

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**CÁNCER GÁSTRICO, ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL:
AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

**Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades
Médicas para optar al grado y título de Especialista en Anatomía
Patológica**

VANESSA RIVERA DELGADO

**Servicio de Patología, Hospital México
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
San José, Costa Rica**

2018

Dedicatoria

A Dios, que no me ha abandonado ni un momento en este camino.

A mi familia, que a pesar de todos los altibajos han estado pendientes de mí.

A mis amigos, que se convirtieron en parte de mi familia y fueron cómplices de
sesiones.

A mis profesores, que con empeño y paciencia dedicaron su tiempo para compartir
su conocimiento.

Todos ustedes han sido parte de este logro.

Agradecimientos

A mis maestros académicos,
Dr Eduardo Alfaro Alcocer, que fue la primera persona que se sentó día a día desde mi primer año a enseñarme que cada lámina que veo es una persona.

Dr Fernando Brenes Pino, que ha sido un excelente profesor, además de enseñarme biopsias de hígado, me enseñó a tener siempre nuevas metas en la vida.

Dra Bernarda Tuk Durán, por haberme enseñado de patología, prudencia y paciencia.

Dr. Fernando Mena Umaña, que me impulso por el camino de la patología desde que fui estudiante de medicina.

No puedo dejar de agradecerles a todas esas personas que han dejado un granito de conocimiento en mí.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Anatomía Patológica.”



Dr. Eduardo Alfaro Alcocer
Director de Tesis



Dra. Johanna Sauma Rodríguez
Asesora



Dra. Eva Moreno Medina
Directora

Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica



Vanessa Rivera Delgado
Candidata

Tabla de contenidos

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
TABLA DE CONTENIDOS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
FACTORES DE RIESGO.....	8
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....	13
PERFILES MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO	19
CLASIFICACIÓN MOLECULAR	24
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	28
FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD.....	36
NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS.....	40
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	44

Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia global de H. pylori, mapa completo.

Página 11.

Figura 2. Graduación de la gastritis por el sistema de Sidney: inflamación aguda, inflamación crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y densidad de H. pylori.

Página 14.

Figura 3. Comparación entre las diferentes clasificaciones de la displasia epitelial gástrica.

Página 16

Figura 4. Características genéticas y epigenéticas del cáncer gástrico.

Página 20

Figura 5. Clasificación molecular del cáncer gástrico.

Página 24

Figura 6. Guía para la puntuación e interpretación del HER2 por inmunohistoquímica en el carcinoma gástrico.

Página 34

Figura 7. Diagrama de flujo de las aplicaciones actuales y potenciales de tecnologías en las células tumorales circulantes y ácidos nucleicos libres.

Página 39

Introducción

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer y el quinto cáncer más frecuente a nivel mundial¹. La incidencia difiere, según la región geográfica. Respecto de América Latina, la cual tienen una de las más altas incidencias de cáncer gástrico del mundo; por ejemplo, países con una alta mortalidad en hombres, son Honduras (25.9%), Ecuador (24.1%), Costa Rica (23.6%), Chile (23.1%) y Guatemala (22.3%) y en mujeres Guatemala (22.0%), Honduras (19.0%), Ecuador (17.5%), Perú (17.1%) y Costa Rica (10.6%)¹.

Estas diferencias geográficas en la incidencia se han asociado a la amplia variabilidad en los factores de riesgo. Este tumor puede ligarse a factores hereditarios familiares, fumado, infección por *H. pylori*, factores dietéticos como los alimentos preservados con sal, carnes a las brasas, el consumo de alcohol, bajo consumo de frutas y tés salados^{2,3}.

La secuencia de eventos más aceptada de cómo se desarrolla el adenocarcinoma gástrico, es la de Pelayo Correa; en la cual se describe una serie de eventos, que inicia con la gastritis no atrófica continua con la gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finaliza en el cáncer⁴. Con base en esta secuencia se pueden clasificar los eventos mencionados por Pelayo para lograr estandarizar la forma en que se evalúa y maneja el cáncer gástrico.

La importancia de la detección temprana del cáncer gástrico radica en la diferencia significativa de la supervivencia, siendo del 90-95% a 5 años para el cáncer gástrico temprano, mientras que para el avanzado es menor al 20%^{5,6}.

El objetivo de este trabajo final de tesis es analizar la nueva clasificación de cáncer gástrico, las diferentes vías de carcinogénesis, los métodos diagnósticos actuales que sean de utilidad pronóstica y en el tratamiento. A su vez, y con todos estos conocimientos tener una panorámica más amplia de la variedad de herramientas a disposición para mejorar la calidad de vida a los pacientes con cáncer gástrico.

Marco teórico

El cáncer gástrico es un tumor epitelial maligno de la mucosa del estómago con diferenciación glandular. Este tumor es extremadamente raro en menores de 30 años, y la prevalencia por sexo es igual. El rasgo más interesante en este tumor es la presencia de múltiples factores de riesgo y procesos complejos en la carcinogénesis¹.

Tradicionalmente la localización más frecuente del cáncer gástrico es en la región antropílorica⁷; sin embargo, en años recientes se ha observado un cambio en la localización, con un aumento de la incidencia en el adenocarcinoma a nivel del cardias, para lo cual se han propuesto algunas hipótesis, como mayor edad de los pacientes, infección por *H. pylori* de la región cardial, la metaplasia intestinal en la región cardial y la enfermedad por reflujo⁸.

De esta manera, un provechoso dato, es que el 50% de la población con cáncer gástrico se localiza en el este de Asia, por lo que los estudios realizados en esos países tienen una gran relevancia, debido al amplio conocimiento de la enfermedad^{2,9}.

Factores de riesgo

Se ha descrito una amplia gama de factores de riesgo para esta enfermedad, que incluyen desde antecedentes familiares hasta infecciones. Por lo tanto, se mencionarán los factores de riesgo más relevantes:

1. Dieta, sal y comida preservada: los posibles mecanismos por los que la sal se asocia con el cáncer gástrico son: (a) potenciación de la colonización y la virulencia del *H. pylori*, (b) cambios en la viscosidad de la mucosa que protege al estómago de los cancerígenos como los compuesto N-nitroso y (c) la inflamación del epitelio gástrico. El INTERSALT (Grupo Cooperativo de Investigación), realizó un estudio epidemiológico respecto del consumo de sodio y nitratos en relación con la mortalidad del cáncer gástrico en 24

países. El estudio demostró hallazgos significativos entre la correlación de cáncer gástrico y el consumo de sodio y nitratos². A diferencia de la sal y los nitratos, se observa que el consumo de frutas frescas y vegetales reduce la incidencia. El consumo del té verde y sus efectos en la prevención son controversiales².

2. Antecedentes familiares y hereditarios: corresponden a un 15% y 3% respectivamente. Entre los tres síndromes hereditarios primarios de cáncer gástrico, un tercio corresponden al cáncer gástrico hereditario difuso (HDGC siglas en inglés), los otros dos son el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago y el cáncer gástrico intestinal familiar³. Debido a las recientes detecciones genéticas, el HDGC ha tenido un mayor impacto al momento del manejo. El HDGC es raro, es decir, representan el 2% de todos los cánceres gástricos. A su vez, tiene una mutación germinal del gen de la E-cadherina (CDH1). Por lo tanto, se caracteriza por ser autosómico dominante y de alta penetrancia. En este raro desorden, los familiares con esta mutación y con antecedentes en la familia de cáncer gástrico, se les recomienda un manejo con gastrectomía profiláctica².

Otros datos relevantes son los pacientes con historia familiar en primer grado de cáncer gástrico, quienes tienen tres veces más riesgo que pacientes sin historia familiar y este riesgo aumenta dos veces más cuando el paciente asocia infección por *H. pylori*, atrofia gástrica y metaplasia intestinal³.

Existen otras enfermedades hereditarias que predisponen al desarrollo de cáncer gástrico, en estas se incluyen el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, Li-Fraumeni, Muir-Torre y síndrome de Peutz-Jeghers³.

