (22%)	Estabilidad Genómica (20%)	Inestabilidad Cromosómica (50%)	
Boss, 2014 TCGA. (n = 295)	VEB - CIMP CDKN2A silenciado Mutaciones en PIK3A Amplificación de PD-L1/2 Amplificación de JAK2	Gástrico - CIMP MLH1 silenciado Mutaciones en PIK3A Mutaciones en HER2/3 Mutaciones en EGFR	Mutaciones en CDH1 Mutaciones en RHOA Fusión de CLDN18-ARHGAP (RhoaA-GTPasa) Asociado a CG difuso	Mutaciones altas en TP53 Amplificación TKR-RAS Amplificación de mediadores del ciclo celular Asociado a CG tipo intestinal	
		Inestabilidad microsatelital (23%)	Estabilidad microsatelital/ EMT (15%)	Estabilidad microsatelital/ TP53 - (36%)	Estabilidad microsatelital/ TP53 + (26%)
Cristescu, 2015. ACRG. (n = 251)	VEB+ incluidos en Estabilidad microsatelital/ TP53 +	Pérdida de MLH1. Hipermutación (KRAS, ARID1A, PIK3A). Mejor pronóstico. Asociado a CG tipo intestinal	Pérdida de CDH1. Peor pronóstico. Asociado a CG difuso	Mutaciones altas en TP53. Inestabilidad genómica Amplificación oncogénica Pronóstico intermedio Asociado a CG tipo intestinal	

CG, cáncer gástrico. TCGA, atlas genómico del cáncer. ACRG, Grupo asiático de investigación del cáncer. 5-FU, fluoracilo. CSC, célula madre cancerosa. EMT transición epitelial-mesenquimal. VEB, virus de Epstein Barr. CIMP, fenotipo de metilación aislado CpG. TKR, receptores de tirosin cinasa

Por otro lado, se han empleado tecnologías transcriptómicas para identificar firmas de expresión génica, de las cuales encontramos tres grupos:

Subtipo mesenquimatoso, el cual trata de cáncer gástrico difuso con células madre cancerosas y de transición epitelial a mesenquimatoso (EMT).

Subtipo proliferativo, presenta altos niveles de mutaciones TP53, inestabilidad genómica y activación de vías oncogénicas.

Subtipo metabólico, sobreexpresa genes que se expresan en mucosa gástrica (20).

La ITH da la característica a las células tumorales de autoorganizarse, invadir, hacer metástasis, permite a las células desarrollar resistencia a fármacos mediante

selección darwiniana y evolución clonal; de acuerdo a lo mencionado anteriormente, el cáncer gástrico mixto es el prototipo del ITH morfológico al presentar diferentes células en el mismo tumor (20).

En un estudio realizado por Di Pinto, et. al., establecieron una clasificación inmunofenotípica de cáncer gástrico dividiéndolo en cinco grupos: (21)

1. Virus de Epstein-Barr (EVB, 2.9%)
2. Reparación de errores de emparejamiento (MMR-D, 7.2%)
3. P53 y/o HER 2+ sobreexpresados (61.4%)
4. E-cadherina aberrante (11.4%)
5. Patrón normal (17.1%) estabilidad cromosomica

Se ha comprobado que el grupo de VEB está correlacionado con la expresión de PD-L1, así como el grupo de MMR-D, siendo ambos fácilmente evaluables con inmunohistoquímica y que orienta a que serían buenos candidatos para la inmunoterapia con inhibidores PD-1/PD-L1.

Debido a que las muestras de cáncer gástrico con dianas terapéuticas conocidas representan solo el 40%, es necesario revisar la clasificación inmunofenotípica para encontrar nuevas dianas terapéuticas, como PD-L1, MLH1 y HER2. (21)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer gástrico es una enfermedad morfológica y fenotípicamente heterogénea, la identificación de las subpoblaciones por inmunohistoquímica son relevantes para el tratamiento de los tumores. Esta heterogeneidad dentro del tumor puede tener impacto directo sobre los resultados oncológicos como la sobrevida.

Se han propuesto modelos de heterogeneidad como el metabólico, proliferativo y mesenquimatoso para normar el mejor tratamiento a ofrecer.

Hasta el momento no contamos en México con estudios que clasifiquen al cáncer gástrico en relación con la heterogeneidad intratumoral molecular evaluada mediante la subrogación por inmunohistoquímica, por ello el presente trabajo y la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la heterogeneidad molecular intratumoral subrogada evaluada a través de marcadores de inmunohistoquímica en pacientes con cáncer gástrico?

3. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad en el cáncer gástrico es alta, probablemente por la falta de terapia dirigida, cuestión que puede mejorar si consideramos que la heterogeneidad tumoral molecular se asocia a una pobre sobrevida en este tipo de tumores ya que las diferentes alteraciones genéticas y moleculares se traducen en respuestas diferentes ante los tratamientos según este comportamiento, es por eso la importancia de individualizar y lograr clasificar a los pacientes de acuerdo a esta diversidad molecular, lo cual se puede subrogar con diferentes marcadores de inmunohistoquímica que harían factible realizar esta clasificación y otorgar manejos dirigidos a cada subtipo de pacientes.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, homodémico.

Abierto

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Departamento de patología clínica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se realizó una búsqueda en la base de datos de pacientes pertenecientes al servicio de sarcomas que fueron portadores de cáncer gástrico y que tuvieron tratamiento quirúrgico de su enfermedad durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021. Se tomó una muestra de tejido de tumor y se les realizó pruebas de inmunohistoquímica a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio de las piezas de patología y se catalogaron para un patrón de heterogeneidad intratumoral molecular de manera consecuente. Las muestras fueron evaluadas en las laminillas obtenidas de los preparados de los cortes por microtomo al momento de la evaluación de la pieza quirúrgica de acuerdo a los lineamientos del departamento de Patología mediante microarreglos.

Los marcadores de inmunohistoquímica evaluados fueron: EBER, P53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRB, ciclina D1.

MARCO MUESTRAL

No probabilístico a conveniencia del investigador.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pertenecientes al servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI.

SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes portadores de cáncer gástrico con vigilancia y manejo en el servicio de sarcomas del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, que fueron operados de gastrectomía en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con expediente completo sólo pertenecientes al servicio de sarcomas.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable tratados en el servicio de sarcomas.

- Pacientes tratados con gastrectomía en el servicio de sarcomas del Hospital de Oncología, Siglo XXI, en el periodo de enero 2018 a diciembre de 2020.
- Pacientes con seguimiento de 3 años por parte del servicio de sarcomas del Hospital de Oncología, Siglo XXI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin seguimiento ni manejo en el servicio de sarcomas del Hospital de Oncología, Siglo XXI.
- Pacientes con expedientes incompletos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que perdieron el seguimiento durante el periodo de estudio.

DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, homodémico con muestreo aleatorio simple.

TAMAÑO DE MUESTRA

La población elegible fue la totalidad de pacientes operados con el diagnóstico de cáncer gástrico con los criterios de inclusión descritos, dado el diseño del estudio, la muestra es no probabilística y la cantidad de pacientes a consideración del equipo de investigación.

MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se capturó en una hoja de recolección de datos.

Este trabajo se desarrolló en la UMAE del hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, en un trabajo multidisciplinario de los departamentos de Sarcomas y Patología.

Se estableció un grupo retrospectivo de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico que fueron sometidos a exploración quirúrgica con intento de resección, gastrectomía total o subtotal según ameritó el caso, del periodo comprendido entre Enero 2018 a Diciembre 2020, en el Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo.

Se revisaron los cortes histológicos producto de las gastrectomías de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, se evaluó el tipo histológico y el grado de las neoplasias, posteriormente se seleccionaron diferentes áreas representativas de la neoplasia. De los bloques de parafina correspondientes a las zonas seleccionadas se obtuvo tejido para realizar microarreglos en los que se realizaron las reacciones de inmunohistoquímica.

Se construyeron microarreglos de tejidos con muestras incluidas en parafina, a los cuales se les realizará tinción de inmunohistoquímica, para identificar células tumorales con positividad para P53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRB, ciclina D1, además de ISH para EBER. Se digitalizaron las laminillas (Escáner, Aperio) y se analizaron por medio de un software de análisis de imagen (Scanscope), la expresión de los marcadores para inmunohistoquímica en expresión de píxeles (número cuantificable). Se digitalizaron las laminillas (Escáner, Aperio) y se

describió la zona del tumor donde se localizaron con el fin de demostrar heterogeneidad en el mismo.

METODOS DE ANÁLISIS DE DATOS

Con los resultados obtenidos se clasificó a los pacientes en 4 grupos de acuerdo a cada marcador de inmunohistoquímica subrogado para establecer el subtipo molecular de adenocarcinoma gástrico en cada paciente. Estos resultados se compararon con la histología, grado de diferenciación tumoral, estadio clínico y sobrevida clínica observada desde la cirugía a un periodo mínimo de 2 años. Los casos en que se manifestó una heterogeneidad en la expresión de marcadores de inmunohistoquímica en el mismo tumor se analizaron como un grupo aparte comparandolo con los mismos parámetros mencionados para establecer prevalencia de este fenómeno y su impacto sobre el pronóstico.

