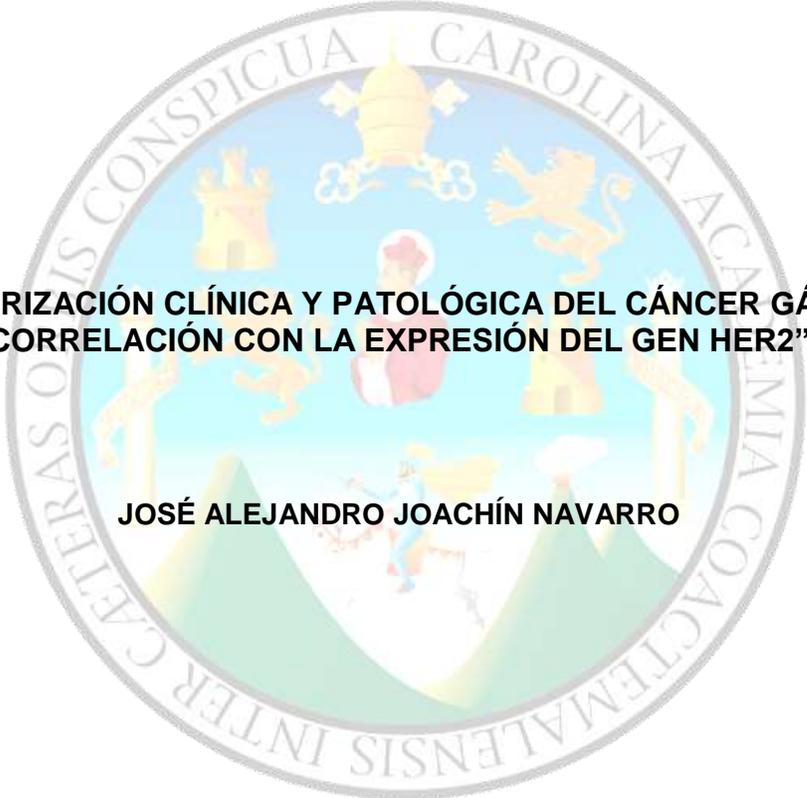


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y  
CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2”**

**JOSÉ ALEJANDRO JOACHÍN NAVARRO**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Enero 2015



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: José Alejandro Joaquín Navarro

Carné Universitario No.: 100021266

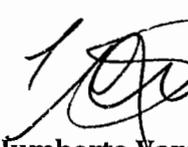
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Caracterización clínica y patológica del cáncer gástrico y correlación con la expresión del gen her2"**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Iván García Martínez

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 29 de septiembre de 2014

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 28 de Julio de 2014

Dr. Henry Edmundo Briones Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría de Medicina Interna  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Briones:

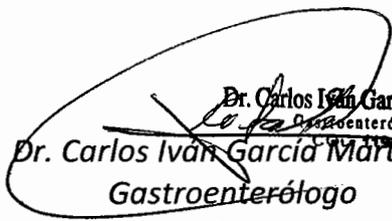
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y  
CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2”**

Realizado por José Alejandro Joaquín Navarro, de la Maestría de Medicina interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,

  
~~Dr. Carlos Iván García Martínez~~  
~~Gastroenterólogo~~  
Dr. Carlos Iván García Martínez  
Gastroenterólogo  
Hospital Roosevelt  
ASESOR

Guatemala, 28 de Julio de 2014

Dr. Henry Briones Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría de Medicina Interna  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Briones:

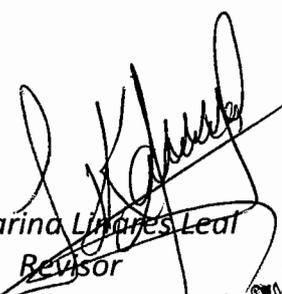
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y  
CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2”**

Realizado por José Alejandro Joaquín Navarro, de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted.

Atentamente,

  
Dra. Karina Linares Leal  
Revisor  
Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt

Dra. Karina Linares Leal M.S.C.  
Medicina Interna  
Caj # 7687

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	41
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	42
V. RESULTADOS	49
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	62
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
VIII. ANEXOS	72

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tablas</b>	<b>Página</b>
Tabla 1	49
Tabla 2	53
Tabla 3	61

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>GRÁFICA</b>	<b>Página</b>
Gráfica 1	51
Gráfica 2	52
Gráfica 3	53
Gráfica 4	54
Gráfica 5	55
Gráfica 6	56
Gráfica 7	57
Gráfica 8	58
Gráfica 9	59
Gráfica 10	60
Gráfica 11	61

## RESUMEN

El Presente estudio descriptivo de corte transversal, ambispectivo realizado en el Departamento de Medicina Interna en el Hospital Roosevelt, describió, caracterizó y correlacionó el Cáncer Gástrico con la expresión del gen HER2, en los pacientes de dicho hospital admitidos en los departamentos de Cirugía y Medicina Interna, mediante el análisis de las biopsias gástricas realizadas y los expedientes clínicos de los pacientes a quienes se les realizó análisis mediante inmunohistoquímica; durante los períodos de Enero 2011 a junio 2013.

**Objetivos** específicos: Determinar los estadios clínicos del cáncer gástrico, mediante la Clasificación de Borman, positividad para HER2. El total de pacientes a quienes se les pudo hacer inmunohistoquímica fue 30. Para el análisis se empleó estadística descriptiva con el programa Microsoft Office Excel 2007.

**Conclusiones:** entre los resultados finales destaca que la población femenina con un 53% fue la población que mayor incidencia de cáncer gástrico tuvo en la presente revisión, el intervalo de edad de 51 a 60 años fue el que mostro mayor frecuencia aunque el adulto mayor ocupa un valor importante y destacado.

El Adenocarcinoma Gástrico tipo intestinal fue, tal como lo describe la literatura, el más frecuente. Se documentaron 3 casos de Positividad para el gen HER2, lo que corresponde al 10%, por Borman el estadio mas común fue el III para ambos sexos. Se concluyó que la expresión de dicho gen se correlaciona con la agresividad y el pronóstico de los pacientes, como lo describe la literatura revisada.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer Gástrico, HER2, Estadío clínico, Borman, Correlación.

## I. INTRODUCCIÓN

Como ya se conoce, el cáncer gástrico está asociado a muchos factores de riesgo que en conjunto tienden a reflejar la calidad de vida de una población, tomándose en cuenta que este tipo de neoplasias se relaciona con el subdesarrollo sabemos que Guatemala pertenece al grupo de países en vías de desarrollo, múltiples características que se conjugan en la calidad de vida de la población guatemalteca resultan ser factores de riesgo que predisponen a desarrollar Cáncer Gástrico.

En Guatemala es el cáncer gastrointestinal más común al igual que en distintos países latinoamericanos. Es un cáncer de predominio masculino con una relación hombre mujer de 2,6:1. Los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década de la vida -promedio 65 años-, pero si se considera sólo a aquellos pacientes pesquisados en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años.

Se decide realizar un estudio Observacional Descriptivo Transversal, según la cronología de los resultados Ambispectivo, tomando en cuenta la riqueza del recurso de las biopsias que pueden ser estudiadas de amplia manera, además de contar con el análisis (no rutinario) de inmunohistoquímica para detectar positividad para expresión del gen HER2.

Se logró determinar mediante la clasificación de Borman el estadio de los pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos al estudio. Además de correlacionar clínica y patológicamente el estadio de los pacientes con la positividad o no para la expresión del gen HER2.

Se determinó cuál es el hallazgo histológico más frecuente en la población guatemalteca sometida a dicho estudio. Donde pudimos documentar Adenocarcinoma Gástrico tipo intestinal.

## **II. ANTECEDENTES**

### **CÁNCER GÁSTRICO**

El cáncer gástrico se refiere a un adenocarcinoma originado en el estómago que es una neoplasia de origen epitelial que representa el 90%-95% de todas las neoplasias del estómago<sup>1</sup>, es la segunda en cuanto a frecuencia y la primera en lo que respecta a mortalidad. En 1965, Lauren y Jarvi identificaron dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anatómopatológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro Difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente.<sup>2</sup>

Las neoplasias gástricas son predominantemente de origen maligno, y casi el 90% y 95% de estos tumores son adenocarcinomas, con menos frecuencia se han observado enfermedades malignas que incluyen los Linfomas, especialmente el Linfoma no Hodgkin; y los sarcomas, como el Leiomioma; los tumores benignos gástricos son denominados leiomiomas, tumores carcinoides y los lipomas.<sup>3</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA**

La distribución del cáncer gástrico es muy variable, registrándose zonas de alta incidencia en países poco desarrollados, >70 casos/100.000 habitantes/año en Chile, China, Japón y Colombia. Existen áreas de baja incidencia: 10 casos/100.000 habitantes/año en Canadá, EE. UU. y Australia<sup>4</sup>. El cáncer gástrico es el segundo cáncer más común en el mundo con 934,000 casos nuevos por año en el 2002 (8.6% todos los casos nuevos de cáncer). Su incidencia varía en forma importante de un país a otro, y Chile se cuenta entre los países con las tasas más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur, es el carcinoma del tracto digestivo más frecuente en Guatemala<sup>5</sup>. Un estudio realizado por Poroj Subuyuj, reveló

que el comportamiento del cáncer gástrico en cuanto a frecuencia por edad y sexo es sensiblemente igual al reportado por la literatura, los pacientes son de bajo nivel socioeconómico como agricultores, jornaleros, amas de casa procedentes en su mayoría del departamento de Santa Rosa<sup>6</sup>

Es un cáncer de predominio masculino con una relación hombre mujer de 2,6:1. Los grupos de edad más afectados son la séptima y octava décadas de la vida – promedio 65 años-, pero si se considera sólo a aquellos pacientes pesquisados en etapa precoz (cáncer incipiente), la edad promedio desciende a 40-45 años.<sup>3</sup>

El pronóstico de esta neoplasia está en directa relación con el estadio al momento de la confirmación diagnóstica. En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica estableció el concepto de Cáncer Gástrico Precoz, confinado a la mucosa o submucosa gástrica, independiente del compromiso ganglionar<sup>1</sup>. En general, independiente del compromiso ganglionar, estos cánceres precoces progresan hacia estadios avanzados en el curso de varios años, aunque también pueden tener un curso rápido. La pesquisa en estos estadios alcanza la curación en la mayoría de los casos con sobrevidas muy altas. En los casos avanzados la sobrevida promedio es de 6 meses. La sobrevida depende del grado de profundidad y del compromiso ganglionar, y existe a su vez una correlación directa entre ambos, a mayor profundidad, mayor compromiso ganglionar en distancia<sup>1</sup>:

### **Factores de Riesgo**

Los factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico se pueden dividir en factores ambientales y genéticos, así como las condiciones de precursores. Por ejemplo, la infección por *Helicobacter pylori* es significativamente más común en pacientes con cáncer gástrico que en los grupos control de la misma<sup>7</sup>. Los estudios epidemiológicos de las poblaciones de alto riesgo también han sugerido que los agentes genotóxicos, como los compuestos N-nitroso pueden jugar un papel en la tumorigénesis gástrica. Compuestos N-

nitroso se pueden formar en el estómago humano por nitrosación de nitratos ingeridos, que son componentes comunes de la dieta del ser humano. Las altas concentraciones de nitrato en el suelo y el agua potable se han observado en áreas con altas tasas de mortalidad por cáncer gástrico. La gastritis atrófica, con o sin metaplasia intestinal, se observa en asociación con el cáncer gástrico, especialmente en las zonas endémicas.<sup>3</sup>

La anemia perniciosa se asocia con un aumento significativo en el cáncer gástrico. La gastritis atrófica y cáncer gástrico tienen ciertos factores de riesgo ambientales en común<sup>3</sup>.

Es probable que la gastritis atrófica y metaplasia intestinal, representen pasos intermedios con el cáncer gástrico. La aclorhidria asociada a gastritis se relaciona con la infección por *H. pylori*, anemia perniciosa, entre otras causas favorecen el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, ahora se sabe que el crecimiento de algunas bacterias que tienen la capacidad de convertir los nitratos a nitritos. La nitrosamina N- metil- N'- nitro- N -nitrosoguanidina provoca una alta tasa de inducción de adenocarcinoma en el estómago glandular de las ratas.<sup>4</sup>

### **Aspectos epidemiológicos de la relación *Helicobacter pylori*-cáncer gástrico**

La infección por *H. pylori* está asociado con el desarrollo de gastritis crónica superficial de fondo y de antro en el 100% de los casos; el 60% de los sujetos infectados han adquirido la infección antes de los 10 años; llegando a colonizar la mucosa gástrica durante décadas, siendo la complicación más severa el cáncer gástrico. En zonas de alta incidencia de cáncer gástrico, se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos contra el *H. pylori*. Se ha calculado un riesgo atribuible al *H. pylori* para el desarrollo de un cáncer gástrico del 35% al 60%. Esto significa que, teóricamente, la eliminación de la infección evitaría la posterior aparición del cáncer gástrico.