3. Obesidad: la obesidad es el mayor factor de riesgo para el adenocarcinoma del cardias, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de sobrepeso (25 a 30 kg/m²) y obesidad (IMC mayor 30kg/m²)^{2,10}. A este respecto, se han postulado varios mecanismos incluidos el reflujo gastroesofágico, la

resistencia a la insulina, la alteración de los niveles de adiponectina y leptina, el factor de crecimiento similar a la insulina, esteroides sexuales, glucocorticoides, marcadores inflamatorios en relación con la obesidad y el estrés oxidativo².

4. Fumado: se observó una mayor asociación en hombres fumadores que en mujeres fumadoras⁹; en un metaanálisis de 23 artículos en los cuales se comparó fumadores con no fumadores, se observó un riesgo relativo del 1.5 veces en los pacientes fumadores. Sin embargo, el mecanismo por el cual el fumado aumenta el riesgo de cáncer gástrico es desconocido¹⁰.
5. Alcohol: es un factor de riesgo poco claro, se ha reportado asociación cuando se consumen 4 o más bebidas alcohólicas al día, lo cual sugiere, que el polimorfismo del aldehído deshidrogenasa 2, aumenta la susceptibilidad para desarrollar cáncer gástrico¹⁰.
6. Bajo estatus socioeconómico: tiene estrecha relación con cáncer gástrico, ya que se asocia con otros factores predisponentes como la dieta, los bajos estándares de vida y la sanidad, los cuales predisponen a la adquisición de la infección por *H. pylori*¹¹.
7. Infección por *Helicobacter pylori*: esta infección fue descrita en Australia en 1982 por el patólogo Robin Warren y el gastroenterólogo Barry Marshall^{12,13}, es una bacteria Gram negativo, microaerófila, con un flagelo de 3µm de longitud y 0.5µm de diámetro^{12,13}. Desde 1994 se considera, un carcinógeno de tipo I según la Agencia Internacional para la Búsqueda del Cáncer (IARC siglas en inglés)^{5,10}. Se ha reportado que entre 1 a 2.9% de los pacientes infectados desarrollan cáncer gástrico^{10,14}. En su distribución global (Figura 1) se puede observar como los países en color rojo y vino tienen una prevalencia mayor del 50% de infección por *H. pylori*¹⁵. A su vez, existen diversos factores, los cuales influyen en la virulencia de las diferentes cepas

de la bacteria y el desarrollo de cáncer gástrico, como los genes asociados a la citotoxina A y las proteínas CagA y CagL, la citotoxina de vacuolización (VacA) y proteínas inflamatorias externas (OipA); dos de las proteínas de mayor relevancia son el CagA y el VacA¹⁶. El CagA puede interrumpir las vías dependientes de la fosforilación y mecanismos independientes para producir cambios del citoesqueleto, motilidad y anormalidad en la proliferación del epitelio gástrico normal. El VacA induce vacuolización y apoptosis de las células hospedadoras, alterando la formación de los canales de membrana induciendo la autofagia y modificando la respuesta inmune¹³.

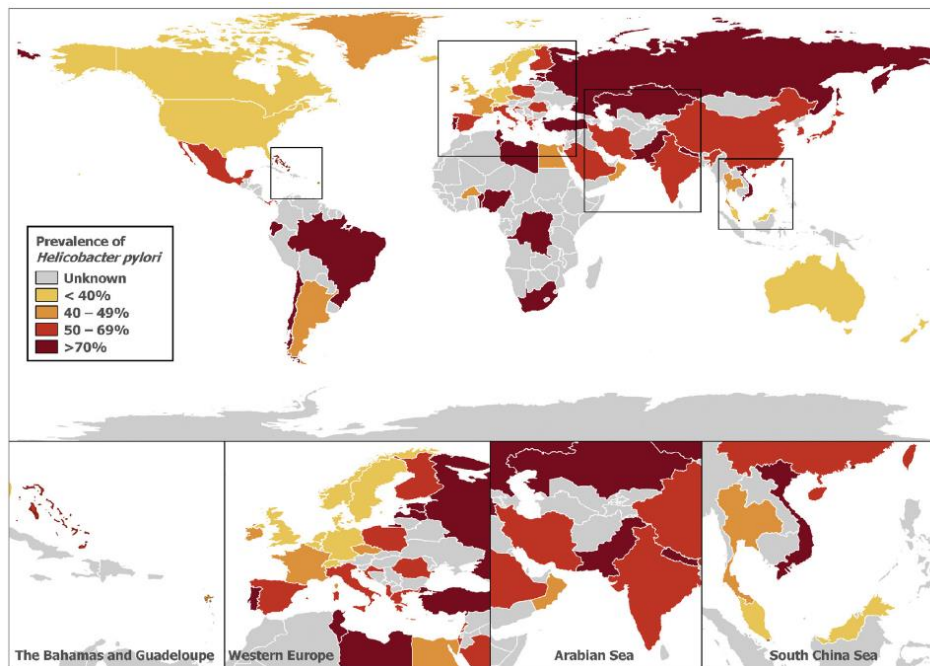


Figura 1. Prevalencia global de *H. pylori* mapa completo. Ciertas regiones se magnificaron para mostrar mejor los países más pequeños. *James K. Y. Hooi, Wan Ying Lai, Wee Khoon Ng, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2017;153: 420–429.*

Por lo tanto, se especula que estos genes tienen una distribución heterogénea en el mundo y que esto influye la distribución geográfica del

cáncer gástrico^{12,17}. Además de estos mecanismos, la sola infección por *Helicobacter pylori* induce inflamación crónica por activación de las vías del CDX1/2, y se considera que el CDX contribuye directamente al desarrollo de la metaplasia intestinal^{18,19}.

Los genes CDX1 y CDX2, no se expresan normalmente en la mucosa gástrica. Por su parte, existen una amplia variedad de opiniones respecto de la función del CDX1 y CDX2 en la carcinogénesis gástrica. Algunos estudios han demostrado que la expresión aberrante del CDX2 y la extensión de la metaplasia intestinal en el cuerpo gástrico, desempeñan un rol importante en la progresión de la metaplasia intestinal a cáncer gástrico¹⁴, lo cual se ve influenciada por las vías génicas de la Wnt (beta-catenina), el Ras y el NF- κ B (factor nuclear κ B), que pueden activarse por la infección del *H. pylori*^{18, 19, 20}.

8. La metaplasia intestinal: si bien, no es exactamente un factor de riesgo, es más bien una consecuencia de la conjunción de todos los factores ambientales y genéticos a los que fue expuesto el epitelio gástrico. Existen tres tipos de metaplasia intestinal, que se clasifican a partir de las mucinas ácidas que presentan las células. Estos tipos son reconocibles en la hematoxilina eosina (HE) y se clasifican de la siguiente manera¹⁴:
 - La metaplasia intestinal tipo I o completa, es cuando el epitelio recuerda al intestino delgado, con enterocitos eosinofílicos de borde en cepillo eosinófilo bien definido y células caliciformes bien formadas, las células de Paneth pueden estar presentes y expresan sialomucinas¹⁴.
 - La metaplasia intestinal tipo II o incompleta (mixta), recuerda al epitelio colónico con múltiples e irregulares gotas citoplasmáticas de mucina de tamaño variable y ausencia del borde en cepillo; es una forma híbrida que expresa mucinas gástricas y bioquímicamente es similar al tipo completa¹⁴.
 - La metaplasia intestinal tipo III incompleta, que expresa sulfomucinas y presenta cambios histológicos como el tipo II¹⁴.

Histoquímicamente se puede reconocer debido a que las mucinas gástricas son de pH neutral y tiñen magenta con el ácido peryódico de Shift (PAS siglas en inglés) y las mucinas de la metaplasia intestinal son ácidas con un pH 2.5 y tiñen azul con el ácido peryódico de Shift azul alciano (PAS-AB siglas en inglés). Estas mucinas ácidas pueden ser siálicas o sulfatadas^{3,21}.