5.- RESULTADOS

Se realizó una prueba piloto dónde se analizaron un total de 8 pacientes a los cuales se les realizó los microarreglos e inmunohistoquímica para p53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRB, y ciclina D1, así como ISH para EBER obteniendo los siguientes resultados:

	MARCADORES DE IHQ							
	EBER	P53	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	PRB	CICLINA D1
1	-	+	-	+	+	+	+	-
2	-	+	+	+	+	+	+	-
3	-	+	-	+	+	+	+	+
4	-	+	+	+	+	+	+	+
5	-	+	-	+	+	+	+	-
6	-	-	+	+	+	+	+	+
7	-	+	X	+	+	+	+	X
8	-	+	X	+	+	+	+	X



Foto 1. Microarreglos realizados en los 8 casos.

En el grupo de EBV, no se encontró positivo en ningún paciente, por lo que se traduce una baja relación en nuestra población de adenocarcinoma gástrico con virus de Epstein Barr.

El grupo de reparación de errores de emparejamiento (MMR-D) que traduce inestabilidad microsatelital, se evaluó a través de MLH1 principalmente, además de MSH2, MSH6 y PMS2. De los pacientes analizados, 3 presentaron ausencia de expresión de MLH1 por lo que se se clasificaron en este grupo, correspondiendo 2 de estos 3 casos a adenocarcinomas de tipo intestinal y solo uno de tipo difuso.

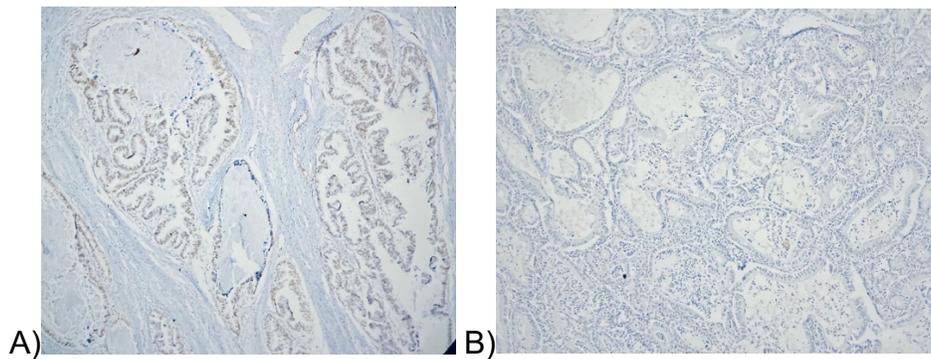


Foto 2. Ejemplo de IHQ A) MLH positivo, y B) MLH1 negativo.

En el grupo de mutaciones en P53 y/o HER 2+ sobreexpresados y que traducen inestabilidad cromósomica, se evaluó a través de alteraciones en p53 presentandose solo en uno de los pacientes. Otros marcadores que traducen inestabilidad cromósomica son PRB y ciclina D1, por lo que se agregan a este grupo a 3 pacientes más con alteraciones en expresión de ciclina D1.

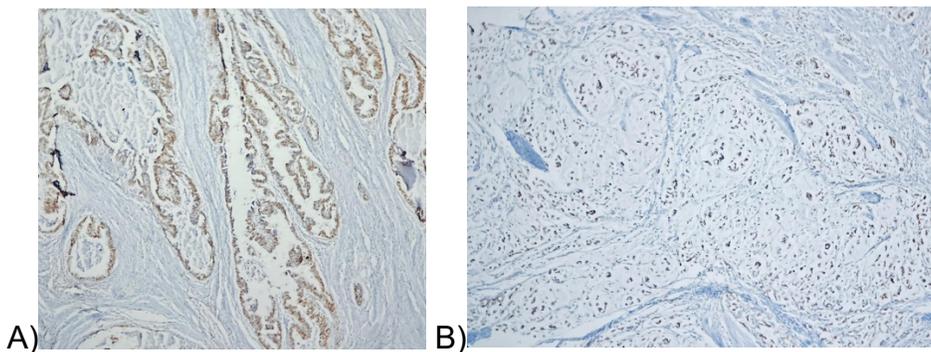


Foto 3. Ejemplo de PRB, A) positivo en adenocarcinoma intestinal, y B) en presencia de células en anillo de sello.

El último grupo de e-cadherina aberrante y que traduce estabilidad genómica, pudo evaluarse a través de la expresión de ciclina D1. Solo uno de los pacientes se pudo considerar con estabilidad genómica y cromosómica debido a que no se encontró presencia de EBV, se conservó p53 y MLH1, y expresión de ciclina D1.

Los últimos dos pacientes no pudieron ser evaluados por completo debido a que los microarreglos para MLH1 y ciclina D1 no fueron concluyentes y que requieren de nuevo procesamiento de los bloques de parafina de las piezas quirúrgicas.