La infección por *H. pylori*, especialmente la contraída en los primeros años de la vida, es el sustrato histológico del proceso carcinogénico. Diversos estudios establecen la relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo posterior de cáncer gástrico, sobre todo de tipo intestinal y localización antral, pero también del tipo histológico difuso. El 60% del *H. pylori* posee el gen *cagA*. El *H. pylori cagA*-positivo, es la causa de gastritis más severa. y un mayor riesgo para desarrollar el carcinoma gástrico, que el *H. pylori cagA*-negativo<sup>8</sup>. Además, el *H. pylori* bloquea la secreción gástrica de ácido ascórbico, permitiendo a los carcinógenos ejercer su efecto dañino en el epitelio gástrico

### **Fisiopatología**

Antes de iniciar con los procesos específicos involucrados en la carcinogénesis, es importante el concepto de Homeostasis celular: que explica los procesos reguladores normales del crecimiento y reproducción celular. Para lograr el equilibrio en los tejidos, las poblaciones celulares renovables deben efectuar 4 funciones relacionadas: 1) proliferar con oportunidad y fidelidad apropiadas del contenido de DNA, 2) diferenciarse en un patrón compatible con la función normal del tejido, 3) involucionar de manera tal que las tasas de proliferación e involución guarden el equilibrio, 4) reparar cualquier daño al DNA resultante de la exposición a mutágenos como radiación, toxinas y virus transformantes. Un defecto de cualquiera de estas funciones, puede causar la formación de un tumor.<sup>9</sup>

Carcinogénesis: El término cáncer se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento autónomo de células “neoplásicas” anormales. El cáncer es resultado de una pérdida de la regulación de los aspectos críticos de la función celular, como proliferación, diferenciación y apoptosis. Sin la restricción apropiada de estos procesos, las células neoplásicas se producen en gran número, invaden estructuras adyacentes y desarrollan colonias metastásicas.<sup>1</sup>

La Historia Natural de la mayor parte de los tipos de cáncer sugiere que el desarrollo de estas características anormales ocurre de manera progresiva.

**Inicio:** Se define como la exposición a agentes que introducen un cambio genético hereditario, es decir, agentes que inducen mutaciones decisivas para la unión de metabolitos carcinógenos electrofílicos al DNA.<sup>10</sup>

**Promoción:** Es la exposición de las células iniciadas a agentes que inducen su proliferación. A veces, esta proliferación permite otras mutaciones espontáneas que culminan en la expresión de fenotipo maligno (transformación maligna).<sup>3</sup>

**Progresión:** Describe el desarrollo progresivo de un mayor crecimiento local, invasión y metástasis de las células transformadas. La evolución de un tejido hacia la malignidad altera los mecanismos homeostáticos y se caracteriza por:<sup>8</sup>

1) Falta de respuesta a los reguladores del crecimiento normal, 2) fenotipo invasivo y 3) evadir la destrucción del tumor mediada por el sistema inmunológico. Se cree que los tumores son de origen clonal es decir que todas las células de un tumor se originan en una sola célula progenitora por trastornos de la regulación del crecimiento.<sup>3</sup>

La evolución de un tejido hacia la malignidad implica varias etapas. La primera evidencia visible de transformación neoplásica es la displasia, un estado en el que las células epiteliales muestran alteraciones de tamaño, forma y organización.<sup>1</sup>

La displasia es una reacción común de los tejidos a la inflamación crónica o a la exposición de toxinas o irritantes ambientales. El grado de desviación de la estructura normal de las células y tejidos, definen la displasia como leve, moderada, o severa.<sup>1</sup>

Las células displásicas mantienen cierto grado de control sobre la proliferación celular, por lo que es generalmente reversible una vez retirado el factor inductor. Sin embargo la displasia grave se acompaña de evolución hacia carcinoma cuando no se interviene, y muy raramente tiene regresión hacia un tipo histológico

menor y progresa hacia adenocarcinoma en 75% de los casos en el transcurso de 18 meses.<sup>11</sup>

La característica más notable de un carcinoma es la capacidad para invadir la membrana basal y propagarse sin considerar los límites de tejido normal.<sup>12</sup>

Enfermedad local es el término empleado para referirse a un tumor invasivo confinado a su tejido de origen. Una vez abierta la brecha en la membrana basal, la siguiente barrera a la diseminación del tumor es el drenaje linfático. La propagación del tumor a los ganglios linfáticos que drenan el tejido de origen se llama enfermedad regional. La etapa final de la evolución del tumor es la metástasis, mediante la cual se establecen colonias independientes de tumor en sitios distantes favorables al crecimiento del tumor.<sup>12</sup>

Una condición premaligna es un cambio histológico en una mucosa sana que aumente el riesgo de cáncer. Los cambios intragástricos asociados con el desarrollo de cáncer son: 1) gastritis atrófica, 2) metaplasia intestinal, y 3) pólipos gástricos. La metaplasia se puede clasificar según las enzimas intestinales demostrables y el tipo de mucina secretada. La metaplasia incompleta que secreta sulfomucina se considera como una probable lesión premaligna. La displasia se considera el precursor usual de la transformación maligna y se observa tanto en el epitelio foveolado normal como en la metaplasia intestinal.<sup>3</sup>

Los pólipos epiteliales gástricos son hiperplásicos y adenomatosos. Los primeros de distribución en todo el estómago son múltiples y miden menos de 2 cm, las células de las glándulas quísticas dilatadas son idénticas al epitelio gástrico circundante. Los pólipos adenomatosos generalmente solitarios, frecuentemente localizados en el antro de más de 2 cm de diámetro, con células hipercrómicas con núcleos elongados de arquitectura uniforme, son los que experimentan el riesgo máximo de malignización de 38%. En cambio los pólipos hiperplásicos se asocian a un pequeño riesgo de malignidad.<sup>3</sup>

En la actualidad se cuenta con datos suficientes para sostener que, aunque el carcinoma gástrico se ulcera con frecuencia, la úlcera gástrica benigna muy rara

vez experimenta transformación maligna. En general se acepta que el riesgo de cáncer gástrico por una úlcera gástrica es bajo, incluso en Japón. La clasificación histológica precisa de los carcinomas gástricos basada exclusivamente en la morfología es difícil debido a la heterogeneidad de estas lesiones, derivada sin duda de un origen policlonal y multifocal de los tumores. Lauren propuso un sistema de clasificación histológica (el más aceptado en Occidente) que los categoriza en: intestinal y difuso, que corresponden a las categorías: diferenciado y no diferenciado respectivamente. 1) Los intestinales o diferenciados tienen patrón de crecimiento expansivo, y se observa con frecuencia infiltración linfocítica del estroma en la periferia del tumor y alrededor de ella, también se observa una metaplasia intestinal en la mucosa vecina, 2) los difusos o no diferenciados tienen un patrón de crecimiento infiltrativo, no hay infiltración linfocitaria.<sup>1</sup>

Las vías de diseminación del carcinoma gástrico son similares a las de otras lesiones gastrointestinales. En la submucosa hacia órganos vecinos mediante conductos linfáticos y por vías transperitoneal y hematogena. Los cánceres difusos pueden extenderse con amplitud en la submucosa; es posible hallar células cancerosas aisladas a una distancia de varios centímetros del tumor principal en el estómago en apariencia indemne. Los cánceres de tipo intestinal se extienden a una distancia de apenas unos milímetros del tumor principal. El pronóstico es directamente proporcional a la cantidad de ganglios linfáticos comprometidos. La incidencia de invasión ganglionar linfática aumenta en relación directa con la profundidad de la penetración tumoral. La invasión de los ganglios linfáticos es mayor en el caso de carcinomas originado en el tercio proximal del estómago que en tumores surgidos en el tercio distal.<sup>13</sup>

El sitio más frecuente de metástasis es el hígado y secundariamente los pulmones. Los pacientes con metástasis hepáticas tienen baja supervivencia, el 95% de los pacientes fallecen en el transcurso de 12 meses, si no se resecta el tumor primario. Una vez que el cáncer alcanza la superficie peritoneal del estómago, las células malignas pueden ser liberadas en la cavidad peritoneal general y dar lugar a depósitos peritoneales y a tumores pelvianos.<sup>14</sup>

El conocimiento de las alteraciones genéticas es todavía muy limitado; incluyen desde aneuploidía en el DNA celular en un 70% de los casos, a pérdida de oncogenes supresores como el p53, APC, MCC y DCC. Con menor frecuencia se registra amplificación de oncogenes como el c-met, el k-sam en el cáncer difuso y el erb-B2 en el tipo intestinal. También se ha detectado mutación de otros oncogenes como los RAS, siendo la inestabilidad microsatélite más frecuente en los cánceres poco diferenciados.<sup>15</sup>

### **Síntomas y signos**

Los rasgos clínicos dependen del tiempo de enfermedad, edad del paciente y la localización, la extensión y el tipo de tumor. En su fase más temprana, el carcinoma del estómago se asocia con escasos síntomas sistémicos.<sup>16</sup>

Los tumores localizados en los tractos de entrada o salida del estómago se relacionan con síntomas dispépticos leves antes de provocar los de obstrucción. Los carcinomas del cuerpo del estómago pueden mantenerse clínicamente silenciosos hasta una fase muy tardía o asociarse con síntomas vagos como anorexia o molestias epigástricas.<sup>16</sup>

Los síntomas más frecuentes de cáncer de estómago son: dolor epigástrico e indigestión, anorexia, pérdida ponderal, vómitos o hematemesis, melena, disfagia, lesión ocupante del abdomen, diarrea y esteatorrea. Los síntomas son inespecíficos. No existen signos o síntomas patognomónicos del carcinoma gástrico.<sup>1</sup>

Las llamadas manifestaciones clásicas corresponden a una fase avanzada de la enfermedad. La inespecificidad de los síntomas tempranos es una de las razones de la frecuencia del diagnóstico tardío. Se reconocen 3 patrones clínicos usuales: 1) insidioso, 2) obstructivo y 3) úlcera gástrica.<sup>17</sup>

**Insidioso:** estos tumores son los que representan mayores dificultades diagnósticas debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales. Este fenómeno

se debe sobre todo a tumores localizados en cuerpo del estómago y a la mínima interferencia a la función gástrica en un estadio temprano de la enfermedad.<sup>18</sup>

En el caso de los tumores ulcerados la hematemesis o melena pueden ser muy significativas y existe el riesgo de perforación aguda. Los primeros síntomas de estos tumores insidiosos son: dolor o molestias epigástricos, anorexia, náuseas, pérdida ponderal y anemia.<sup>18</sup>

**Obstrutivo:** los síntomas de estos tumores varían según la localización en el cardias o en el píloro. En ambos casos, las manifestaciones clínicas son consecuencia de la obstrucción. Si el tumor se ubica en la unión gastroesofágica o cerca de ella, el paciente en general refiere disfagia creciente, en un primer momento para los sólidos y luego para los líquidos. Una vez que el cáncer ocupa el estrecho tracto de entrada del estómago, se observa una pérdida de peso muy acelerada.<sup>1</sup>

Se ha observado que el 50% de los casos de pseudo-acalasia son producto de la estrechez maligna. Si el cáncer afecta a la región pilórica, los síntomas tardíos corresponden a los de la estenosis pilórica. A menudo, es imposible establecer si la obstrucción es secundaria a un cáncer o una úlcera si el diagnóstico se basa con exclusividad en las manifestaciones clínicas.

Los síntomas tempranos de este tipo de tumor con frecuencia remedan los de la úlcera péptica. El peritoneo pelviano puede estar tachonado con siembras tumorales, o pueden desarrollarse masas voluminosas debido a las células que caen por declive y pueden debutar con síntomas de obstrucción de la defecación.<sup>1</sup>

## SIGNOS INFRECIENTES HALLADOS EN EL PACIENTE CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO<sup>13</sup>

<i>Signo clínico</i>	<i>Causa</i>
Ascitis	Carcinomatosis peritoneal
Adenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow-Troisier)	Metástasis linfática
Adenopatía axilar anterior izquierda (ganglio de Irish)	Metástasis linfática
Infiltración del ombligo (nódulo de la hermana María José)	Carcinomatosis peritoneal
Masa en el fondo de saco de Douglas (signo de la concha de Blumer)	Carcinomatosis peritoneal
Tumor de Krukenberg	Metástasis ováricas
Embolia pulmonar mucinosa	Metástasis venosas de tumores mucinosos
Acantosis <i>nigricans</i>	Manifestación paraneoplásica
Queratosis verrugosa y prurito (signo de Leser-Trélat)	Manifestación paraneoplásica
Tromboflebitis	Manifestación paraneoplásica
Coagulación intravascular diseminada	Manifestación paraneoplásica

**Fuente:** Farreras, Rossman, Medicina Interna 14 ed. Editorial Elsevier, año 2005

### Diagnóstico

Es necesario insistir acerca de la importancia del diagnóstico temprano del carcinoma gástrico. La detección temprana de estos tumores depende de un alto índice de sospecha por parte de los médicos que atienden a estos pacientes por primera vez. Generalmente los exámenes de rutina sanguíneos son normales<sup>19</sup>.