Los estudios de inmunohistoquímica como el MUC2 puede contribuir a diferenciar la metaplasia intestinal completa y el MUC5 la de tipo incompleta¹⁹.

La presencia de metaplasia intestinal en el estómago se ha reportado que aumenta el riesgo de cáncer gástrico de 6-11 veces, los focos de metaplasia tienden a aparecer primero a nivel del antro, luego en el cuerpo, especialmente en la cisura angularis y posteriormente en estos focos se pueden desarrollar cambios de displasia²¹. Por su parte, la mayor asociación del cáncer gástrico es con la metaplasia intestinal tipo III o incompleta^{14,21}. Estudios japoneses e italianos han reportado persistencia de la metaplasia hasta 4 años posterior a la erradicación del *H. pylori*, por lo cual sugieren que una vez establecida la metaplasia no tiene regresión.

Clasificación Histológica

Antes de clasificar el cáncer gástrico, resulta importante conocer la secuencia descrita por Pelayo Correa⁴ y los diferentes elementos que incluye, como la inflamación, la infección por *Helicobacter pylori*, la metaplasia intestinal, la displasia, las lesiones tempranas y finalmente el adenocarcinoma.

1. Inflamación, infección por *H. pylori* y metaplasia intestinal: la primera clasificación se basó en la examinación histopatológica de la mucosa gástrica y fue creada por Schindler. En 1990 en Sidney, Australia un grupo de expertos durante el noveno Congreso Mundial de Gastroenterología, realizó la clasificación y graduación de la gastritis; Este sistema fue modificado en 1996 y ha sido una de las clasificaciones más ampliamente aceptadas¹². Esta divide la gastritis en aguda, crónica y formas especiales. Para reportar la

gastritis crónica se gradúa la inflamación mononuclear, la actividad neutrofílica, el grado de atrofia, la metaplasia intestinal y la densidad del *Helicobacter pylori*; utilizando una escala visual análoga tres categorías: leve (+/+++), moderada (++)/+++ y marcada (+++/+++), (Figura 2)¹². Dado lo subjetivo de la aplicación de esta clasificación, y que no brinda pronóstico de

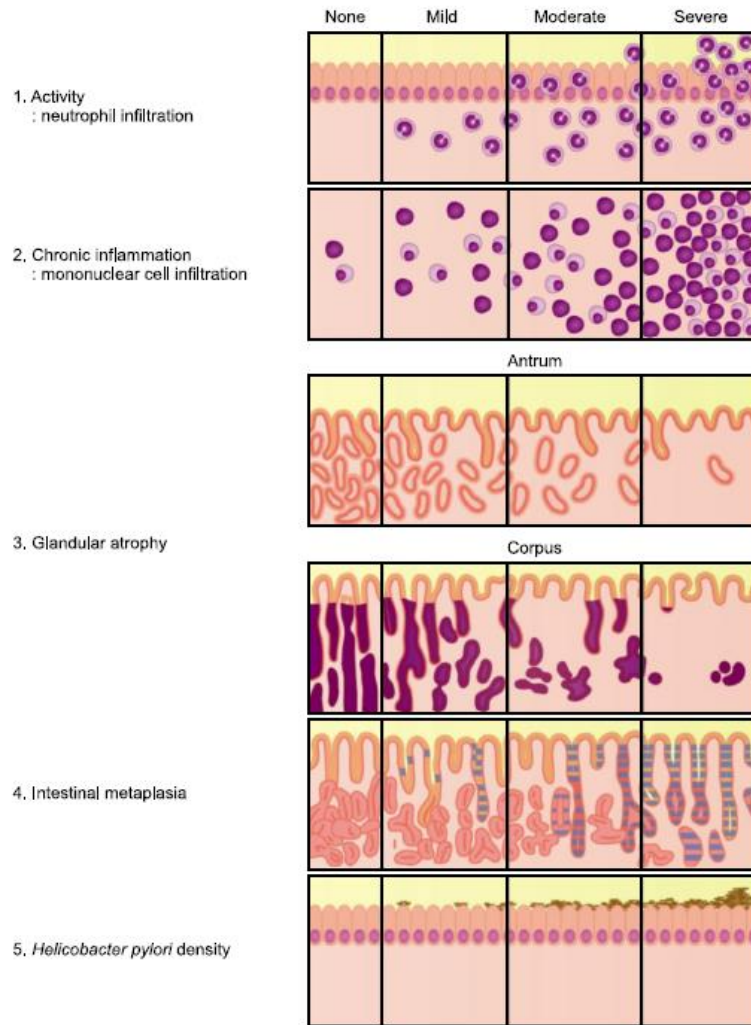


Figura 2. Graduación de la gastritis por el sistema de Sidney: inflamación aguda, inflamación crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y densidad de *H. pylori*. Adaptada por Dixon et al. Park Y.H. and Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev* 2015; 20:25-40.

la evolución de la gastritis a cáncer gástrico, entonces se desarrolló el Enlace Operativo en la Evaluación de la Gastritis (OLGA siglas en inglés)^{11,22},

posteriormente se implementó una modificación a este sistema, se incluye la presencia de metaplasia intestinal (OLGIM siglas en inglés)^{11,23}. Los sistemas OLGA/OLGIM comparan la atrofia del antro con la del cuerpo, para lo cual se implementa, un sistema de clasificación de 4 grados, los cuales evidencian un riesgo de evolución a cáncer gástrico, siendo los grados III y IV de alto riesgo^{14,12}, esto permite determinar el seguimiento que se le dará al paciente¹².

2. Displasia: universalmente aceptada como una neoplasia confinada al epitelio, que no invade el estroma. Existen 5 sistemas de clasificación en la literatura que son: el japonés, el convencional Occidental, el sistema de Padova, la clasificación de Vienna y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. En la figura 3, se puede observar una comparación de la última versión de cada clasificación. El sistema japonés utiliza una clasificación de 5 grupos y no se contemplan los términos de “alto y bajo grado”, sus equivalentes correspondientes son los grupos III y IV. En la clasificación Occidental es importante recalcar que hacen un grupo separado para las lesiones polipoides con displasia tanto de alto como de bajo grado, esto con base en lo circunscrito de la lesión y la inflamación que puede presentar⁹. Los sistemas de Padova, Vienna y la Organización Mundial de la Salud, confieren clasificaciones universalmente aceptadas, que permiten el uso de adenoma y displasia de los patólogos occidentales y el término de carcinoma no invasor de los patólogos japoneses. Adicionalmente a estos esquemas se les asigna un riesgo para determinar el manejo endoscópico⁹.

La clasificación de la OMS para la displasia gástrica publicada en el año 2010 es el estándar internacional y define las siguientes categorías diagnósticas^{9,24}:

Comparación entre las diferentes clasificaciones de Displasia Epitelial Gástrica propuestas a través de los años						
Japonesa 1998	Occidental 1998	Padova 1998		Vienna 1998		OMS 2000-2010
Grupo I: Normal o benigno	Negativo por displasia	Categoría 1: negativo por displasia		Categoría 1: negativo por displasia		Sin neoplasia intraepitelial/displasia
Grupo II: Benigno con atipia	Indefinido por displasia	Categoría 2: indefinido por displasia		Categoría 2: indefinido por displasia		Indefinido para neoplasia intraepitelial/displasia
Grupo III: Límite de	Adenoma de bajo grado	Categoría 3.1: neoplasia de bajo grado no invasora (adenoma/displasia de bajo grado)		Categoría 3: neoplasia no invasora de bajo grado (adenoma/displasia de bajo grado)		Neoplasia intraepitelial/ displasia de bajo grado (adenoma de bajo grado; displasia de bajo grado)
	Displasia de bajo grado					
Grupo IV: Fuertes sospechas de carcinoma invasor	Adenoma de alto grado	Categoría 3.2: neoplasia de alto grado no invasora (adenoma/displasia de alto grado)		Categoría 4: Neoplasia no invasora de alto grado		Neoplasia intraepitelial/ displasia de alto grado (adenoma de alto grado; displasia de alto grado) carcinoma intramucoso no invasor
	Displasia de alto grado	Categoría 3.2.1: sospechoso de carcinoma (sin invasión de la lámina propia)	Categoría 3.2.2: carcinoma no invasor	Categoría 4.1: adenoma/displasia de alto grado	Categoría 4.2: carcinoma mucoso no invasor	
Grupo V: Definitivo de carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Categoría 4: sospechoso de carcinoma invasor (con invasión de la lámina propia)		Categoría 5: neoplasia invasora		Neoplasia invasora intramucosa (carcinoma invasor intramucoso)
		Categoría 5: neoplasia invasora (carcinoma intramucoso/submucoso o más allá)		Categoría 5.1: carcinoma intramucoso	Categoría 5.2: carcinoma submucoso o más allá	