De acuerdo a estos marcadores, la clasificación molecular de estos 8 pacientes quedó de la siguiente manera:

CLASIFICACIÓN MOLECULAR (1 VEB, 2 MMR-D, 3 P53 Y/O HER+, 4 E-CADHERINA)	
1	2 - 3
2	3
3	2 - 4
4	4
5	2 - 3
6	3 - 4
7	
8	

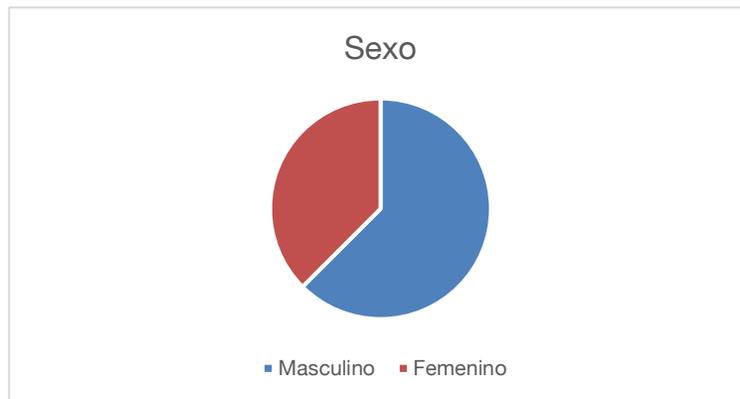
Se observó una asociación de los adenocarcinomas de tipo intestinal con la inestabilidad microsatelital.

En cuanto a la heterogeneidad molecular, se logró evidenciar que 4 de los pacientes pertenecían a más de un grupo molecular. No se observó relación entre heterogeneidad molecular y edad presentándose en 2 pacientes menores de 50 años

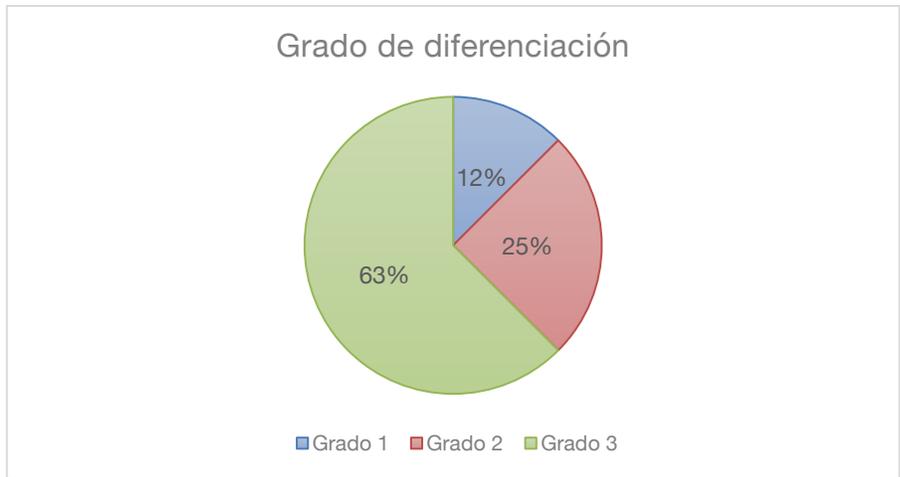
y 2 en mayores, con leve predominio en el sexo masculino (3 de 4 pacientes), y predominio en grado 3 de diferenciación.

En cuanto a la sobrevida, observamos que los dos pacientes con peor sobrevida pertenecían a este grupo de heterogeneidad molecular con una sobrevida de 9 y 10 meses hasta la defunción; mientras que los otros dos pacientes aún en vigilancia con 16 y 36 meses de sobrevida, aunque diagnosticados en etapas más tempranas (Ia y IIb).

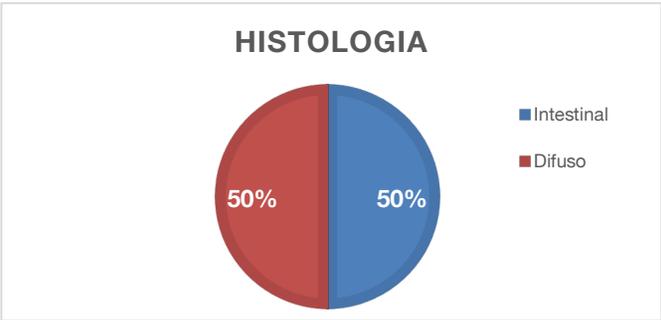
De estos 8 pacientes, 5 (62.5%) correspondieron a sexo masculino y 3 (37.5%) a femenino, con una edad promedio de 58.75 (mínimo de años, máximo de años) .