La serie esófago-gastro-duodenal (SEGD) con doble contraste es el método idóneo para estudiar el estómago en el nivel de atención primaria de la salud. La exactitud global de la SEG D es mayor al 80%, con falsos negativos menores al 20%. El doble contraste aumenta la exactitud diagnóstica a más de 90%<sup>2</sup> e incluso con esta técnica tumores de 5 a 10 mm pueden ser detectados en 75% de los pacientes. La endoscopia es el mejor método para el diagnóstico del cáncer de estómago. Tiene la ventaja de permitir la visualización directa de la lesión y la obtención de material para biopsia o citología exfoliativa. El número de biopsias tomadas por este método incrementa la exactitud diagnóstica: la confirmación de

cáncer gástrico es de 70% con una biopsia, 95% con cuatro y se eleva a 98% con siete biopsias. Si la masa tumoral es exofítica, la endoscopia por lo general permite establecer un diagnóstico tisular. Otros factores que limitan la probabilidad de éxito de la biopsia endoscópica son tumores menores de 3 cm de diámetro, la localización en el cardias o en la curvatura menor, la recurrencia tumoral y la linitis plástica.

En estos casos, la citología por lavado puede aumentar las probabilidades diagnósticas de la citología por cepillado o biopsia. Tomografía axial computada (TAC), ésta tiene una exactitud global del 90% para evaluar enfermedad hepática, 60% para enfermedad ganglionar y 50% para enfermedad peritoneal. La predictibilidad para resección de tumores por TAC se sitúa en 91% de valor predictivo positivo y 90% de valor predictivo negativo.<sup>19</sup>

Ultrasonido endoscópico (UE) está siendo cada vez más usado para evaluar en el preoperatorio. Es más exacto que la TAC en evaluar profundidad de invasión de tumor primario y metástasis a ganglios regionales; pero no es útil para evaluar metástasis distantes. Su exactitud para evaluar la profundidad de invasión es del 70 al 90% con índices de certeza mayores en T1 y T2.<sup>19</sup>

Esta técnica es muy útil para valorar cuáles pacientes con cáncer gástrico temprano son candidatos para resección endomucosa; un procedimiento curativo en enfermos muy seleccionados.

Laparoscopia: las limitaciones de la TAC y UE para valorar enfermedad peritoneal han llevado al uso de laparoscopia en pacientes con enfermedad metastásica no sospechada. La exactitud global de la laparoscopia es del 91.6% y la morbimortalidad relacionada con el procedimiento es del 0%. Con este método se pueden evitar laparotomías innecesarias entre el 25 y 40% de los pacientes.<sup>1</sup>

Recientemente se ha publicado el uso de endoscopia con fluorescencia e imagen por espectroscopio la cual ofrece una alternativa para observar lesiones malignas y premalignas que no se observaron en la endoscopia con luz convencional.<sup>1</sup>

Heptner y cols., destacaron la importancia de los anticuerpos monoclonales contra los neoantígenos CA19-9, CA50, CA12-5 y el espectro existente de antígenos oncofetales. Si bien los anticuerpos monoclonales son instrumentos de investigación útiles, la mayoría de ellos carecen de la sensibilidad suficiente para ser empleados in vivo para la detección de un carcinoma gástrico. Janssen y cols., recomendaron la determinación preoperatoria de velocidad de sedimentación globular (VSG), inmunoglobulina G (IgG), fracción del complemento 4 (C4) y antígeno carcinoembrionario (ACE). Los análisis discriminativos predijeron la presencia o la ausencia de metástasis en un 75% de los casos, y el índice de predicción preoperatoria de no supervivencia llegó al 94% durante el seguimiento. El CA19-9 se asocia con una sensibilidad significativa mayor que el antígeno carcinoembrionario (ACE), 68.8% contra 38.2%, respectivamente. El aumento del rango normal de CA 19-9 a 80 UI/mL eleva la especificidad a un 100% y mantiene la sensibilidad en un nivel aceptable (53.1%). Es decir el nivel de CA 19-9 permite el diagnóstico de recurrencias con mayor frecuencia en una fase más temprana que el nivel de ACE en pacientes operados por carcinoma gástrico.<sup>20</sup>

Marrelli y cols. Informaron que la combinación de antígeno carcinoembrionario (ACE), CA-19-9 y CA-72-4, son útiles para diagnosticar tempranamente las recurrencias de la enfermedad, y que únicamente los niveles positivos de CA-72-4 deben considerarse específicos para la recurrencia tumoral durante una vigilancia postoperatoria.<sup>20</sup>

Existen así mismo diversos estudios de biología molecular y cada vez se descubren más oncogenes, sin embargo estas investigaciones recién comienzan, y por el momento, no son aplicables en la práctica clínica.

## CLASIFICACIÓN TNM DE CÁNCER GÁSTRICO.<sup>13</sup>

T (Tumor primario)	
T <sub>x</sub>	No se puede estimar
T <sub>0</sub>	No hay evidencia de tumor primario
T <sub>is</sub>	Tumor limitado a la mucosa que no infiltra la lámina propia
T <sub>1</sub>	Tumor limitado a la mucosa o la submucosa independientemente de su extensión
T <sub>2</sub>	Tumor que infiltra la mucosa, la submucosa y la muscular propia, extendiéndose hasta la serosa pero sin penetrar en ella
T <sub>3</sub>	Tumor que penetra en la serosa sin invadir las estructuras adyacentes
T <sub>4a</sub>	Tumor que penetra a través de la serosa y afecta los tejidos inmediatamente adyacentes, como grasa perigástrica, ligamentos regionales, epiplón menor, colon transverso, epiplón mayor, bazo, esófago o duodeno (en estos últimos, afección intraluminal)
T <sub>4b</sub>	Tumor que penetra a través de la serosa y afecta hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándulas suprarrenales, riñones, retroperitoneo, intestino delgado, o bien duodeno o esófago por la serosa
N (Afección ganglionar)	
N <sub>x</sub>	No se puede evaluar
N <sub>0</sub>	No se detectan metástasis linfáticas
N <sub>1</sub>	Afección de los ganglios perigástricos dentro de los 3 cm perilesionales en las curvaturas menor o mayor
N <sub>2</sub>	Afección de ganglios linfáticos más allá de 3 cm de la tumoración, pero que son extirpables en la intervención quirúrgica (p. ej., ganglios alrededor de la arteria gástrica izquierda)
N <sub>3</sub>	Afección de otros ganglios linfáticos no extirpables en la intervención
M (Metástasis a distancia)	
M <sub>x</sub>	No se puede valorar
M <sub>0</sub>	No hay metástasis a distancia detectables
M <sub>1</sub>	Existen metástasis a distancia. Se debe especificar el sitio con su abreviatura (HEP, hepáticas; PUL, pulmonares; PER, peritoneales; OSS, óseas; CER, cerebrales; etc.)

Fuente: Farreras, Rossman, Medicina interna 14 ed. Editorial Elsevier,

Macroscópicamente suele aceptarse la clasificación de BORMAN, que distingue cuatro tipos: I, polipoides; II, ulcerado “circunscrito” o limitado; III, ulcerado “infiltrante”, y IV, infiltrante. Esta clasificación ha prosperado al resultar adecuada para anatomopatólogos, radiólogos y endoscopistas, pero su utilidad es dudosa, puesto que muchas veces resulta difícil de encuadrar un caso concreto en uno de los grupos al compartir características de dos o más de ellos. De hecho, la frecuencia de cada uno de los tipos varía según la fuente utilizada. Probablemente ello se debe a que muchos tumores gástricos, en el momento de su diagnóstico, son a la vez vegetantes, ulcerados e infiltrantes, y depende de factores relativamente subjetivos su asignación a un tipo u otro. Si se analizan

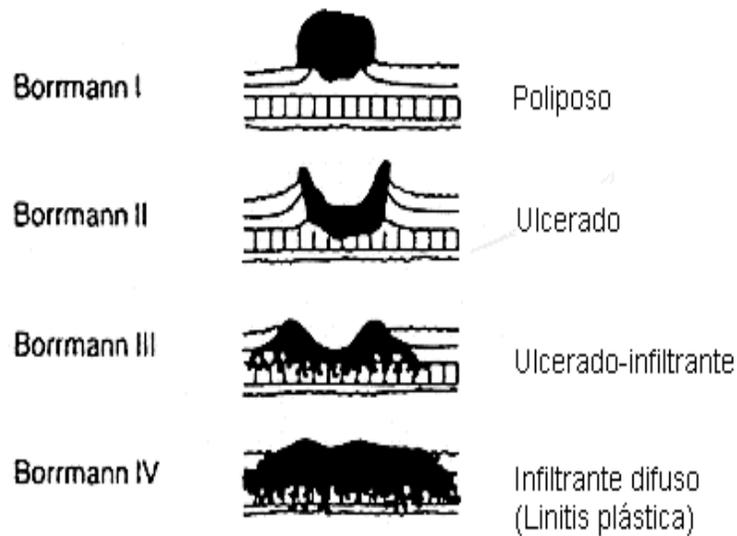
detenidamente las piezas de gastrectomía se encuentran lesiones multicéntricas con una frecuencia variable, que en algunos estudios alcanzan el 22%. Estas lesiones múltiples tienen una incidencia superior en los pacientes de mayor edad.<sup>13</sup>

### **Clasificación de Borman**

Se emplea exclusivamente para el cáncer avanzado que excede los 3-4 cm de tamaño e invade la muscular como mínimo.

1. **Tipo I o polipode**: cánceres circunscritos, solitarios y sin ulceración, de localización preferente en fundus o curvatura mayor. Son los de mejor pronóstico. Son la forma de presentación menos frecuente.
  
2. **Tipo II o ulcerado**: con elevación marginal de tipo parietal y con contornos bien definidos. Es la forma más frecuente. Son poco infiltrantes, de crecimiento lento y metástasis tardías.
  
3. **Tipo III o crateriforme**: corresponden a cánceres ulcerados; en parte con elevación marginal y diseminación difusa parcial. Se localizan con frecuencia en antro y curvatura menor.
  
4. **Tipo IV o difuso**: infiltrante a linitis plástica. Son tumores de gran crecimiento por la submucosa y subserosa. Se distinguen dos tipos:
  - **Escirro**: crecimiento infiltrante muy rico en tejido conectivo.
  - **Linitis plástica de Brinton**: es el tumor más maligno.<sup>21,22</sup>

## CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO SEGÚN BORMAN



Fuente: REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2003; 23: 199 – 212, Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago; Hernán Espejo Romero, Jesús Navarrete Siancas

Los tumores gástricos pueden propagarse de cinco formas diferentes: *a)* por la pared hacia otras áreas del mismo estómago o hacia el esófago o el duodeno; *b)* por contigüidad a las vísceras adyacentes; *c)* por “siembra peritoneal”; *d)* por vía linfática a los ganglios del hilio hepático, regionales, paraórticos y ganglio supraclavicular izquierdo o de Virchow- Troisier, y *e)* por vía hemática a hígado, peritoneo, pulmón, huesos, piel, etc. En nuestro medio, en el momento quirúrgico la neoplasia infiltra o sobrepasa la muscular en casi el 90% de los casos; en al menos la mitad de los casos existe afectación linfática, y las metástasis más frecuentes se observan en el hígado. A menudo se afectan además peritoneo, epiplón, páncreas y pulmones, siendo menos común la afectación de bazo y otros órganos.<sup>13</sup>

Los pacientes que no pueden ser resecados tienen un pronóstico pobre con una sobrevida entre 3 y 11 meses. Para los pacientes sometidos a una resección

completa los factores que afectan el pronóstico incluyen: la localización del tumor, tipo de tumor según clasificación de Borrmann, así como también el T y el N. El pronóstico para los cánceres gástricos proximales es menos favorable que para las lesiones distales; y los tumores tipo Borrmann I y II tienen un pronóstico considerablemente mejor que los III y IV independientemente de la presencia o ausencia de compromiso ganglionar.<sup>13</sup>

La profundidad de invasión dentro de la pared (T) se correlaciona con una supervivencia reducida aunque el compromiso ganglionar es probablemente el factor pronóstico más importante. La clasificación histológica de Lauren tiene algún impacto en el pronóstico aunque las lesiones difusas son más frecuentemente proximales y de mayor tamaño que las de tipo intestinal. El grado histológico es un factor pronóstico importante; y altos niveles preoperatorios de los marcadores tumorales han sido asociados con pronóstico menos favorables.<sup>13</sup>

## **TIPOS HISTOPATOLÓGICOS DEL CÁNCER GÁSTRICO**

Desde el punto de vista histológico, el cáncer gástrico puede clasificarse en varios tipos de acuerdo con determinadas características celulares; extracelulares; La clasificación propuesta por Lauren.