Figura 3. Comparación entre las diferentes clasificaciones de la displasia epitelial gástrica propuesta por años. Setia N and Lauwers G Y. Gastric dysplasia: update and practical approach. Diagnostic Histopathology. Published by Elsevier 2015; 21:8.

- Negativo por neoplasia intraepitelial.
- Indefinido por neoplasia intraepitelial, la cual es una categoría reservada para casos en los que no se ha establecido con certeza el diagnóstico de displasia.
- Displasia de bajo grado, hallazgos anormales citológicos con leve a moderada atipia.
- Displasia de alto grado cambios citológicos y arquitecturales notorios.
- Carcinoma intramucoso, el cual presenta invasión de la lámina propia, con desmoplasia mínima o ausente.

3. Cáncer gástrico temprano: Es un adenocarcinoma invasor que está limitado a la mucosa o submucosa⁹, independientemente de la presencia de metástasis a ganglios linfáticos²⁵. Este representa un estadio temprano antes de la invasión de la muscular propia. El cáncer gástrico temprano representa el 20% de casos nuevos diagnosticados en Estados Unidos y representan el 50% de los casos nuevos diagnosticados en Japón. La mayoría son pequeños, entre 2-5 cm, típicamente se localizan en la curvatura menor alrededor de la región de la cisura angular, entre 3-13% son múltiples, lo cual se asocia a un peor pronóstico²⁵. Endoscópicamente se puede clasificar en tipo 0-I protruido, tipo 0-II superficial y tipo 0-III excavado. El tipo superficial se subdivide en 0-IIa (elevado), 0-IIb (plano, que el 58% son menores de 5mm) y 0-IIc (deprimido), el tipo 0-II endoscópico representa el 80% de los casos^{25,26}. Histológicamente, se observa invasión de la lámina propia, la desmoplasia puede ser mínima o estar ausente y existen tres características importantes al establecer el diagnóstico: (a) la marcada atipia de las células evaluadas, (b) los detritos necróticos intraluminales en las glándulas atípicas y (c) el agrupamiento de la glándulas, las ramificaciones y su disposición “espalda con espalda”⁹.

En este orden de ideas, resulta muy importante realizar una mayor detección del cáncer gástrico en este estadio, debido a que la sobrevida es mayor a 5 años (90-95%) en comparación con la sobrevida de los estadios avanzados

(menor del 20%)^{5,6} Además, al realizar una detección temprana se puede implementar el manejo de la lesión de forma endoscópica, mediante una mucosectomía²⁷. Desde 1984 se utilizaba la resección endoscópica de la mucosa en resección de pólipos, pero fue hasta 1988 cuando se inyectó debajo de la lesión para hacer la resección. Además de este tipo de resección, se puede realizar otro método, que es la disección endoscópica submucosa. Sin embargo, estas técnicas son difíciles de aprender y requieren unos amplios periodos de entrenamiento, no obstante, han demostrado un mayor beneficio para los pacientes en fases incipientes de cáncer gástrico²⁷.

4. Cáncer gástrico avanzado: Es un tumor que invade más allá de la submucosa⁹. Tiene una relación hombre:mujer de 2:1 y se presenta entre los 50-70 años. En América del Norte, la mayoría de los adenocarcinomas gástricos ocurren en el antro o región antro-pilórica y preferiblemente en la curvatura menor, la mitad de los casos miden entre 2-6 cm y son múltiples en un 5% de los pacientes²⁵. De acuerdo con su aspecto macroscópico, se clasifican según Borrmann como: Tipo I (carcinoma polipoide), tipo II (carcinoma en forma de hongo), tipo III (carcinoma ulcerado) y tipo IV (carcinoma difuso infiltrante). El tipo II representa el 36% y se presenta más en el antro y curvatura menor. Los tipos I y III representan cada uno el 25%, y son más comunes en el cuerpo y la curvatura mayor^{25,26}.

La clasificación histológica más utilizada por los patólogos es la clasificación de Lauren, ya que ayuda a entender tanto los factores ambientales como los epidemiológicos. De conformidad con esa clasificación se reconocen tres tipos de carcinoma gástrico, el intestinal, el difuso y el indeterminado o no clasificable. La frecuencia relativa es aproximadamente del 54% para el tipo intestinal, 32% para el tipo difuso y 15% para el tipo indeterminado²⁵.

La OMS para el año 2010 reconoce cuatro tipos histológicos de cáncer gástrico el tubular, el papilar, el mucinoso y el poco cohesivo/anillo de sello,

además de algunas variantes especiales²⁵. Algunas características de los tipos histológicos de la OMS son:

- El tipo tubular, es el más frecuente y es equivalente al tipo intestinal de Lauren. Macroscópicamente tiende a tener un aspecto polipoide e histológicamente está formado por túbulos irregulares, dilatados, fusionados o ramificados con moco intraluminal y detritos inflamatorios²⁵.
- El tipo papilar, afecta más a personas mayores y se localiza en estómago proximal, se asocia a metástasis hepáticas e invasión linfática. Histológicamente está caracterizado por proyecciones papilares con un tallo fibrovascular central²⁵.
- El tipo mucinoso, representa el 10% debe estar compuesto por lagos de mucina en al menos un 50% del tumor. Las células tumorales forman glándulas, grupos y ocasionalmente hay presencia de células en anillo de sello flotando en el moco²⁵.
- El tipo pobremente cohesivo puede presentar varias morfologías, la típica con células en anillo de sello, o puede tener células, las cuales morfológicamente se asemejan a los histiocitos, linfocitos o células plasmáticas y se pueden distribuir formando microtrabéculas o glándulas abortivas acompañados de marcada desmoplasia. Si se ubica en la región antropilórica tiende a involucrar la serosa y a tener invasión linfovascular y de ganglios linfáticos²⁵.

Perfiles moleculares del cáncer gástrico

La inestabilidad genómica y la mutabilidad de las células con alteraciones genéticas propician la tumorigénesis y a la progresión tumoral, formando así perfiles moleculares²⁸. En la figura 4, se pueden identificar los 4 perfiles moleculares del cáncer gástrico, cada uno con sus mutaciones correspondientes que pueden encontrarse en relación con la enfermedad.