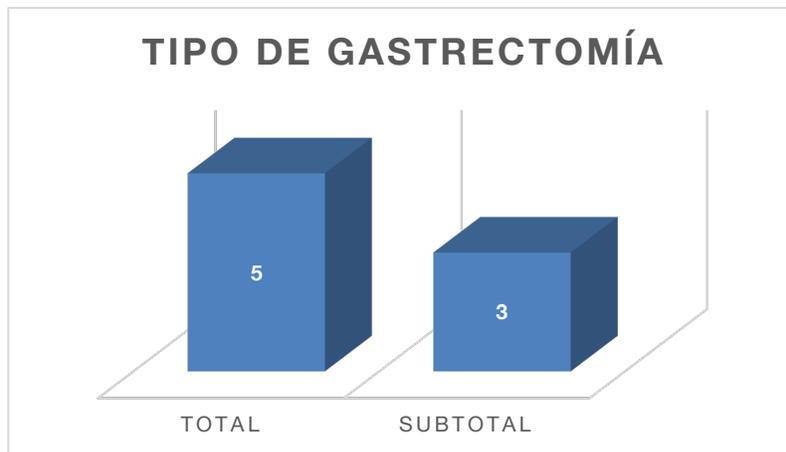
Con respecto a diferenciación tumoral, 5 (62.5%) fueron poco diferenciados, 2 (25%) moderadamente diferenciados y 1 (12.5%) bien diferenciado.



De acuerdo a la clasificación histológica de Lauren, fueron 4 (50%) tumores de tipo intestinal y 4 (50%) de tipo difuso.



Sobre las cirugías realizadas en estos pacientes, a 5 pacientes (62.5%) se les realizó gastrectomía total, mientras que 3 (37.5%) fueron sometidos a gastrectomía subtotal. Recibieron tratamiento adyuvante 6 pacientes (75%).



Los datos correspondientes a cada paciente se resumen en la siguiente tabla:

	EDAD	SEXO (masculino 1, femenino 2)	HISTOLOGIA (intestinal 1, difuso 2)	GRADO DIFERENCIACION (1 bien, 2 moderado, 3 poco)	CIRUGIA (total 1, subtotal 2)	T	N	M	EC	ADYUVANCIA (1 si, 0 no)	SOBREVIDA (meses, *defunción)
1	80	2	1	1	2	T1A	N0	M0	IA	0	36
2	79	2	1	2	1	T3	N0	M0	IIB	0	26
3	81	1	1	2	2	T4A	N1	M0	IIIA	1	10 *
4	50	1	2	3	1	T4A	N3B	M0	IIIC	1	18
5	44	1	2	3	2	T4A	N3A	M1	IV	1	9 *
6	39	1	2	3	1	T3	N0	M0	IIB	1	16
7	49	1	1	3	1	T4A	N3A	M0	IIIC	1	18 *
8	48	2	2	3	1	T3	N2	M0	IIIA	1	17 *

6.- DISCUSION

El cáncer gástrico es una enfermedad altamente heterogénea. La identificación de subtipos moleculares del adenocarcinoma gástrico surgió como una opción prometedora para definir estrategias terapéuticas y subgrupos pronósticos.

Los últimos avances en métodos moleculares han aumentado la comprensión de la biología de este cáncer. En 2014, The Cancer Genome Atlas (TCGA) proporcionó una clasificación molecular subdividida en cuatro subtipos, basada en la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV), MSI, estabilidad genómica (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN).

Las complejas metodologías moleculares utilizadas en esta clasificación molecular no pueden usarse ampliamente para el diagnóstico clínico de rutina en los laboratorios de patología de la mayoría de los centros hospitalarios, por lo que han surgido otros métodos que pueden reproducir estos subtipos moleculares. Desde 2016 algunos estudios se han basado en la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación cromogénica in situ (CISH) para definir marcadores sustitutos de la alteraciones moleculares siendo algunos marcadores derivados de la clasificación molecular TCGA, como: EBV (para el subtipo EBV), MLH1 (para el subtipo MSI), p53 (para el subtipo CIN) y cadherina epitelial (E-cadherina) (para el subtipo GS).

Comunmente para las proteínas MMR (alteration of mismatch repair) en el subgrupo de MSI, además de MLH1 (MutL homolog 1), se usan también MSH2 (MutS homolog 2), MSH6 (MutS homolog 6), y PMS2.

En este estudio lograron realizarse marcadores de IHQ y de ISH para la adecuada clasificación molecular de los pacientes. Utilizamos para proteínas MMR, que traducen inestabilidad microsatelital, MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2.