Histológicamente los divide en 2 tipos: intestinal y difuso. El tipo intestinal se observa por lo general en áreas con una alta incidencia de cáncer gástrico, motivo por el cual se le denomina también "ambiental", o de tipo "epidémico", mientras que el tipo difuso muestra una frecuencia similar en regiones de alto y bajo riesgo para esta enfermedad, se relaciona más a factores genéticos y hereditarios, llamándosele también cáncer "endémico".

El tipo intestinal, a menudo asociado con metaplasia intestinal, se encuentra en pacientes de más edad y predomina ligeramente entre los hombres, el tipo difuso afecta con mayor frecuencia a las mujeres y a pacientes más jóvenes sin antecedentes de metaplasia<sup>27</sup>

El 95% de las neoplasias malignas del estómago corresponden a adenocarcinomas. Linfomas, sarcomas, carcinoide y carcinomas escamosos dan cuenta del 5%.<sup>26</sup>

Los adenocarcinomas se pueden clasificar de acuerdo a su tipo en tubulares (los más frecuentes), papilares, mucinosos y estos de acuerdo a su grado de diferenciación histopatológica en G1 a G4.<sup>26</sup>

G1: tumor bien diferenciado.

G2: tumor moderadamente diferenciado.

G3: tumor poco diferenciado

G4: tumor indiferenciado.

Lauren estableció hace tiempo dos tipos histológicos diferentes, cada uno con características histopatológicas, clínicas y epidemiológicas propias.

### **Tipo intestinal**

Se encuentra en general en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico (forma epidérmico), en pacientes de edad mayor y depende más de factores ambientales. Se caracteriza patológicamente por la tendencia a formar glándulas con células similares a las intestinales, en general son mejor diferenciados, mejor delimitados, más compactos, de formación papilar o tubular, asociado con gastritis crónica y su diseminación es de preferencia hematógica.<sup>26</sup>

El tipo intestinal está caracterizado por un predominio de epitelio glandular con semejantes a las células columnares intestinales. Focalmente, puede haber células con un prominente borde en cepillo y presencia de células de aspecto globular que secretan, mucina de tipo intestinal. La cohesión celular es buena y el tumor está usualmente bien delimitado por un claro margen.<sup>27</sup>

## Tipo difuso

Tiene una incidencia algo más constante (forma endémica) y parece estar más determinado por factores individuales. Este tipo de tumores se ve más en pacientes jóvenes, sin historia de gastritis y está formado por células poco cohesionadas, tiene límites poco definidos y su diseminación preferente es linfática.<sup>26</sup>

El tipo difuso está compuesto por células que se presentan individualizadas o en pequeños grupos con un marcado, componente fibroblástico del estroma. Las células están pobremente cohesionadas y muestran una pobre delimitación. Muchas de las células contienen moco y pueden presentar la típica apariencia de "células en anillo de sello", pero también se pueden encontrar células que no producen moco. Algún arreglo de tipo glandular puede ser visto en la parte superficial del tumor<sup>27</sup>

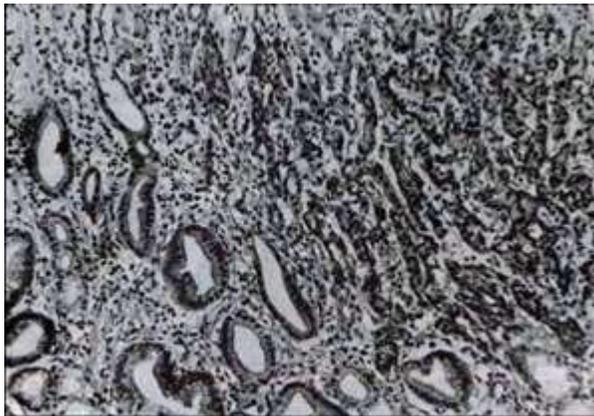
Desde el punto de vista histológico hay que distinguir dos grupos de acuerdo al nivel de invasión de la pared. Esto tiene gran relevancia terapéutica y quirúrgica.<sup>26</sup>

1. Cáncer gástrico incipiente: aquel que infiltra mucosa y submucosa (hasta la muscular de la mucosa)<sup>26</sup>
  - a. Cáncer intramucoso: tiene un riesgo de metástasis ganglionares de 3%.
  - b. Cáncer submucoso: el riesgo de metástasis ganglionares varía entre 15 a 20%.
  
2. Cáncer gástrico avanzado: aquel que infiltra más allá de la muscularis mucosae. (El riesgo de metástasis ganglionares es de 40% o más)

La frecuencia de cánceres incipientes varía enormemente en diferentes series. En Japón se alcanzan cifras de 50%, gracias a políticas de diagnóstico precoz, mientras que en países latinoamericanos, estos no superan el 10% o menos.<sup>26</sup>



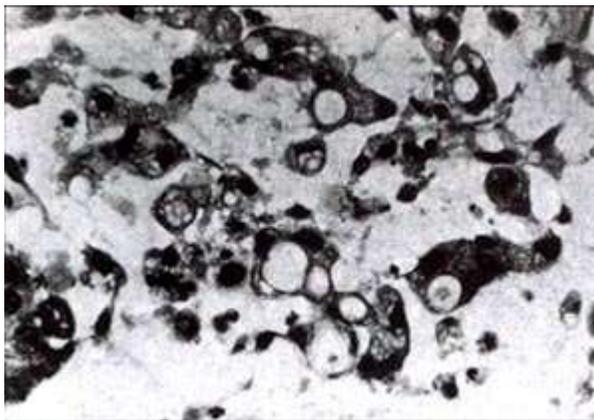
Fotografía N.º 1: Adenocarcinoma de tipo intestinal (+400). Variedad tubular bien diferenciado.<sup>27</sup>



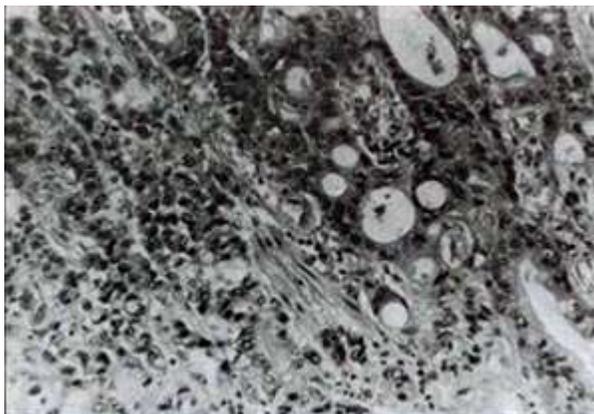
Fotografía N.º 2: Adenocarcinoma tipo intestinal (+250). Variedad tubular moderadamente diferenciado en la mitad derecha.<sup>27</sup>



Fotografía N.º 3: Adenocarcinoma de tipo intestinal (+400). Variedad tubular pobremente diferenciado.<sup>27</sup>



Fotografía N.º 4: Adenocarcinoma de tipo difuso (+1000). Se puede apreciar claramente las células en anillo de sello, microvacuolada (cabeza de flecha) y con una sola vacuola (flecha).<sup>27</sup>



Fotografía N.º 5: Adenocarcinoma tipo mixto (+400). Se aprecian simultáneamente los dos tipos de neoplasia: intestinal y difuso en proporciones semejantes. Intestinal en el ángulo superior derecho y difuso en el ángulo inferior izquierdo.<sup>27</sup>

## **TRATAMIENTO**

La cirugía es la única opción curativa. En México sólo 33% de los casos son resecables. Son cinco las metas de la cirugía. 1) eliminar la totalidad del volumen tumoral; 2) corregir la obstrucción ya sea esofágica o pilórica y menos frecuentemente del cuerpo gástrico; 3) obtener márgenes libres; 4) eliminar ganglios linfáticos con potencial metastásico y 5) colocar una yeyunostomía para apoyo nutricional.<sup>16</sup>

Dado que el estómago no es un órgano esencial para la supervivencia, la cirugía puede involucrar gastrectomía total, resección de epiplón, esplenectomía, resección de la porción distal del esófago, resección de la porción proximal del duodeno y la extirpación simultánea de un fragmento de colon transversal.<sup>16</sup>

La resección curativa sólo debe intentarse en tumores limitados al estómago y los ganglios linfáticos vecinos, aunque la presencia de lesiones en las estructuras vecinas no contraindica la resección si éstas se pueden reseccionar en bloque junto con el tumor primario. La resección radical con preservación de bazo y páncreas reduce la morbilidad y permite la remoción de la misma cantidad de ganglios linfáticos que la resección en bloque. Si la laparotomía revela un tumor inoperable, es factible hacer una gastroyeyuno anastomosis o una resección con fines paliativos para aliviar la obstrucción. En ocasiones en pacientes de edad avanzada la yeyunostomía es el único procedimiento factible. En pacientes con carcinoma localmente avanzado la gastrectomía con resección simultánea de los órganos vecinos afectados puede prolongar el índice de supervivencia en ausencia de diseminación peritoneal o metástasis alejadas. La decisión de gastrectomía en pacientes con cáncer incurable debe considerarse después de considerar el

estado general individual del paciente y riesgo quirúrgico asociado. En dichos casos la gastrectomía se puede realizar como medida paliativa.<sup>17</sup>

## **PAUTAS DE TRATAMIENTO<sup>16</sup>**

### **Tumores resecables con intención curativa:**

(Móviles, sin extensión locorregional, metástasis hepáticas ni diseminación peritoneal).

### **Tratamiento quirúrgico exclusivamente.**

Tercio superior (incluye cardias y fundus):

- Abordaje por toracofrenolaparotomía.
- Gastrectomía total ampliada (gastrectomía total + resección del esófago distal hasta la altura de la vena pulmonar inferior + omentectomía más vaciamiento del pedículo hepático + esplenectomía + pancreatectomía distal).

Tercio medio (incluye la mayor parte del cuerpo):

- Abordaje por laparotomía, eventualmente por toracofrenolaparotomía
- Gastrectomía total + resección de los 5 cm distales del esófago + vaciamiento del pedículo hepático.

Eventualmente esplenectomía + pancreatectomía distal, si el tumor estuviese localizado en la gran curvatura y/o comprometiese el epiplón gastro-esplénico.

Tercio inferior (incluye región antral):

- Abordaje por laparotomía.

- Gastrectomía subtotal oncológica (gastrectomía distal 4/5 omentectomía + vaciamiento del pedículo hepático).

### **Tumores Resecables con intención paliativa:**

a) Por extensión loco-regional que no impide la resección, pero que no permite extirpar con límites de seguridad la diseminación extragástrica del tumor, sin metástasis hepáticas ni diseminación a distancia.

b) Extensión como en el caso anterior, pero con metástasis hepáticas que no reemplazan significativamente (2/3 o más) la masa hepática.

c) Móviles, sin extensión loco-regional ni otra diseminación intracavitaria, pero con metástasis hepáticas que no reemplazan significativamente (2/3 o más) la masa hepática y/u otra diseminación a distancia.<sup>16</sup>

### **Consideración:**

Tratamiento quirúrgico combinado con radioterapia y quimioterapia en el primer caso. Eventualmente igual conducta en los otros dos casos, pero teniendo en cuenta que la presencia de metástasis hepáticas constituye uno de los factores que condicionan una pobre respuesta a la quimioterapia.

### **Tratamiento quirúrgico:**

Tercio superior:

- Abordaje por toracofrenolaparotomía.
- Esofagogastrectomía polar superior.

*Nota:* el empleo de la sutura mecánica ha disminuido la incidencia de fístulas post-operatorias en el IOAHR.

Tercio medio:

- Abordaje por laparotomía.
- Gastrectomía subtotal distal 4/5 + omentectomía.

Tercio inferior:

- Abordaje por laparotomía
- Gastrectomía subtotal distal 3/4 + omentectomía.<sup>16</sup>

### **Tumores no Resecables:**

a) Por extensión loco-regional (adherencias neoplásicas firmes a tejidos periesofágicos, pericardiales, páncreas y/o retroperitoneo) sin metástasis hepáticas.

b) Por extensión loco-regional igual que en el caso anterior, pero con metástasis hepáticas que no reemplazan significativamente (2/3 o más) la masa hepática.

c) Por hallazgo durante el acto operatorio de extensión (no diagnosticada en el preoperatorio) de metástasis hepáticas que reemplazan significativamente (2/3 o más) la masa hepática.

d) Por hallazgo intraoperatorio de carcinomatosis peritoneal o ascitis no diagnosticada en el preoperatorio.

Cirugía paliativa no resectiva + combinación de radio y quimioterapia en primer caso.

Cirugía paliativa no resectiva en el segundo caso. Eventualmente radio y quimioterapia, aunque teniendo en cuenta que la presencia de metástasis hepáticas representa uno de los factores que condicionan una mala respuesta a la quimioterapia.

Cirugía paliativa no resectiva en el tercer caso únicamente si el tumor provoca alteraciones del tránsito digestivo.