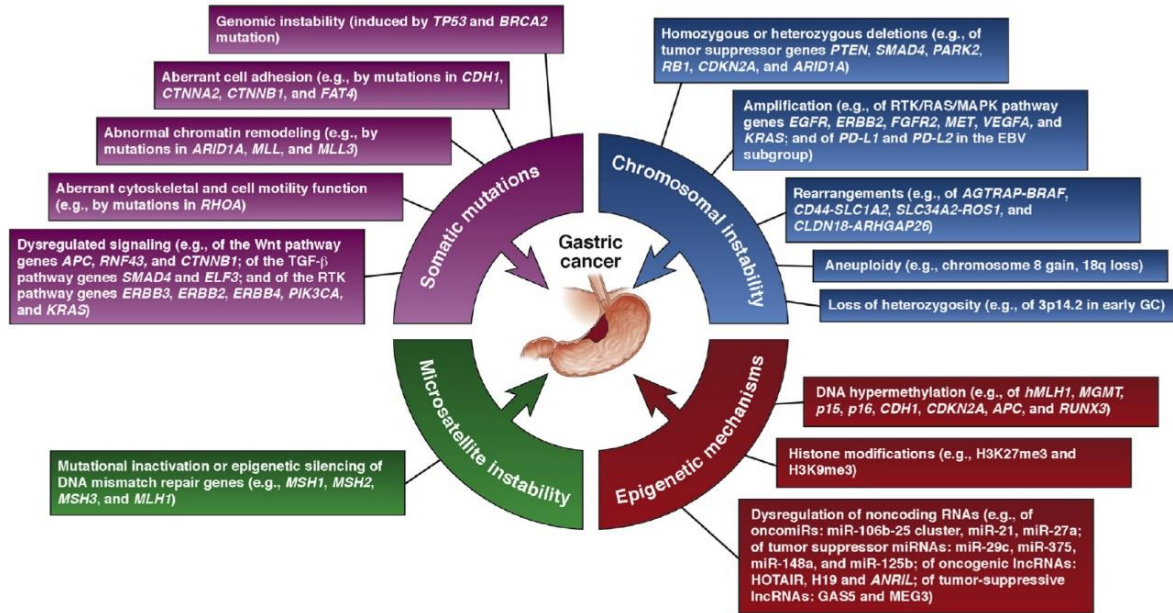


Figura 4. Características genéticas y epigenéticas del cáncer gástrico. Xi Liu and Stephen J. Meltzer. *Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3: 348–358.

Mutaciones somáticas

El TP53 se considera, el “guardián” del genoma y tiene la función de mantener la integridad del genoma. A su vez, las mutaciones del TP53 permiten acumular alteraciones genéticas. El 50% del cáncer gástrico tiene mutación del TP53 y el 71% inestabilidades cromosómicas. El BRCA2 también está implicado en mantener la integridad del genoma, su mutación se identifica en el 8% de los cánceres gástricos y se asocia con una mejor supervivencia²⁸.

Las mutaciones de los genes de adhesión celular identificadas en el cáncer gástrico son: el CDH1, CTNNA2, CTNNB1 y FAT4²⁸.

- El CDH1 constituye un factor pronóstico negativo en el cáncer gástrico de tipo difuso, independientemente de la clasificación TNM y entre el 90-40% de los cánceres gástricos hereditarios difusos tiene mutación germinal de este gen²⁸.

- El CTNNA2, codifica componentes complejos de adhesión celular. Adicionalmente, este gen junto con el CTNNB1, regulan la señalización de la β -catenina durante el desarrollo embrionario²⁸.

Los genes de remodelación de la cromatina como ARID1A, MLL y MLL3, codifican proteínas complejas importantes en la carcinogénesis de este tumor. Se observó una relación inversa en la presencia de mutación de ARID1A y TP53²⁸.

Las mutaciones del cáncer gástrico que afectan la motilidad y el citoesqueleto son otro subgrupo de mutaciones somáticas, que involucran la mutación del RHOA²⁹. El RHOA pertenece a la familia de Rho GTP, mediadores de la apoptosis, adhesión celular focal y uniones celulares adherente; es específico del cáncer gástrico difuso, el subtipo molecular de estabilidad genómica perteneciente a la clasificación molecular del Atlas del Genoma del Cáncer y tiene predilección por el antro²⁸.

Finalmente, la última de las mutaciones somáticas incluye las vías de señalización Wnt (beta catenina), el factor de crecimiento transformante (TGF siglas en inglés) β y la vía del RTK. En cada uno de estas se involucran múltiples genes identificados por secuenciación de nueva generación. Una de las más importantes es la vía del Wnt, en la cual hay una mayor sobrevida respecto de la mutación de CDH1; este hallazgo se presenta, únicamente en paciente asiáticos²⁸.

Inestabilidad cromosómica

La inestabilidad cromosómica es un proceso dinámico, constituye el mayor evento de progresión tumoral. Involucra diferentes mecanismos como las ganancias o pérdidas enteras o fracciones de cromosomas, alteraciones de las copias del ADN, amplificaciones, deleciones, pérdidas de la heterocidad o rearreglos. Gran cantidad de tumores con inestabilidad cromosómica tienen mutaciones de TP53, esto es de gran utilidad ya que se benefician más con el uso de cisplatino neoadyuvante. Algunos ejemplos de inestabilidad cromosómica en el cáncer gástrico son²⁸:

- La ganancia en el cromosoma 8 ocurre en la inestabilidad microsatelital y la pérdida del 18q prevaleció en los subtipos moleculares de virus de Epstein Barr positivo perteneciente a la clasificación molecular del Atlas del Genoma del Cáncer²⁸.
- Las ganancias en los números de copias en 8q, 17q y 20q ocurren en el cáncer gástrico de tipo intestinal y 12q y 13q en los tipos difusos²⁸.
- Las amplificaciones focales de EGFR, ERBB2, FGFR2, MET, VEGFA y KRAS están involucradas en la señalización en RTK/RAS/MAPK, que se asocian a un aumento en la proliferación, diferenciación, apoptosis, adhesión y migración de las células tumorales²⁸.
- La amplificación recurrente del 9p24.1 que contiene CD274 y PDCD1LG2 encargados de la proteína PD-L1 y PD-L2, se observa aumentado en el subtipo molecular virus de Epstein Barr positivo perteneciente a la clasificación molecular del Atlas del Genoma del Cáncer ²⁸.

Inestabilidad microsatelital

La inestabilidad microsatelital se define como una alteración en la longitud de repeticiones cortas de la secuencia del ADN (ácido desoxiribonucleico), resultado de inactivación mutacional o silenciamiento epigenético de los genes de reparación de desarreglos del ADN (MSH1, MSH2, MSH3 y MLH1). Estas mutaciones incluyen cambios en el marco de codificación que conducen a la inactivación de genes supresores de tumores u otras secuencias reguladoras. El cáncer gástrico puede clasificarse como MSS (estable) o MSI (inestable). Las inestabilidades pueden ser de alta frecuencia (MSI-H) o de baja frecuencia. El MSI-H en el cáncer gástrico se ha caracterizado por presentarse en pacientes añosos, mujeres, localización distal y tener una mejor sobrevida. Los tumores con deficiencia en los genes de reparación pueden estimular el sistema inmune, siendo así más susceptibles a las terapias con bloqueadores inmunes^{28,30}.

Mecanismos epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos tienen un rol importante en la patogénesis del cáncer gástrico, incluyen la metilación del ADN (hipermetilación e hipometilación global), modificaciones de histonas, remodelación de la cromatina y desregulación de ARNs no codificante (miARN o lncARN)^{28, 31}.

El silenciamiento de genes, mediado por hipermetilación de regiones de genes promotores, se asocian exclusivamente a las islas de CpG y están siendo ampliamente estudiadas en el cáncer gástrico. La importancia del silenciamiento de estos genes se debe a su función en la transformación maligna, que afectan la expresión de varias proteínas y de ARN no codificante. Algunos genes supresores de tumor (hMLH1, MGMT, p15, p16, CDH1, CDKN2A, APC, RUNX3, DAPK y BNIP3), los cuales se encargan de la reparación de ADN, control del ciclo celular, adhesión celular/invasión, proliferación celular y apoptosis, son inactivados por promotores de metilación²⁸.

Los perfiles de metilación difieren entre los carcinomas gástricos difusos e intestinales; la hipermetilación del CDH1 y p14 ocurren más frecuentemente en el carcinoma gástrico difuso y la hipermetilación del p16 es más en el carcinoma intestinal. La hipermetilación también puede determinar el pronóstico en el cáncer gástrico. Por lo tanto, es importante mencionar que muchos agentes infecciosos como el *H. pylori* y virus de Epstein-Barr, inducen metilación del ADN²⁸.