Para el grupo de virus de Epstein-Barr (VEB) se utilizó EBER, el cual se refiere al ARN codificado por el virus de Epstein Barr y que se expresa abundantemente en la infección latente. La detección de EBER mediante test de hibridación “in situ” logró realizarse resultando negativa en los 8 pacientes.

En cuanto al grupo de P53 y/o HER 2+ sobreexpresados, utilizamos IHQ con p53 y PRB.

La expresión anormal de E-cadherina causa una redistribución de B-catenina desde la membrana celular hasta el citoplasma que se transloca al núcleo y modula la expresión de varias proteínas, incluida la ciclina D1, CD44, c-Myc y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que promueven la iniciación y progresión tumoral. Por lo tanto, utilizamos ciclina D1 para clasificar a los pacientes en este grupo molecular.

En este estudio se analizó una muestra piloto al azar de pacientes con adenocarcinoma gástrico logrando clasificarlos en los diferentes grupos moleculares. Como se mencionó en los resultados pudimos observar una asociación de los adenocarcinomas de tipo intestinal con la inestabilidad microsatelital traduciendo que este tipo de histologías en su proceso de metaplasia-displasia, tiende a acumular mayores mutaciones y por lo tanto mayor resistencia a tratamiento.

En cuanto a la heterogeneidad molecular, aunque fue un grupo de pacientes pequeño, logramos evidenciar que no es infrecuente que los pacientes puedan clasificarse en más de un grupo molecular. Así también se observó que estos pacientes tienden a grados de diferenciación pobre y menor sobrevida en general, aunque es necesario ampliar la muestra de pacientes para tener una correlación significativa.

En cuanto a los datos demográficos, Reza et al describe en una revisión sistemática del 2018 que el riesgo de desarrollar cáncer gástrico es más alto a mayor edad con una predominancia en el sexo masculino. En los pacientes analizados en este estudio coincidió igualmente con predominio masculino y edades mayores con una media de 58.75. Estos pacientes también presentaron un predominio de tumores poco diferenciados, sin diferencia entre tipo intestinal y difuso.

7. CONCLUSIÓN

Debido a que las muestras de cáncer gástrico con dianas terapéuticas conocidas representan solo el 40%, es necesario revisar la clasificación inmunofenotípica para encontrar nuevas dianas terapéuticas, como PD-L1, MLH1 y HER2.

En México no es habitual la clasificación molecular de los pacientes de manera sistematizada, lo que frena el avance científico que debe enfocarse en la búsqueda de tratamientos más específicos en cada paciente. Los costos y la complejidad técnica de las metodologías moleculares han sido un obstáculo para su uso habitual. Sin embargo, hoy en día es más factible la clasificación molecular de los pacientes con adenocarcinoma gástrico subrogado por marcadores de inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.

La heterogeneidad molecular en estos pacientes tiene también gran importancia para detectar a un subgrupo más que podría tener pronósticos más desfavorables y en los que haya que enfocar tratamientos múltiples.

En este estudio con la muestra piloto de pacientes, se pudo observar una asociación entre la heterogeneidad molecular y grados de diferenciación pobre junto con menor supervivencia en general.

Es de suma importancia ampliar la muestra de estos pacientes para una correlación significativa, por lo que continúa abierto para la ampliación de la muestra y nuevos resultados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Cala T, Camargo M, Martínez A. Factores genéticos y epigenéticos del cáncer gástrico. *Actual Biol [Internet]*. 2017;39(106):5–20.
2. Icaza-Chávez ME, Tanimoto MA, Huerta-Iga FM, Remes-Troche J., Carmona-Sanchez R, Ángeles-Ángeles A, et al. Consenso mexicano sobre detección y tratamiento del cáncer gástrico incipiente. *Rev Gastroenterol México*. 2020; 85(1):69–85.
3. Subirat Esquivel L, Guillén Isern D. Algunas consideraciones actuales sobre el Cáncer Gástrico Some current considerations on gastric cancer Dra. Ledis Subirat Esquivel I ; Dra. Dunia Guillén Isern II. *AMC*. 2011;15(2):400–11.
4. Guzmán B S, Norero M E. Cáncer Gástrico. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(1):105–13.
5. Jing Yang, Zhifeng Liu, Bin Zeng, Guangsheng Hu, Runliang Gan, Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype, *Cancer Letters*, 2020, 495:91-199.
6. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Carranza-Muleiro RA, Borja Aburto VH, Cisneros-González N. Mortalidad de Cáncer Gástrico en México 2005-2015: Perfil Epidemiológico. *Arch Med*. 2017;13(4):1–5.
7. Muñoz-Cedeño RG, Martínez P, Paullán-Sani V, Rodríguez-Chica G. Caracterización clínica, histológica y endoscópica del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Ecuador. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(2):163–71.
8. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(11), 4012.
9. Canseco-Ávila L., Zamudio-Castellanos FY, Sánchez-González RA, Trujillo-Vizuet MG, Domínguez-Arrebillaga S, López-López CA. Epidemiología de