Solamente laparotomía exploradora y biopsia en el último caso. Eventualmente cirugía paliativa no resectiva si el tumor provocase alteraciones del tránsito digestivo, y siempre que la carcinomatosis peritoneal no condicionase la presencia de ascitis.

*Nota:* la presencia de ascitis condiciona un muy mal pronóstico posoperatorio, y hace desaconsejable el intentar cualquier procedimiento quirúrgico.<sup>16</sup>

### **Tratamiento quirúrgico:**

Tercio superior:

- Exploración a través de la cola laparotómica de la toracofrenolaparotomía.
- Gastrostomía alimentaria.

Tercio medio:

- Abordaje por laparotomía
- Yeyunostomía alimentaria.

Tercio inferior:

- Abordaje por laparotomía.
- Derivación gastro-yeyunal.

## **LA ONCOPROTEÍNA ErbB-2/HER2**

El crecimiento celular y la determinación de su destino son controladas por una gran variedad de ligandos extracelulares y receptores específicos de la superficie celular. La familia más grande de tales receptores es la de los receptores del

factor de crecimiento con actividad de tirosina quinasa intrínseca Tipo 1, también conocido como ErbB/proteínas de HER, constituyen una de las mejores subfamilias de receptores del factor de crecimiento, de los cuales el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (ErbB-1) es el más conocido. Los cuatro miembros de ErbB forman complejos homo y heterodiméricos en unión del EGF-guste o neuregulina (NRG) ligandos, y, por tanto, su actividad quinasa se estimula y se generan señales intracelulares.<sup>21,25</sup>

La estimulación Constitutiva de estas vías a través de otros mecanismos autócrinos está asociada con varios tipos de cáncer humano. Más relevante es la sobreexpresión frecuente, a menudo como resultado de la amplificación del gen, de ErbB-2/HER2 de mama, ovario, pulmón y otros tipos de cánceres epiteliales. En algunos tejidos, esta sobreexpresión se correlaciona con un peor pronóstico y un fenotipo tumoral más agresivo<sup>23</sup>

El oncogén ErbB-2/HER2 se sobreexpresa en una fracción significativa de los carcinomas humanos de mama, ovario, pulmón y gástrico de manera que se correlaciona con mal pronóstico<sup>23</sup>

En el Cáncer Gástrico Metastásico (CGM,) Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. Trastuzumab debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado<sup>25</sup>

## INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL DIAGNÓSTICO DE SOBREENPRESION DE HER 2

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es el siguiente:<sup>25</sup>

<b>Puntuación</b>	<b>Patrón de tinción</b>	<b>Evaluación de la sobreexpresión de HER2</b>
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en <10 % de las células tumorales	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en >10 % de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en >10 % de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana en >10 % de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50 % de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

#### *Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico*

Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomiendan utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se

limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3 + por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia (>95%) entre las técnicas SISH y FISH, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación in situ por fluorescencia usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es el siguiente:<sup>25</sup>

<b>Puntuación</b>	<b>Muestra quirúrgica – patrón de tinción</b>	<b>Muestra de biopsia– patrón de tinción</b>	<b>Evaluación de la sobreexpresión de HER2</b>
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10 % de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en > 10 % de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de	Negativo

	parte de su membrana	células tumorales teñidas	
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en > 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en > 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

### **TRASTUZUMAB**

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20 %-30 % de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ con fluorescencia

(FISH) o hibridación in situ por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero. <sup>21</sup>

### *Mecanismo de acción*

El Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. <sup>21,25</sup>

Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2. <sup>25</sup>

## **Pautas de Tratamiento en el CARCINOMA GÁSTRICO METASTÁSICO (CGM)**

### *Pauta cada 3 semanas:*

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.<sup>24, 25</sup>

### *Duración del tratamiento*

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Trastuzumab hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Trastuzumab durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero.<sup>24,25</sup>

### *Reducción de dosis*

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos.<sup>24,25</sup>

### *Pérdidas de dosis*

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Trastuzumab y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Por tanto, la dosis de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6

mg/kg, respectivamente) debe seguir siendo administrada de acuerdo con la pauta previa.<sup>24,25</sup>

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Trastuzumab y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Trastuzumab (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se debe administrar a partir de ese momento.<sup>24,25</sup>

### *Poblaciones especiales de pacientes*

Los datos indican que la biodisponibilidad de Trastuzumab no se altera en base a la edad o a la creatinina sérica. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Trastuzumab. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos ni en pacientes con alteración renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la alteración renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.<sup>24,25</sup>

### *Método de administración:*

La dosis de inicio de Trastuzumab se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de Trastuzumab debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede continuarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.<sup>24,25</sup>

### *Cardiotoxicidad*

Se ha observado insuficiencia cardíaca (New York Association [NYHA] clase II-IV) en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, de forma particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimiento.<sup>25</sup>

Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner MUGA o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Trastuzumab.<sup>25</sup>

No se debe emplear Trastuzumab y antraciclinas actualmente en combinación excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca. Los pacientes a los que previamente se les haya administrado antraciclinas tienen también riesgo de presentar cardiotoxicidad al ser tratados con Trastuzumab, aunque este riesgo es menor si se administra Trastuzumab y antraciclinas simultáneamente. Dado que la semi-vida de Trastuzumab es aproximadamente de 4-5 semanas, éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 20-25 semanas tras la finalización del tratamiento con Herceptin. Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 25 semanas tras finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal despierten preocupaciones cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada posteriormente durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca.<sup>24,25</sup>

Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Trastuzumab. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, historial de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentada, y en cáncer de mama precoz en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55 % o menos.<sup>25</sup>

Si hay un descenso de 10 puntos en la fracción de eyección (FE) desde la línea base y la FEVI por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Trastuzumab, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación, y se les debe realizar un seguimiento.<sup>25</sup>

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Trastuzumab a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos.

### *Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad*

Excepcionalmente, se han observado reacciones adversas graves a la perfusión con Trastuzumab las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema.

La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observado.

La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de Trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Trastuzumab.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de Herceptin.<sup>24,25</sup>

### *Reacciones Pulmonares*

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin (Trastuzumab). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia.

Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

### *Embarazo*

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Trastuzumab sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si Trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la

madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo post-comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Trastuzumab, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

### *Lactancia*

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de Herceptin demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 6 meses tras finalizar dicha terapia.

### **Reacciones Adversas**

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin se encuentran cardiotoxicidad, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia) y acontecimientos adversos pulmonares.

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

<1/100), raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Se ha añadido una categoría adicional, "frecuencia no conocida", cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar clínica y patológicamente a los pacientes con Cáncer Gástrico que consultan al Hospital Roosevelt durante el período de Enero 2011 a Junio de 2013.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

**3.2.1** Determinar los estadios clínicos del cáncer gástrico, de los diferentes pacientes admitidos en el Hospital Roosevelt.

**3.2.2** Establecer el estadio clínico de los pacientes admitidos en el Hospital Roosevelt con diagnóstico de Cáncer Gástrico, mediante la Clasificación de Borman.

**3.2.3** Determinar positividad para HER2 mediante Inmunohistoquímica.

**3.2.4** Correlacionar el Estadio del Cáncer gástrico, en los pacientes a estudio, con la positividad para HER2.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Tipo y Diseño de la Investigación:**

Finalidad del estudio: Descriptivo

Secuencia Temporal: Transversal

Control de asignación de factores de estudio: Observacional

Cronología de los hechos: Ambispectivo

### **4.2 Unidad de Análisis**

Pacientes ingresados en los servicios del departamento de Medicina Interna y Cirugía, con diagnóstico de Cáncer Gástrico,

### **4.3 Unidad de Información**

Expedientes clínicos de los pacientes ingresados al Hospital Roosevelt.

### **4.4 Población y Muestra**

**4.4.1 Población o Universo:** Todos los pacientes hombres y mujeres admitidos en el servicio de Medicina Interna y Cirugía con diagnóstico de Cáncer Gástrico.

**4.4.2 Marco Muestral:** pacientes ingresados en los diferentes servicios de encamamiento, y Consulta Externa del departamento de Medicina Interna y Cirugía, con diagnóstico de Cáncer Gástrico, de Enero 2011– Junio 2013.

#### **4.5 Selección de los sujetos a estudio**

Totalidad de pacientes

##### **4.5.1 Criterios de inclusión:**

Pacientes que estuvieron admitidos en los encamamientos de los departamentos de Medicina Interna y Cirugía, con diagnóstico de cáncer gástrico, que sean mayores de 12 años, de ambos sexos

##### **4.5.2 Criterios de Exclusión:**

El presente estudio no contempló criterios de exclusión.

#### **4.6 Procedimientos**

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes admitidos en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía con diagnóstico de cáncer Gástrico.

Se realizó el análisis de Inmunohistoquímica a pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico a cargo del departamento de patología.

#### 4.7 Definición y Operacionalización de las Variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad de medida</b>
Edad	Tiempo que un individuo a vivido desde su nacimiento	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Sexo	Diferencia física y constitutiva entre el hombre y mujer	Para fines de este estudio será los datos obtenidos en la ficha clínica	cualitativa	Nominal	Femenino / masculino
Escolaridad	Período de tiempo que un a persona asiste a la escuela para estudiar y aprender	Años de estudio aprobados, referido por el paciente anotado en el expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal	Alfabeta, Primaria, Secundaria, Universitario.
Peso	Masa de una molécula de cualquier sustancia pura	Medida de masa en Kg. Anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Razón	Kilogramos
Talla	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Altura en metros anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Razón	metros

Estadio	Grado o nivel anatómico-patológico que desarrolla cualquier tipo de neoplasia	Estadificación que se le acredita al paciente según escala de Borman.	Cualitativa	Ordinal	Tipo I o Polipoide Tipo II o ulcerado Tipo III o crateriforme Tipo IV o difuso.
Erb2/HER 2	El Oncogén sobre-expresado en una fracción significativa de los carcinomas humanos	Dato obtenido por el reporte Patológico en quien se realizará el procedimiento	Cualitativa	Nominal	0 Negativo 1: Negativo 2: Dudosa 3: Positiva

#### **4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.**

##### **4.8.1 Fase de Planificación**

Actividad que da inicio el mes de enero de 2011, mediante la inducción y orientación respecto al inicio de una investigación mediante el método científico, dividido en las siguientes etapas.

- Selección del tema de investigación
- Presentación del tema de investigación al asesor.

- Autorización del tema de investigación.
- Se solicitará autorización al Departamento de Cirugía para tener acceso e incluir casos de Cáncer Gástrico al estudio.

#### **4.8.2 Fase de Capacitación:**

- Evaluación teórica acerca de las Guías de Elaboración de Protocolos del CICS USAC.
- Charlas magistrales impartidas por expertos en desarrollo de temas relacionados a investigación

#### **4.8.3 Trabajo de Campo**

- Seleccionar a los pacientes ingresados con Diagnóstico de Cáncer Gástrico en los servicios del departamento de Medicina Interna y Cirugía.
- Revisión de expedientes clínicos.
- En el laboratorio de Patología se realizaron cortes de tejido en parafina de 3  $\mu\text{m}$  de grosor se hibridaron con la sonda PathVysion™ HER2 DNA proveedor (IZASA), siguiendo las recomendaciones del kit. La sonda en realidad es una mezcla formada por una sonda centromérica marcada con verde (Spectrum Green) que hibrida con el DNA satélite alfa, y otra marcada con naranja (Spectrum Orange) que hibrida específicamente con el gen Her2.
- En caso de no contar con reactivo el investigador se comprometió a costear y/o buscar medios para realizar dicho estudio.

## **4.9 Análisis de datos**

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 19.0 y en Excel 2007.

Para el resumen de las variables se realizaron tablas y gráficas de frecuencias absolutas y relativas; resumiendo variables cualitativas con porcentajes y variables cuantitativas por medio de promedios y desviaciones estándar.

La expresión del gen se comparó por medio de las proporciones entre diferentes categorías de variables recolectadas haciendo uso de tablas de contingencia, y cuando fue posible se utilizó la prueba exacta de Fisher con un nivel de significancia del 5%.

También se evaluó la asociación de variables cuantitativas con la expresión del gen a través de un modelo de regresión logística binomial con un método secuencial hacia atrás de Wald.