Las histonas pueden ser modificadas por metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación, que afectan la expresión de genes de muchos tipos de cáncer^{28,30}. El supresor tumoral RUNX3 es hipoxicamente silenciado por la modificación de las histonas durante la progresión del carcinoma gástrico. En un estudio los niveles altos de H3K9me3 trimetilación, se asociaron a un peor desenlace en paciente con cáncer gástrico²⁸.

Existen numerosas evidencias que sugieren que los defectos del ARN (ácido ribonucleico) no codificante tienen un rol crucial en el inicio del tumor, la progresión, invasión y metástasis; este hallazgo es particularmente más evidente en los ARN

no codificantes como los miARN y lncARN²⁸. Múltiples grupos de estudios han producido listas crecientes de >200 miARNs, con unas funciones potenciales en el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento del cáncer gástrico³¹. La sobreexpresión oncogénica de miARN dirige genes supresores tumorales, que puede promover la progresión tumoral, la resistencia a señales de apoptosis, la invasión celular y la metástasis tumoral^{28,30}.

Clasificación molecular

El desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) más eficientes y económicas, generan y incrementan el número de estudios moleculares²⁹. Estos estudios han permitido desarrollar clasificaciones con base en las características moleculares del cáncer, el principal objetivo de estas clasificaciones es ofrecer una terapia personalizada al cáncer gástrico.

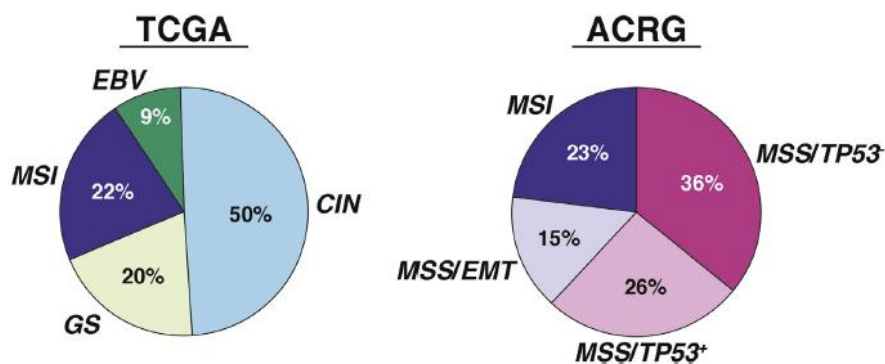


Figura 5. Clasificación molecular del cáncer gástrico. TCGA subtipos moleculares positivos EBV, MSI, GS y CIN. ACRG subtipos moleculares MSI y MSS con MSS/EMT, TP53 activo (MSS/TP53+) o TP53 inactivo (MSS/TP53-). Representación en porcentajes de las características moleculares del cáncer gástrico de cada subtipo. *Bryson W. Katona and Anil K. Rustgi. Gastric Cancer Genomics: Advances and Future Directions. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017;3: 211–217.*

Existen dos estudios de reciente publicación, los cuales buscan caracterizar grandes grupos de cáncer gástrico según sus características moleculares. El Atlas

del Genoma del Cáncer (TCGA siglas inglés) y el Grupo de Investigación en Cáncer de Asia (ACRG siglas en inglés). El TCGA evaluó 295 adenocarcinomas gástricos primarios de múltiples centros, mientras que el estudio del ACRG examinó 300 adenocarcinomas gástricos primarios de un solo centro en Seúl, Corea del Sur. Ambos estudios permitieron desarrollar una base molecular de subtipos de cáncer gástrico^{28, 29}. En la figura 5, se pueden observar las dos clasificaciones y sus cuatro subtipos con su porcentaje correspondiente.

El TCGA propone un sistema de clasificación, el cual se divide en cuatro subtipos: Virus de Epstein-Barr (EBV siglas en inglés) positivo, inestabilidad microsatelital (MSI siglas en inglés), estabilidad genómica (GS siglas en inglés) e inestabilidad cromosómica (CIN siglas en inglés)^{28,29}.

- **Virus de Epstein-Barr positivo**, representa el 9% de los casos, se caracterizan por altos niveles de hipermetilación del ADN. Todos los tumores de esta clase muestran un promotor de hipermetilación CDKN2A (ciclina dependiente de quinasa inhibidor 2A) y carecen de hipermetilación del gen MLH1. También presentan, otras mutaciones como PIK3CA en un 80%, ARID1A en un 50% e infrecuentemente de TP53. Otra característica importante de este grupo, como propuesta terapéutica es la sobreexpresión del ligando de muerte programada (PD-L siglas en inglés) 1/2, que se asocia con un aumento de señales inmunes²⁹.
- **Inestabilidad microsatelital**, corresponde al 22% del total de casos, se caracteriza por un fenotipo metilador de islas CpG, que incluye una hipermetilación del gen promotor de MLH1. El análisis mutacional identifica 37 genes, incluidos el TP53, KRAS, PIK3A y ARID1A²⁹.
- **Estabilidad genómica**, representa el 20% de la muestra, este grupo está constituido en su mayoría por adenocarcinomas con histología difusa y también muestran el mayor porcentaje de mutaciones de CDH1, que es consistente con el tipo histológico difuso. Además, presentan un aumento de la mutación de RHOA, fusión CLDN18-ARHGAP e incremento en la vía de adhesión celular²⁹.

- **Inestabilidad cromosómica**, corresponde al 50% de los casos, en este grupo se observa una marcada aneuploidía y amplificación del receptor de tirosina quinasa (RTKs siglas en inglés). Este subtipo tiene un alto porcentaje de mutación de TP53²⁹.

En estos subgrupos moleculares existen diferentes características clínicas como localización, el subtipo de inestabilidad cromosómica, el cual es más frecuente en la unión gastroesofágica y el cardias, mientras que el subtipo EBV positivo es más frecuente en fondo y cuerpo. La edad media de presentación del subtipo de estabilidad genómica es de 59 años y la del subtipo MSI de 72 años. También hay diferencia de incidencia por género de los casos de MSI 56% eran mujeres y de los EBV positivo un 81% eran hombres. A pesar de estas diferencias clínicas y moleculares ninguno de los 4 subtipos mostró diferencias significativas de la sobrevivencia^{28,29}.

El estudio ACRG también utilizó 4 subgrupos para la clasificación molecular del cáncer gástrico: Inestabilidad microsatelital, estabilidad microsatelital (MSS siglas en inglés) / transición epitelio a mesénquima (EMT siglas en inglés), estabilidad microsatelital/TP53⁺ activado y estabilidad microsatelital /TP53⁻ inactivado²⁹.

- **Inestabilidad microsatelital**, corresponde al 23% de los casos, presentan un 44% de mutaciones de ARID1A y 42% con mutación de la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K) fosfato y el PTEN por la vía del mTOR (mammalian target of ramamycin) Otras mutaciones que presentan son las del KRAS en un 23% y la de ALK en un 16%²⁹. En este subgrupo se encontró que es de predominio antral, y que se diagnostica más frecuentemente en estadios I o II; los cuales son principalmente de tipo histológico intestinal/tubular y dado que se diagnostican en estadios tempranos los pacientes mostraron una mejor sobrevida²⁹.
- **Estabilidad microsatelital**, se dividió basado en la expresión o no de EMT. Los MSS/EMT representaron el 15% de los casos y presentan un bajo número de eventos mutacionales por tumor. Clínicamente en este subgrupo

se puede observar que ocurre en pacientes jóvenes y la mayoría presentan un tipo histológico difuso. Además, mostraron peor sobrevida y un mayor riesgo de recurrencia, especialmente en los que presentaron diseminación peritoneal²⁹. Los demás casos de estabilidad microsatelital se separaron con base en la activación del TP53, con actividad (MSS/TP53⁺) y sin actividad (MSS/TP53⁻). El grupo MSS/TP53⁺ comprende el 26% y este grupo presenta un alto porcentaje de casos positivos para virus de Epstein-Barr. A su vez el grupo MSS/TP53⁻ representa el 36%²⁹.