- cáncer gástrico en el tercer nivel de atención en salud en Chiapas. *Rev Gastroenterol México*. 2019;84(3):310–6.
10. Gámez Sanchez D, Dueñas Moreira O, Alfonso Sague K, González Guerra QM. Mortalidad por cáncer gástrico y tendencias temporales en Cuba. 2007-2017. *Rev Habanera Ciencias Medicas*. 2021;20(4):1–7.
 11. Oliveros-Wilches R, Facundo-Navia H, Bonilla AD, Pinilla-Morales R. Factores de riesgo para cáncer gástrico: ¿cuál es su papel? *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(3):366–77.
 12. Villagrán-Blanco CI, Fernández-Bostrán R, Hernández López E, Nave F, Wellmann I, Muñoz -Valle JF. Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico. *Ciencia, Tecnol y Salud*. 2021;8(2):166–83.
 13. Zhao H, Hu H, Chen B, Xu W, Zhao J, Huang C, et al. Overview on the Role of E-Cadherin in Gastric Cancer: Dysregulation and Clinical Implications. *Front Mol Biosci*. 2021;8:1–11.
 14. Villagran-Blanco CI. Biomarcadores suPAR y citocinas en la detección temprana de cáncer gástrico. *Ciencia, Tecnol y Salud [Internet]*. 2020 Nov 27;7(2):236–50.
 15. Portillo-Miño JD, Araújo-Prado LM, Melo JM, Carlosama-Rosero Y. Características sociodemográficas e histopatológicas en pacientes con cáncer gástrico en una población con alto riesgo en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(1):18–23.
 16. García C C. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Med Clin Condes [Internet]*. 2013;24(4):627–36.
 17. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 2.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
 18. Rojas-Montoya V, Montagné N. Generalidades del cáncer gástrico. *Rev Clin Esc Med*. 2019;9(2):22–9.

19. Hierro González A, García Vaca R, Lazo del Vallin S, Elvírez Gutiérrez Á. Validación de prueba diagnóstica. Valor del ultrasonido hidrogástrico en la detección del cáncer gástrico. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2019;37(1):32–47.
20. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, Almeida GM. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiology*. 2018;85:50–63.
21. Di Pinto F, Armentano R, Arborea G, Schena N, Donghia R, Valentini AM. Are Immunohistochemical Markers Useful in Phenotypic Gastric Cancer Classification? Keywords MLH1 · p53 · HER2 · E-cadherin · Epstein-Barr virus. *Clin Transl Res Oncol*. 2020;98:566–74.
22. Gao J-P, Xu W, Liu W-T, Yan M, Zhu Z-G. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. *World J Gastroenterology*. 2018;24(24):2567–81.

9.- ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Folio de registro de caso:	
Variables de la población	Unidad de medición
Edad	
Sexo	
Variables del estudio	Unidad de medición
Grado del tumor	
Histología del tumor	
Categoría T	
Categoría N	
Categoría M	
Estadio clínico	
Expresión de p53	
Expresión de EBER	
Expresión de MLH1	
Expresión de MSH2	
Expresión de MSH 6	
Expresión de PMS2	
Expresión de PRB	
Expresión de ciclina D1	
Clasificación molecular	
Presencia de heterogeneidad intratumoral	
Procedimiento quirúrgico realizado	
Tratamiento adyuvante	
Sobrevida (general, libre de enfermedad)	

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Título del Proyecto: “LA IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER GÁSTRICO COMO PRUEBA DE HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA SERIE DE CASOS TRATADOS MEDIANTE GASTRECTOMÍA”

Registro: _____

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Dr. Luis Enrique García Ríos

Domicilio: Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C.P. 06725

Teléfono: (55) 57618075 o 5556276960

Correo electrónico: sarcoma.residency.taskforce@gmail.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de identificar los diferentes subtipos moleculares en pacientes con cáncer gástrico del hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2018 al 2021 determinado también la heterogeneidad molecular presente en estos pacientes, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: edad, sexo, histología del tumor, grado tumoral, sobrevida, así como la expresión de P53, Her2, e-cadherina, virus de epstein barr y MMRD, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: [Describir el tipo de medidas que se usarán]

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable Dr. Luis Enrique García Ríos, dirección Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C.P. 06725, teléfono (55) 57618075 o 5556276960, correo electrónico sarcoma.residency.taskforce@gmail.com, o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comite.eticaonco@gmail.com

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría con [favor de señalar el tipo de destinatarios, nombre, ubicación, si es dentro o fuera del país y datos de contacto Versión 2 aprobada CEI Fecha de aprobación: 7/octubre/2013 1/2 de estas transferencias y señalar si se usarán para publicaciones, ponencias, etc.], con la finalidad de [favor de describir la finalidad de esta transferencia].