#### 4.10 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Año 2011						Año 2012	Año 2013
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio-Octubre		
Elección de tema de investigación								
Elaboración de Marco Teórico								
Elaboración de Protocolo								
Revisión de Protocolo								
Fase de Corrección de Protocolo								
Elaboración del trabajo de Campo								
Elaboración de Informe Final								

## V. RESULTADOS

TABLA 1:

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2

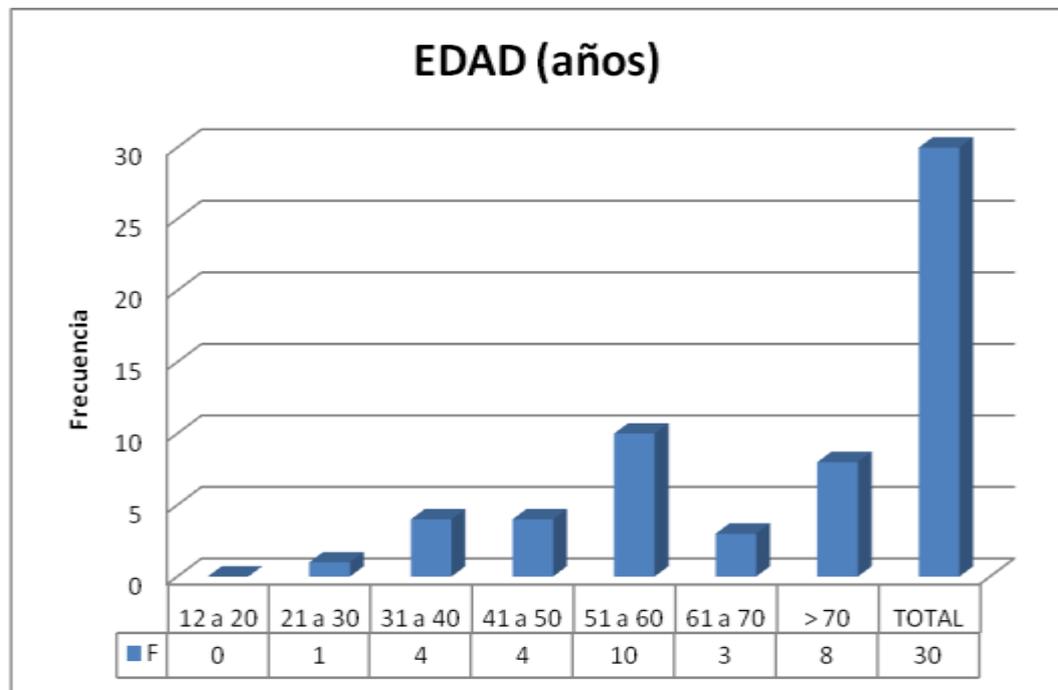
#### BASE DE DATOS.

No	Registro	No. Bx.	Hallazgo Anatomopatológico	Borman	HER 2
1	874636	77	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado infiltrante	II	Neg
2	865961	256	Adenocarcinoma tipo intestinal moderadamente diferenciado	II	Neg
3	875124	298	Adenocarcinoma tipo intestinal moderadamente diferenciado	III	Neg
4	539183	475	Carcinoma difuso con células en anillo de sello	III	Neg
5	653223	929	Adenocarcinoma Pobremente Diferenciado	III	<b>Positivo (3+)</b>
6	880588	945	Adenocarcinoma Pobremente Diferenciado	III	<b>Positivo (2+)</b>
7	882672	1753	Adenocarcinoma Pobremente Diferenciado	III	Neg
8	893818	1843	Adenocarcinoma tipo intestinal moderadamente diferenciado	III	Neg
9	890673	2064	Carcinoma difuso con células en anillo de sello	III	Neg
10	898895	2839	Adenocarcinoma difuso con células en anillo de sello	III	Neg
11	906150	3214	Adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado tipo intestinal invasivo ulcerado	II	Neg
12	902104	3125	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado tipo papilar	III	Neg
13	927976	5924	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado	III	Neg
14	927436	6082	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado tipo papilar	II	Neg
15	947893	8419	Linfoma Difuso Inmunofenotipo B	I	Neg

16	947297	8596	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado tipo papilar	II	Neg
17	521730	1853	Adenocarcinoma difuso con células en anillo de sello	I	Neg
18	881711	6871	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado infiltrante	II	Neg
19	811706	4565	Adenocarcinoma difuso con células en anillo de sello	IV	Neg
20	828770	8092	Adenocarcinoma gástrico pobremente tipo intestinal	I	Neg
21	818260	5477	Adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado tipo intestinal	II	Neg
22	830363	6611	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal	III	<b>Positivo (2+)</b>
23	828770	6702	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal	II	Neg
24	772332	7860	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal	II	Neg
25	831397	6630	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal pobremente diferenciado	IV	Neg
26	S/R	31	Adenocarcinoma gástrico tipo Difuso	II	Neg
27	S/R	468	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal	II	Neg
28	S/R	3777	Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal invasivo ulcerado	III	Neg
29	S/R	2838	Adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado tipo intestinal	I	Neg
30	431621	7123	Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado	II	Neg

## GRÁFICA NO. 1

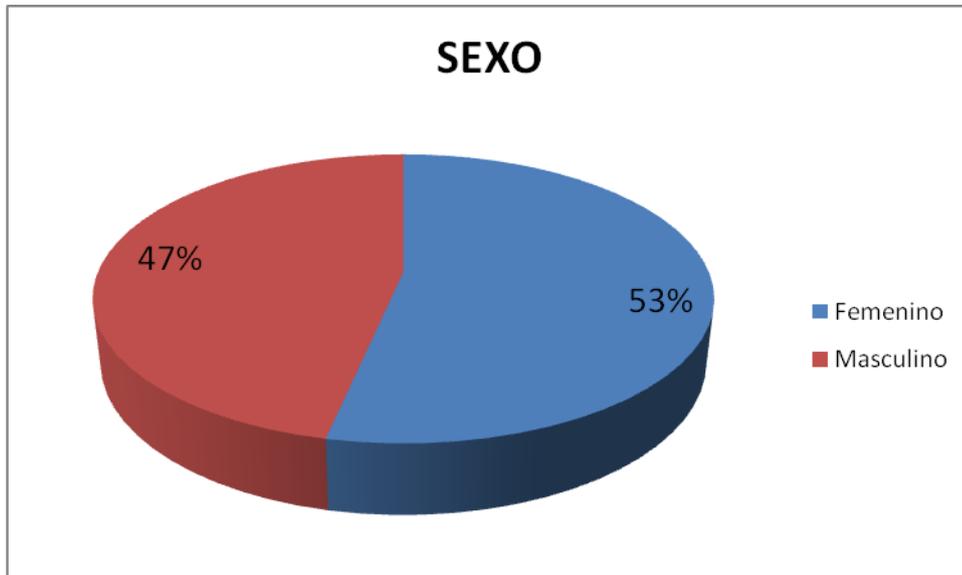
### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



**Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo**

## GRÁFICA NO. 2

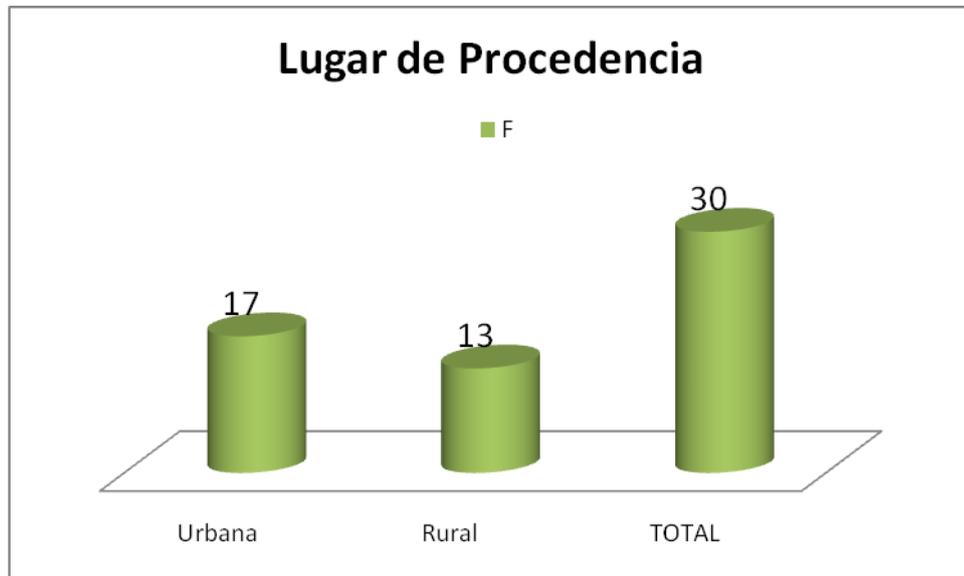
### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

### GRÁFICA NO. 3

#### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

TABLA 2.

#### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2

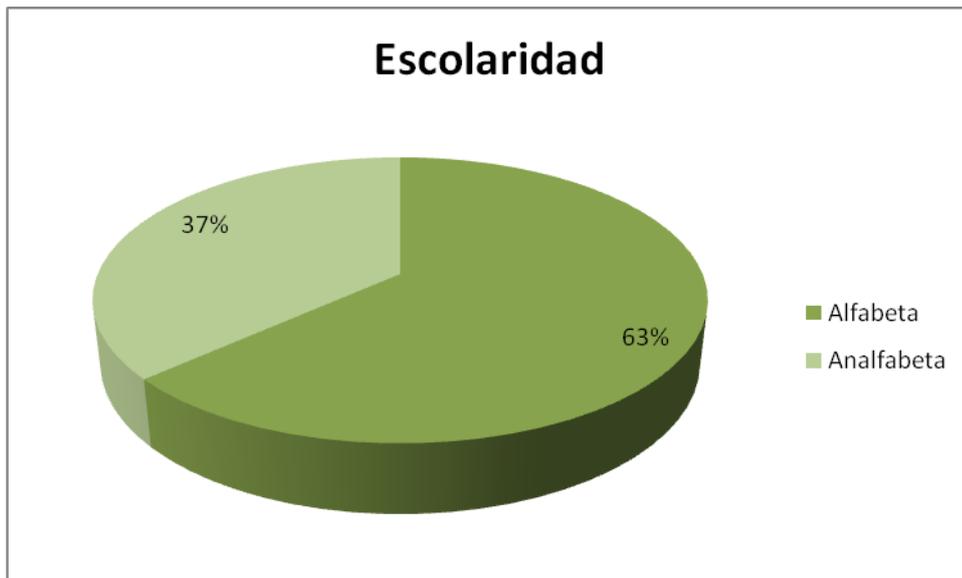
Tabla de Contingencia Escolaridad por HER2

Procedencia	HER2 Neu		Total
	No	Sí	
Urbano	15	2	17
	88.2%	11.8%	100.0%
Rural	12	1	13
	92.3%	7.7%	100.0%

Valor  $p = 0.603$  mediante, Test Exacto de Fisher, valor de significancia 5%

#### GRÁFICA NO.4

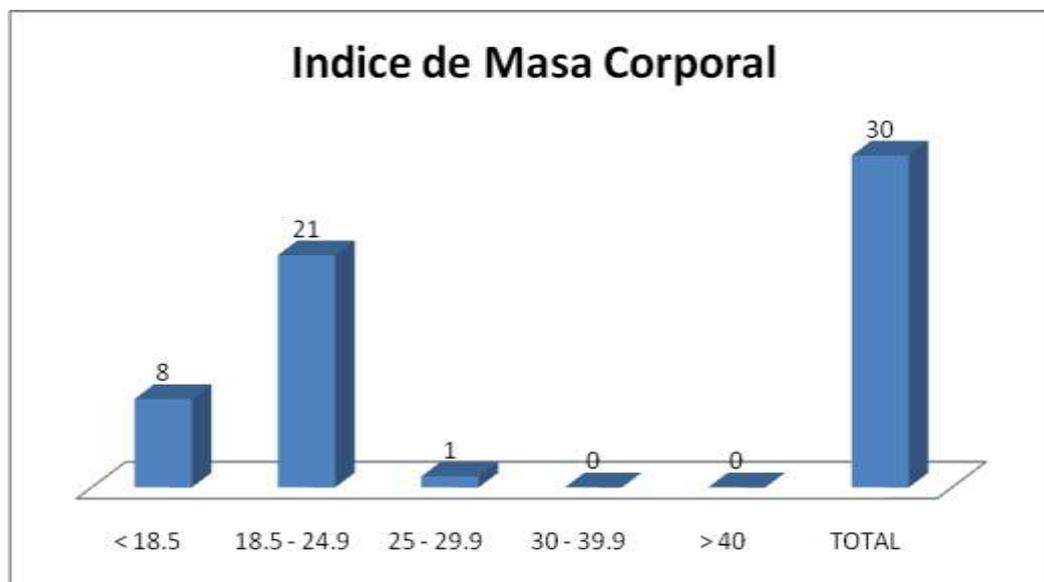
### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



**Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo**

## GRÁFICA NO. 5

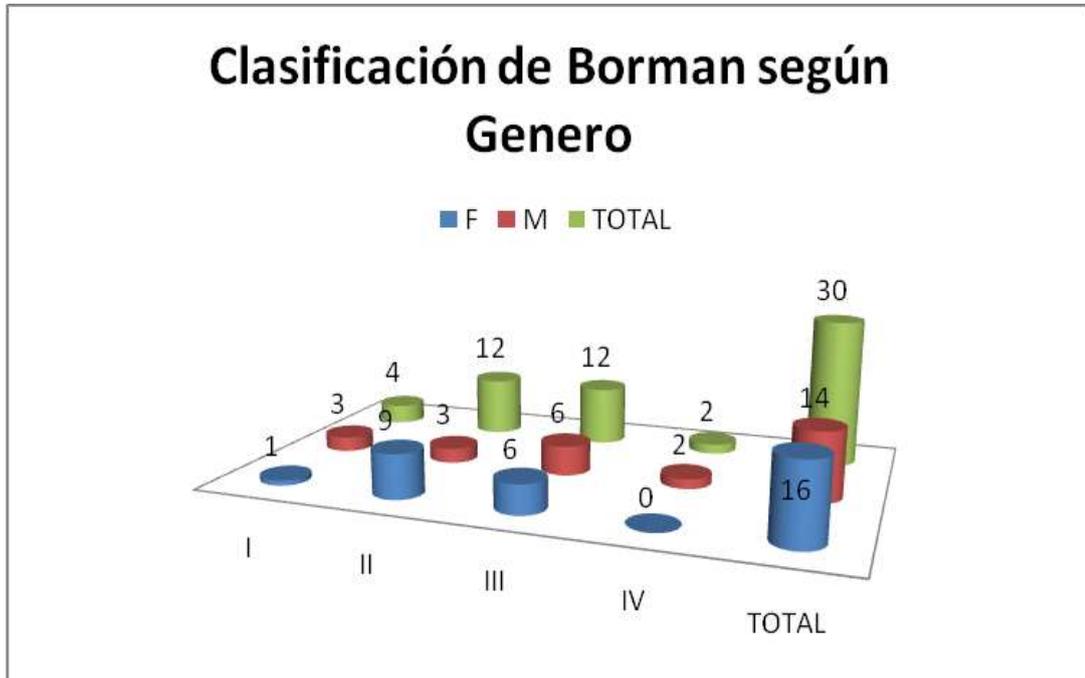
### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

## GRÁFICA NO. 6

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

## GRÁFICA NO. 7

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



**Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo**

## GRÁFICA NO. 8

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2

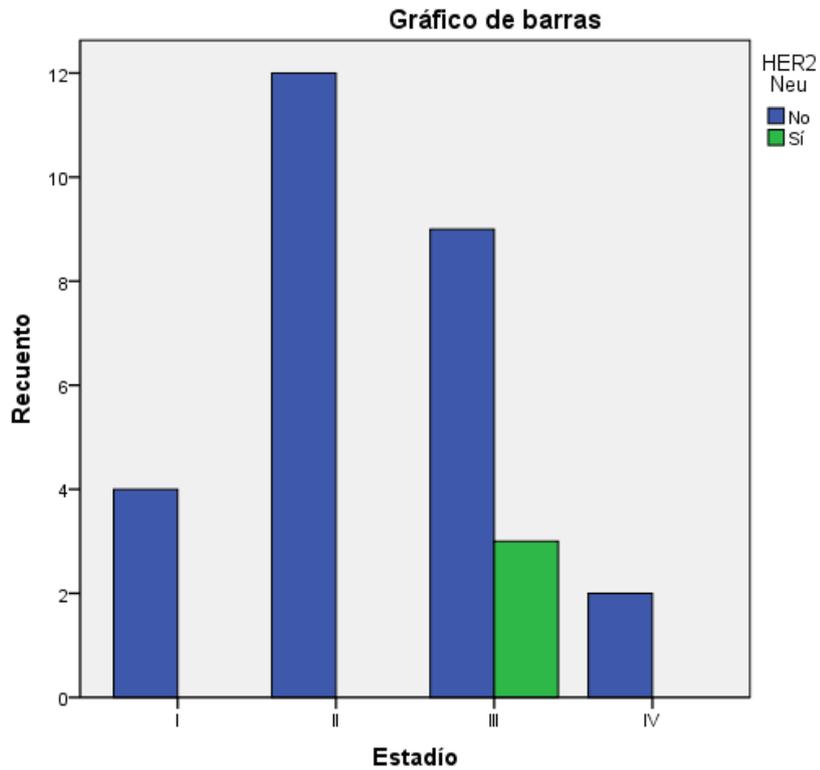


Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

## GRÁFICA NO. 9

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2

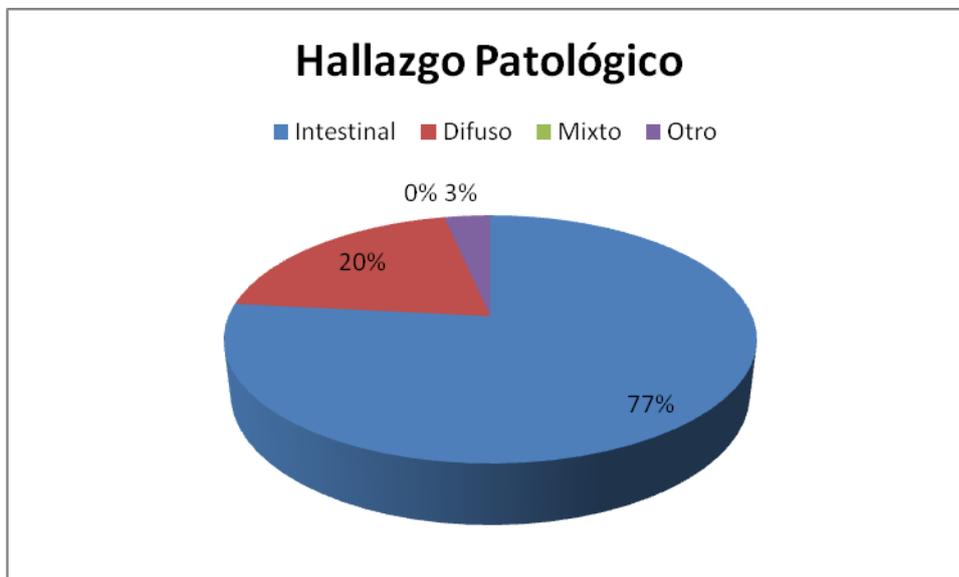
#### Expresión del gen según Estadio de Borman



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

## GRÁFICA NO. 10

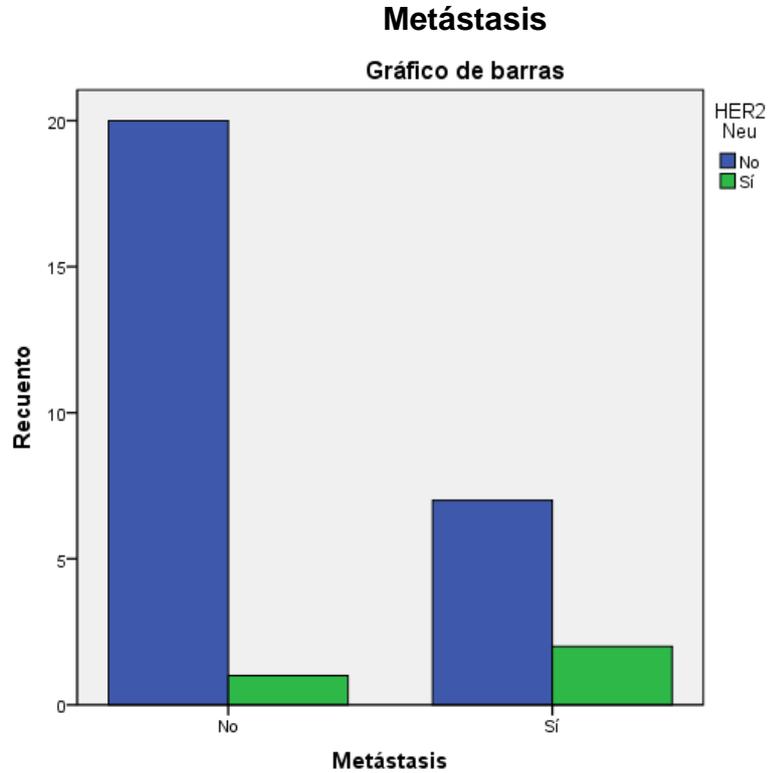
### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2



**Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo**

GRÁFICA NO. 11

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y  
CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2**



Fuente: base de datos obtenida de trabajo de campo

TABLA 3

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y  
CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2**

Tabla De Contingencia Metástasis por HER2

Metástasis	HER2 Neu		Total
	No	Sí	
No	20	1	21
	95.2%	4.8%	100%
Sí	7	2	9
	77.8%	22.2%	100%

Valor p= 0.207 mediante, Test Exacto de Fisher, valor de significancia 5%

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El cáncer de gástrico supone la segunda neoplasia más frecuente del mundo y constituye la segunda causa global de muerte después del cáncer de pulmón además de ser la neoplasia más importante del tracto gastrointestinal. El oncogén ErbB-2/HER2 se sobreexpresa en una fracción significativa de los carcinomas humanos de mama, ovario, pulmón y gástrico de manera que se correlaciona con mal pronóstico.

Razón por la cual se quiso demostrar la correlación clínica y patológica de los pacientes estudiados, para ello se utilizaron variables clínicas, demográficas y anatomopatológicas.

En lo que respecta al género, fueron más mujeres que hombres los que fueron sujetos a estudios, es decir que dicho hallazgo no se puede correlacionar con lo descrito en la literatura, donde reza que el cáncer gástrico es más frecuente en hombres que en mujeres. Tomando en cuenta que no se sometieron a estudio todas las biopsias gástricas, sino únicamente las que fueron analizadas mediante el ensayo de inmunohistoquímica. Por lo que podemos concluir que el dato epidemiológico de frecuencia según género no se correlaciona con los hallazgos en dicha investigación, como se ilustra en la Gráfica 2, el porcentaje de ambos es muy parecido. 53% para mujeres y 47% para los hombres

Se pudo demostrar que el cáncer gástrico es casi que exclusivo de la adultez, sin embargo la incidencia aumenta en ciertos periodos de la misma. En la gráfica 1, se logra evidenciar que el rango de edad de 51 a 60 años fue el que represento la mayor frecuencia con un total de 10 pacientes, sin embargo si se toman en cuenta todos los pacientes mayores de 50 años representan un 69% del total de pacientes, obteniéndose una edad promedio de 67 años. Lo que se logra correlacionar con la literatura revisada.

El lugar de procedencia y la escolaridad de los pacientes sometidos a estudio como dato demográfico relacionado al desarrollo de cáncer gástrico, puede ser analizado en conjunto, en dicho estudio se evidenció que un 56% procede de área urbana, este dato nos hace pensar que los servicios especializados de tercer nivel en Guatemala aún no están descentralizados y que las personas de área urbana son los que pueden tener acceso a ellos, el 63% de los pacientes refirió ser alfabeto, lo que corresponde a 19 pacientes. Sin embargo llama la atención que únicamente una persona refirió tener estudios universitarios, el ser alfabeto no exime un desconocimiento de medidas preventivas y/o de tamizaje para cáncer.

El objetivo de desarrollar estas variables, era determinar mediante el lugar de procedencia si ésta puede ser factor de riesgo o protector en cuanto al desarrollo de cáncer gástrico. Tomando en cuenta que en el área urbana el

estilo de vida, los patrones alimenticios, las exposiciones; son muy diferentes que en el área rural. El hecho de tener mayor frecuencia de pacientes que proceden del área urbana, en el contexto de nuestro país, se atribuye dicho hallazgo al fácil y rápido acceso de los pacientes, lo que no se puede describir es si los pacientes de área rural por desconocimiento, creencias muy arraigadas o pobreza extrema no los hacen consultar al área urbana

La prevalencia de sobreexpresión del gen HER2, no varió entre pacientes de procedencia urbana o rural ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa según la prueba de Fisher.

Las variables de medidas antropométricas Gráfica 5, su utilidad máxima es debido al grado de emaciación que un paciente con cáncer gástrico puede llegar a desarrollar. Además contando con peso y talla podemos determinar el IMC (índice de masa corporal). El 70% de pacientes presentó un IMC normal, siendo únicamente el 26%, lo que equivale a 8 personas, las que presentaron cierto grado de emaciación no pudo, ni era objetivo del estudio determinar si la causa del estado nutricional era o no atribuible al cáncer gástrico.

En la Gráfica 6, se demostró, en base a la Clasificación de Borman; la cual es macroscópica, en donde los datos obtenidos si se correlacionan con los datos obtenidos en la revisión bibliográfica. Donde el 80% de los pacientes comprendían una clasificación II o III, únicamente 13% de los pacientes se clasificó en I, tomando en cuenta que es la forma menos frecuente y de mejor pronóstico. No se realizó una prueba inferencial pero se observó que todos los casos correspondían al estadio III, por lo cual este estadio se considera de mayor riesgo para la presencia de HER2.