A diferencia del TCGA los subtipos del ACRG sí mostraron diferencia en la sobrevida, esto fue validado en 3 cohortes independientes. Además, se presentó infección por *H. pylori* en el 43% de los tumores del estudio ACRG, pero no una asociación definida hacia algún subtipo molecular de cáncer gástrico²⁹.

Antes de la era de la NGS, las mutaciones del TP53 y el CDH1 eran consideradas las vías clásicas de mutación en el cáncer gástrico.

-El TP53 codifica la proteína nuclear p53, que es esencial para la supresión tumoral y responsable de la integridad del genoma. En el estudio TCGA la mutación del TP53 estuvo presente en el 50% de las muestras de cáncer gástrico no hipermutado y en el 71% de las muestras del subtipo de inestabilidad cromosómica. En el estudio ACRG, el TP53 se encontró apenas en el 33% de los casos²⁹.

-La segunda vía clásica es la del gen CDH1, que codifica las moléculas de adhesión celular como la E-cadherina. Esta mutación se asocia, típicamente al tipo histológico difuso y la mutación germinal en el CDH1, además se relaciona con un síndrome autosómico dominante de cáncer gástrico difuso hereditario. En el grupo de TCGA, la mutación del CDH1 se encontró en el 11% de todos los carcinomas gástricos, con un 37% de todos los que eran genómicamente estables. En el análisis de ACRG, la mutación de CDH1 era del 2.8% de los MSS/EMT²⁹.

Métodos Diagnósticos

Marcadores Serológicos

Los marcadores serológicos más novedosos son el pepsinógeno, la gastrina 17 y la IgG para *H. pylori*¹⁶. En Europa, la combinación de estos tres nuevos marcadores está disponible como *GastroPanel*⁵.

El pepsinógeno I/II, es usado para la detección de la gastritis atrófica³. En las guías europeas del 2012, el uso del pepsinógeno tiene un nivel de evidencia 2++ (revisión de casos-contróles o estudios de cohorte con una alta calidad), con una recomendable utilización para los casos de las gastritis atróficas extensas²⁴. Este marcador serológico, se relaciona con los cambios de gastritis atrófica, puede ser de tipo I, secretado principalmente en la mucosa fúndica o de tipo II, secretado por las células principales, las glándulas pilóricas y la mucosa duodenal proximal¹⁶. La inflamación de la mucosa desencadena un aumento del pepsinógeno I/II séricos. El desarrollo de la atrofia y la pérdida de las células especializadas los disminuyen, pero más marcadamente al tipo I. En un metaanálisis publicado en 2004 por Dinis-Ribeiro *et al*, se correlacionó los niveles de pepsinógeno para el diagnóstico de la displasia, con la combinación de un pepsinógeno tipo I menor de 50ng/mL y una razón de pepsinógeno I/II menor de 3.0. Estos resultados se asociaron a una sensibilidad del 65% con una especificidad del 74-85%, con un valor predictivo negativo mayor del 95%, por los que son los más ampliamente recomendados⁶. Al compararlo con el estudio de Oishi *et al*, se obtuvieron datos similares con una diferencia en el valor del pepsinógeno tipo I <70ng/mL el cual ha sido el más utilizado ya que tiene una sensibilidad del 84.6% y una especificidad del 73.5%; en ambos estudios se concluyó, que la razón pepsinógeno I/II corresponde a <3^{4,6,14, 24}.

La gastrina 17, es un marcador que caracteriza la atrofia en el antro y es secretada exclusivamente por las células G. Los niveles en plasma pueden estar influenciados por múltiples factores, incluyendo medicamentos reguladores de la acidez, alimentos e inflamación. La evaluación de este marcador con las pruebas rápidas o

después de la comida tienen una sensibilidad inaceptable (15.8% y 36.8% respectivamente). Por lo tanto, lo más aceptable es el uso de *GastroPanel*, sin embargo, el pepsinógeno tiene un mejor rendimiento que la gastrina 17^{5,16}.

IgG para *H. pylori*, se realiza en grupos seleccionados de alto riesgo, como individuos con niveles séricos de pepsinógeno bajos. En varios estudios se concluyó que los pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico eran los que presentaban niveles bajos de pepsinógeno y *H. pylori* positivo en comparación con lo que tenían un pepsinógeno bajo con una serología para *H. pylori* negativa¹⁴.

Métodos de imágenes no invasivos

Los métodos de imagen desempeñan un rol más importante en el estadiaje y el pronóstico que al establecer el diagnóstico. Los métodos, usualmente utilizados son el ultrasonido abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC), el ultrasonido endoscópico, la resonancia magnética y; actualmente, la tomografía por emisión de positrones (PET).

En un consenso internacional, reciente, se determina la necesidad de un adecuado estadiaje TNM (T: tamaño tumor, N: invasión linfática y M: metástasis); esto se ha logrado realizar con la TC multidetectora, que ha demostrado ser similar o superior en exactitud en el estadio T respecto del ultrasonido endoscópico y tiene una clara ventaja en el N y el M. La TC multidetectora es una máquina con 16 o más canales con una adquisición de secciones submilimétrica, que permite una reconstrucción multiplanar con la opción de un postprocesamiento tal como una endoscopia virtual³². En la evaluación por diferentes observadores, se evidenció que la TC multidetectora posee una exactitud para los tumores en estadios tempranos del 88-92% y para estadios avanzados con extensión extraserosa del 82-86%. A su vez, se observó una diferencia en la exactitud entre el estadio T2 y T3, con una menor diferencia entre ambos; las dificultades reportadas y la disminución de la exactitud en los casos más avanzados está relacionada con la opacidad perigástrica por la grasa y procesos inflamatorios. Respecto del N, la sensibilidad para un N0 es del 90% con una especificidad del 74%, sin embargo, la exactitud de los resultados inter

observador para cuando existe invasión de ganglios linfáticos es entre un 45.5% y un 60.6%. La exactitud para definir las metástasis es alta de un 89.6%, pero la gran limitación son los implantes peritoneales, que pueden no ser detectados; en estos casos se recomienda estudios complementarios con RM y PET³².

La PET puede ser integrada a la TC en un único sistema y ha sido recientemente empleada en la evaluación preoperatoria y de seguimiento en los pacientes con cáncer gástrico, lo cual colabora a aumentar la certeza diagnóstica y pronóstica. Está recomendada su utilización para las metástasis ocultas y la detección de invasión ganglionar linfática. Sin embargo, la sensibilidad en el carcinoma gástrico es baja respecto de otras neoplasias y su valor diagnóstico es controversial para determinar la profundidad de la lesión, pero puede ser de utilidad para generar un valor pronóstico. Algunos factores que influyen en el uso del PET son³³:

- El tamaño del tumor: la detección de lesiones pequeñas es limitada, la sensibilidad es del 76.6% para lesiones mayores de 30mm, pero del 16.8% cuando son menores de 30mm³³.
- El tipo histológico: los resultados son muy variables de un estudio a otro, con amplias diferencias en la sensibilidad, por lo que no se recomienda su uso para este objetivo³³.
- Localización del tumor: la detección del carcinoma gastroesofágico es más sensible, que la detección en otras partes del estómago, posiblemente por la alta incidencia de adenocarcinoma intestinal; otros autores atribuyen esto simplemente a que es más fácil de detectar³³.