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):

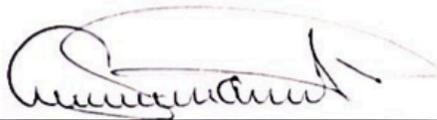
FECHA: 15/02/2023

Sí aplica la firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.


Investigador principal: **Dr. Luis Enrique García Ríos**


Alumno: **Dra. Mónica Patricia Hernández Molina**



Dra. Alejandra Mantilla Morales

Medico Adscrito al Servicio de Patología de la UMAE H. Oncología CMNSXXI IMSS



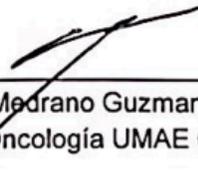
Dra. María Guadalupe Jazmín de Anda González

Jefe de servicio de Patología de la UMAE H. de Oncología CMNSXXI IMSS



Dra. Marisol Luna Castillo

Medico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo de la UMAE Hospital Oncología
CMNSXXI IMSS



Dr. Rafael Medrano Guzman

Director General Hospital Oncología UMAE CMNSXXI IMSS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México , a 15 de Febrero de 2023

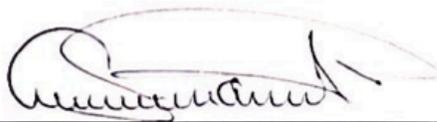
Yo, Dra. Mónica Patricia Hernández Molina y el Dr. Luis Enrique García Ríos, investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: "LA IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER GÁSTRICO COMO PRUEBA DE HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA SERIE DE CASOS TRATADOS MEDIANTE GASTRECTOMÍA" que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participó como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Investigador principal: Dr. Luis Enrique García Ríos

Alumno: Dra. Mónica Patricia Hernández Molina



Dra. Alejandra Mantilla Morales

Medico Adscrito al Servicio de Patología de la UMAE H. Oncología CMNSXXI IMSS



Dra. María Guadalupe Jazmín de Anda González

Jefe de servicio de Patología de la UMAE H. de Oncología CMNSXXI IMSS



Dra. Marisol Luna Castillo

Medico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo de la UMAE Hospital Oncología
CMNSXXI IMSS



Dr. Rafael Medrano Guzman

Director General Hospital Oncología UMAE CMNSXXI IMSS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DIRIGIDO AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Nombre del estudio:

“LA IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER GÁSTRICO COMO PRUEBA DE HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA SERIE DE CASOS TRATADOS MEDIANTE GASTRECTOMÍA” en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo 1 de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2020.

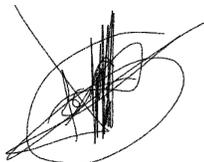
En virtud de ser una revisión retrospectiva y de que la información de los pacientes será anonimizada y manejada de manera confidencial, no requiere del proceso de consentimiento informado por lo que se solicita al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Riesgos: Manejo de información confidencial.

Contribuciones y beneficios: Aportar información sobre la clasificación de cáncer gástrico en relación con la heterogeneidad intratumoral molecular evaluada mediante la subrogación por inmunohistoquímica en pacientes del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Balance de riesgo/beneficio: No se identifica riesgo mayor o menor en este estudio, siendo los beneficios mayores para contribuir a información relacionadas con el manejo de los pacientes con cáncer gástrico del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

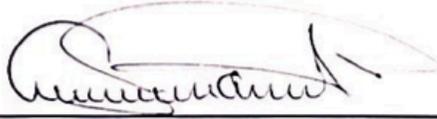
Se velará por mantener anónima y realizar un adecuado manejo de la información relacionada con la revisión de los expedientes.



Investigador: Dr. Luis Enrique García Ríos
División de Cirugía, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Delegación Sur.



Revisor de expedientes: Dra. Mónica Patricia Hernández Molina
División de Cirugía, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Delegación Sur.



Dra. Alejandra Mantilla Morales

Medico Adscrito al Servicio de Patología de la UMAE H. Oncología CMNSXXI IMSS



Dra. María Guadalupe Jazmín de Anda González

Jefe de servicio de Patología de la UMAE H. de Oncología CMNSXXI IMSS



Dra. Marisol Luna Castillo

Medico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo de la UMAE Hospital Oncología
CMNSXXI IMSS



Dr. Rafael Medrano Guzman

Director General Hospital Oncología UMAE CMNSXXI IMSS