Se demostró cual fue la forma de diagnóstico, (Gráfica 7) es preciso indicar que un paciente pudo haber tenido dos o más formas diagnósticas, por eso la frecuencia no es idéntica al total de pacientes. La forma casi absoluta por la cual se les hizo diagnóstico, fue mediante endoscopia, pacientes con Borman bajo no sugerían neoplasia gástrica, sin embargo la biopsia de tejido fue la forma por la cual se confirma diagnóstico. Además de ello a dichas patologías se les realizó análisis de Inmunohistoquímica para HER2 el cual es la base y objetivo del presente estudio

Del total de patologías evaluadas el resultado de positividad para HER2 es aproximadamente del 10%, dicho hallazgo indica mal pronóstico y alto grado de metástasis a distancia, tomando en cuenta lo pequeño de la muestra, el porcentaje es alto. Debe tomarse en cuenta como dato agregado que 2 de los

tres pacientes con positividad para HER2, se les documento metástasis a distancia, lo que indica mal pronóstico aunado a la expresión de este gen. En la muestra, la prevalencia de Her2 en pacientes con metástasis fue del 22%, mientras que para contra los pacientes sin metástasis sólo fue del 4%. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, pero esto se debió quizá al tamaño de muestra utilizado. Cabe mencionar que El Adenocarcinoma Gástrico tipo intestinal fue el diagnóstico patológico en las tres biopsias positivas.

No existen datos previos en Guatemala al alcance de todo público que evidencien la importancia acerca del tema. Sin embargo en Latinoamérica se han hecho estudios parecidos. María del Pilar Archila md y cols. Realizaron en Hospital de San José, Bogotá de 2005 a 2009, determinaron la frecuencia de sobreexpresión de her2 en carcinoma gástrico en su institución obteniendo un total de 58 biopsias de los cuales 5 casos resultaron con positividad para sobreexpresión de este gen

En diversos países del cono sur industrias farmacéuticas dedicados a la investigación científica han realizado estudios relacionados al tema con fines comerciales y poder industrializar aún más el Trastuzumab.

En la Gráfica 10 logramos describir cual es el tipo histológico del cáncer gástrico más frecuente, en donde el tipo Intestinal ocupa el 77%, tomando en cuenta que según dicta la literatura este tipo histológico es característico de desarrollo a partir de los 60 años. El tipo Difuso casi se reserva al adulto joven o menores de 50 años y se relaciona con mal pronóstico.

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1** Se pudo determinar análisis Inmunohistoquímico a 30 biopsias gástricas, lo que corresponde una muestra pequeña tomando en cuenta el universo de biopsias de dicha patología, dicha limitante se explica por el alto costo de las pruebas y la inconstante disponibilidad en el Hospital. El total de biopsias gástricas en el período que comprende el estudio fue de 313.
- 6.1.2** Se determinó que el 53% de los pacientes sometidos al estudio fue mujeres, sin observarse mayoría significativa. En relación a la edad 10 personas caen en el rango de 51 a 60 años, sin embargo muy estrecha la frecuencia documentada en los pacientes adultos mayores. Ambos grupos representan el 60% del total de pacientes estudiados.
- 6.1.3** Resultaron ser mayoría los pacientes con algún grado de escolaridad (63%) lo que se correlaciona con el lugar de procedencia en donde el área urbana fue la predominante con una frecuencia registrada de 17 pacientes.
- 6.1.4** El índice de masa corporal como medida antropométrica que puede relacionarse con el estadio del cáncer, no indica que el grado de emaciación sea directamente relacionado, ya que la mayoría de pacientes estuvo dentro de un rango normal para su talla y peso. Dichos datos se demuestran en la gráfica 5, donde 21 pacientes representan el 70% del total de la población estudiada.
- 6.1.5** Respecto a la estadificación mediante la escala de Borman, se logró determinar que los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en estadios II o III, siendo un total de 24 pacientes, lo que representa el 80% de la población estudiada.
- 6.1.6** Llama la atención que los estadios avanzados correspondieron más a hombres (2). Además que la frecuencia de mujeres que se encontraban

en estadios menos avanzados; fue mayor que los hombres, 10 y 6 respectivamente.

- 6.1.7** Se determinó y documentó la positividad para la expresión del gen HER2 en tres pacientes con Cáncer Gástrico, lo que se traduce en 10% de la totalidad de pacientes estudiados.
- 6.1.8** El 12.5% de las mujeres expresaron el gen HER2, versus 7.1% en hombres con un valor  $p = .552$  mediante test exacto de Fisher, no existe significancia estadística, probablemente por lo pequeño de la muestra, por lo que no es posible determinar la asociación de género con la expresión de dicho gen.
- 6.1.9** En los 3 casos descritos positivos para HER2, todos los pacientes tuvieron diagnóstico patológico de Adenocarcinoma Gástrico tipo Intestinal.
- 6.1.10** Se correlacionó el estadio avanzado con la positividad de HER2, lo cual se demuestra con lo revisado en la bibliografía, ya que los 3 pacientes presentaron Estadio III según la escala de Borman.
- 6.1.11** Se documentó un solo caso en pacientes menores de 30 años, se trató de un paciente con Inmunocompromiso Adquirido a quien se le hizo diagnóstico de Linfoma Difuso Inmunofenotipo B. Tomando en cuenta la distribución del cáncer gástrico por grupo etario, en donde la mayoría de pacientes desarrolla cáncer gástrico a partir de la década de los cincuenta, resulta ser un dato de interés,
- 6.1.12** El hallazgo endoscópico (19 pacientes) y la biopsia (la totalidad de los estudiados); fueron los métodos diagnósticos más utilizados en la población del Hospital Roosevelt. Dato que se documenta en la Gráfica Dicha 7, ésta explica que todos los pacientes usaron más de algún método diagnóstico, es por ello la alta frecuencia en relación al total de pacientes estudiados.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1** A las autoridades de Salud Pública establecer programas de Prevención en Salud, en donde se incluya tamizaje temprano para neoplasias gástricas.
  
- 6.2.2** Al cuerpo médico especializado, establecer como medida obligatoria y rutinaria el uso de la clasificación de Borman para Cáncer Gástrico.
  
- 6.2.3** Al departamento de Patología, a medida de lo posible, hacer análisis de Inmunohistoquímica a todas las biopsias gástricas
  
- 6.2.4** Al hospital Roosevelt, establecer como herramienta diagnóstica de rutina, el análisis inmunohistoquímico para HER2 en biopsias gástricas.
  
- 6.2.5** Contar con un Fondo monetario y la disponibilidad de Trastuzumab como terapia de elección para pacientes con Cáncer gástrico HER2 positivos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Reyes JC, Corona BA. Cáncer Gástrico Cirugía General Endoscópica, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE. Rev. e-journal (México) Rev Fac Med UNAM Vol.47 No.5 Septiembre-Octubre, 2004
2. Belmar AC, Derio Palacios ML, Gutiérrez RE, Trujillo Lamas C, Díaz Fernández A, et al MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cáncer Gástrico. SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL N°35. Santiago: Minsal, 2006.
3. Goldman, Ausiello Medicina Interna 23 Edición ed Madrid Saunders Elsevier, 2008. P 1468-1471.
4. Marin A, Cirugia General - Digestiva y Endócrina Cirugia Endoscópica (México), Carcinoma gástrico año 2006.
5. Ralon S, clinical and epidemiologic characteristics of Gastrointestinal Lymphoma in patients who consulted at General Hospital San Juan de Dios between january 1987 and December 1997. [Cirugiacancerguatemala's Blog](#) Just another WordPress.com weblog, febrero 2010.
6. Poroj Subujuy, I E, Características epidemiológicas y clínicas de cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cuilapa. Guatemala. GT. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Médico y Cirujano. s.n. septiembre 1997.

7. Piñol Jiménez F Paniagua Estévez P Instituto de Gastroenterología  
CÁNCER GÁSTRICO: FACTORES DE RIESGO Rev Cubana de Oncol  
1998;14(3):171-79
8. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, et al Principios de Medicina  
Interna 16 edición ed McGraw Hill 2006.
9. Leonard L. Gunderson, John H. Donohue, Steven R. Alberts. Abeloff's  
Clinical Oncology, 4th ed. 2008 Churchill Livingstone, An Imprint of  
Elsevier Chapter 79 – Cancer of the Stomach
- 10.M. Blanca Piazuelo, Meira Epplen, Pelayo Correa, Gastric Cancer: An  
Infectious Disease Infectious Disease Clinics of North America - Volume  
24, Issue 4 (December 2010)
- 11.F Tobal, . J Olmos, Metaplasia Intestinal gástrica La metaplasia intestinal  
gástrica es un hallazgo histológico frecuente en pacientes adultos,  
generalmente relacionado con infección por Helicobacter Pylori, Servicio  
de Gastroenterología- Hospital Italiano de Buenos Aires, noviembre  
2003.
- 12.Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment. - Sugano K -  
*Gastrointest Endosc Clin N Am* - 01-JUL-2008; 18(3): 513-22, ix  
(MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record )  
DOI: 10.1016/j.giec.2008.05.003
- 13.Farreras, Rossman, Medicina interna 14 ed. Editorial Elsevier, año 2005.  
P 108-116.

14. Robins, Cotrán RS, Kumar V, Abbas, Fausto. Patología estructural y funcional 7ª ed. Madrid McGraw Hill Interamericana 2005.
15. Gregory Y. Lauwers, MD, Amitabh Srivastava, MD Gastric Preneoplastic Lesions and Epithelial Dysplasia Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Gastrointestinal, Gastroenterol Clin N Am 36 (2007) 813–829
16. ASOCIACION ARGENTINA DEL CANCER (ASARCA): CÁNCER DE ESTÓMAGO, AÑO 2009. [atincancer.org/asarca](http://atincancer.org/asarca)
17. Ferri's Clinical Advisor 2010: 5 Books in 1, Expert Consult - Online and Print
18. Adam: Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, 5th ed. 2008 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
19. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, 5th ed. 2008 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
20. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases Revised Reprint, 3rd ed.; CHAPTER 174 - Helicobacter pylori >> CLINICAL MANIFESTATIONS
21. Klapper LN , Glathe S , N Vaisman , Hynes NE , Andrews GC , Sela M , Y Yarden. The ErbB-2 HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factor. Departamento de Inmunología del Instituto Científico Weizmann, Rehovot 76100, Israel. Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América [2009, 96 (9) :4995-5000].

22. Hernán Espejo Romero, Jesús Navarrete Siancas. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago, REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2003; 23: 199 – 212.
23. Martin D. Abelloff, MD, James O. Armitage, MD, John E. Niederhuber, MD, Michael B. Kastan, MD, PhD and W. Gillies McKenna, MD, PhD Abelloff's Clinical Oncology, 4th Edition, Churchill Livingstone, año 2008 Chapter 79 pp 1431-1439
24. Aguillon, Juan C; Contreras, Juan; Dotte, Andres; Cruzat, Andrea; Catalan, Diego; Salazar, Lorena; Molina, Maria Carmen; Guerrero, Julia; Lopez, Mercedes; Soto, Lilian; Salazar-Onfray, Flavio; Cuchacovich, Miguel; Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Rev Med Chil. 2003 Dec;131(12):1445-53.
25. HERCEPTIN (Trastuzumab) FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, European Medicines Agency [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).
26. Bravo, Luis E; Cortes, Armando; Carrascal, Edwin; Tamayo, Oscar; Jaramillo, Roberto; Correa, Pelayo. Cancer gástrico y lesiones precursoras. Contraste entre regiones de Colombia / Gastric adenocarcinoma and precursor lesions in Colombia Revista colombiana gastroenterología ; 17(3):158-165, sept. 2002.
27. Jaime Cok García, Alejandro Bussalleu Rivera, Tipos Histológicos de Cáncer Gástrico de acuerdo a la Clasificación de Lauren en el Hospital Nacional Cayetano Heredia David Ciendenes Alvarado Revista de Gastroenterología del Perú - Volumen 15, N°3 2005

## VIII. ANEXOS

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos Generales												
Edad (años)	12 a 20		21 a 30		31 a 40		41 a 50		51 a 60		61 a 70	> 70
Sexo	Masculino		Femenino									
Procedencia	Urbana		Rural									
Alfabeta	Si		No									
Escolaridad	Primaria		Básica		Diversificado		Universitario					
No. De Registro												
Datos Antropometricos												
Peso (Kg)	<50		51-70		71-90		91-110		>110			
Talla (mts)	<1.40		1.41- 1.50		1.51- 1.60		1.61 - 1.70		>1.70			
IMC (Kg/m2)	< 18,5 kg/m2		18,5 a 24,9		25 a 29,9		30 a 39,9		> 40			
Datos Clínicos												
fecha de Diagnóstico												
Tiempo de evolución												
Estadío												
Datos Anatomopatológicos												
Forma de Diagnóstico	Endoscópico		Bx Gástrica		SEGD*		TAC		Otro			
Hallazgo Patológico	Intestinal		Difuso		Mixto		Otro					
Metástasis	Si		No									
Erb2/HER2	Si		No									
InmunoHistoquímica	0		1+		2+		3+					

\* SEG: serie esófago-gastro-duodenal

## PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada “**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y CORRELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN HER2**” para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.