Evaluación Endoscópica

El cáncer gástrico ha disminuido en los países desarrollados y su estándar por excelencia para el diagnóstico es la endoscopia, la cual se considera un método diagnóstico invasivo³. Una adecuada correlación endoscópica requiere de la toma de 5 biopsias gástricas (2 del cuerpo, 2 del antro y una de la cisura angularis)¹². Por lo tanto, importante durante la realización de la endoscopia, un endoscopista con

mucha pericia, quien pueda identificar las lesiones, una adecuada preparación endoscópica, realizar el procedimiento utilizando los estándares internacionales, así como el mapeo de todo el estómago documentando el tracto gastrointestinal alto y bajo con 8 fotos y el uso de diferentes técnicas como magnificación, cromoendoscopia, cromoendoscopia virtual de alta resolución, la mejora de la imagen con espectros flexibles con o sin magnificación y la endomicroscopia con láser confocal⁵. En las guías europeas del 2012 se observó un nivel de evidencia 2++ (revisión de casos-controles o estudios de cohorte con una alta calidad) para la cromoendoscopia²⁴.

Una vez establecidos los métodos endoscópicos estándar, se han elaborado guías, como el Manejo de las condiciones precancerosas y lesiones gástricas (MAPS, singlas en inglés)²⁴, en la cual, se estratifica el riesgo del paciente para desarrollar un carcinoma invasor y a partir de esto dar un seguimiento endoscópico de los pacientes basados en los resultados de la histología⁵:

- Riesgo asociado a la displasia de alto grado: estos pacientes tienen un riesgo alto de desarrollar cáncer gástrico invasor. Por tal motivo, es necesaria una reexaminación endoscópica inmediata cuando el diagnóstico de la displasia de alto grado fue histológico y no se observó endoscópicamente. El control subsecuente será a los 6 meses y al año⁵.
- Riesgo asociado a la displasia de bajo grado: tienen un riesgo bajo de progresión a carcinoma gástrico invasor. Si el diagnóstico fue histológico sin detección de la lesión endoscópica, el seguimiento será al año. Pero si endoscópicamente la lesión fue encontrada, se puede considerar la resección⁵.
- Riesgo asociado a atrofia y metaplasia intestinal: se ha demostrado en numerosos ensayos que la velocidad de progresión de la atrofia de la mucosa gástrica y la metaplasia intestinal es del 0-1.8% y 0-10% respectivamente. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cada 3 años⁵.

Otras recomendaciones, son un control endoscópico anual en pacientes con metaplasia intestinal que tengan al menos uno de los siguientes criterios: (a) una extensión de más del 20%, (b) presencia de metaplasia intestinal incompleta, (c) antecedentes heredofamiliares de primer grado de cáncer gástrico y (d) fumadores (más de 20 cigarrillos diarios)²¹.

Marcadores de inmunohistoquímica

Los principales marcadores de inmunohistoquímica utilizados en el estudio del cáncer gástrico temprano, son la pérdida de expresión para CD10, MUC2 y MUC5AC y la expresión intensa para la diamina de hierro alto/AB (pH 2,5 y 0.5). Además, se ha descrito una distribución del Ki-67 es más extensa e irregular que en la metaplasia intestinal completa³⁴.

El CDX1 y el CDX2 son factores de transcripción específicos intestinales. La interacción entre el CDX1 y CDX2 es inversa, con lo cual la sobreexpresión de CDX1 reduce la expresión de CDX2²⁰. Funcionalmente, el CDX1 y CDX2 se co-expresan en las criptas/vellosidades intestinales y pueden estar presente en los diferentes tipos de metaplasia intestinal gástrica. Algunas señales inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) pueden promover la expresión de CDX1, pero disminuir la expresión de CDX2 mediante la vía del PTEN²⁰. En el estudio de Rau *et al*, se evaluó la respuesta del CDX1 a promotores dependiente de metilación, sin valorar el CDX2, ya que este no se expresa al haber sobreexpresión de CDX1; A su vez, se encontró que la pérdida de expresión de CDX1 está causada por la desdiferenciación del cáncer gastrointestinal asociado con un alto grado tumoral. En la mucosa gástrica normal el CDX1 no se expresa debido a los altos niveles de promotores de metilación de CDX1 y a la ausencia de inflamación, pero se observó que cuando hay disminución del promotor de metilación CDX1 durante la infección por *H. pylori*, metaplasia intestinal y neoplasia intraepitelial de bajo grado gástrica; esta hipometilación causada por esos factores permiten la expresión de la proteína de CDX1²⁰. En resumen, la expresión inmunohistoquímica de CDX1 se observa en

procesos inflamatorios, metaplasia intestinal y displasia, mas no se observa expresión de este en los carcinomas gástricos y no resulta de utilidad para hacer una distinción entre lesiones inflamatorias que pueden simular cambios displásicos.

Otros marcadores utilizados son el SOX2 y CDX2, su uso es más en el ámbito pronóstico que diagnóstico. El SOX2 es un factor de transcripción de membrana de la familia SOX y es utilizado como marcador de diferenciación celular, desarrollo y embriogénesis, contribuye en la morfogénesis del epitelio intestinal, esofágico, pulmonar y traqueal.

En un estudio de 201 casos de cáncer gástrico se observó una asociación significativa con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos. Además, en el análisis de sobrevida se evidenció, una asociación entre la expresión de SOX2 con un peor pronóstico en la estratificación a 5 años y que los pacientes SOX2 negativo tenían una sobrevida del 45% respecto de los SOX2 positivos que era del 26%³⁵.

En cuanto al CDX2, es utilizado para determinar la diferenciación intestinal en sitios distintos al intestino. Se ha observado su expresión en la metaplasia intestinal gástrica y en la displasia en la cual, ha tenido un rol en la progresión³⁵.

El HER2 es un marcador de membrana, muestra sobreexpresión en el 7-34% de los adenocarcinomas gástricos³⁶. El uso del trastuzumab en el cáncer gástrico produce citotoxicidad dependiente de la inducción de anticuerpos e inhibición del HER2. Actualmente el Colegio Americano de Patólogos en conjunto con la Sociedad Americana de Patólogos Clínicos y la Sociedad Americana de Oncología Clínica han realizado guías acerca del uso del HER2 para la toma de decisiones clínicas. De esta manera, se establece que la sobreexpresión del HER2 no es igual que en el cáncer de mama y que en el adenocarcinoma gastroesofágico la expresión es más heterogénea y menos completa³⁷. De conformidad, con lo anterior, se proponen 4 niveles para la puntuación del HER2, que también ha sido utilizada en el ensayo ToGA, con un punto del corte del 10% de expresión para resecciones y grupos pequeños de células de al menos 5 células en las biopsias pequeñas³⁸.

En la figura 6, se puede observar cómo realizar la interpretación del marcador de inmunohistoquímica HER2 en el cáncer gástrico. Para los casos que son 0, 1+ y 3+ no se recomiendan estudios adicionales y para los que son 2+ se recomienda la realización de hibridación *in situ* (ISH siglas en inglés)^{25,37,39}. Aunque, las guías recomiendan la realización del HER2 a todos los pacientes con enfermedad avanzada, no es necesario la realización de este en pacientes que no son candidatos a terapias sistémicas. Respecto del trastuzumab es la única terapia aprobada dirigida contra el HER2 y se considera que tiene modesto aumento en la sobrevida en pacientes con HER2 positivo³⁷.

Table 4. Scoring Guidelines for Interpretation of HER2 IHC in Gastric Carcinoma^a

Surgical Specimen–Staining Pattern	Biopsy Specimen–Staining Pattern	Score	HER2 Expression Assessment
No reactivity or membranous reactivity in <10% of tumor cells	No reactivity or no membranous reactivity in any tumor cell	0	Negative
Faint/barely perceptible membranous reactivity in ≥10% of tumor cells; cells are reactive only in part of their membrane	Tumor cell cluster ^b with a faint/barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained	1+	Negative
Weak to moderate, complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumor cells	Tumor cell cluster ^b with a weak to moderate, complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained	2+	Equivocal
Strong, complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumor cells	Tumor cell cluster ^b with a strong, complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained	3+	Positive

Abbreviation: IHC, immunohistochemistry.

^a Reprinted with permission from Hofmann et al.¹³

^b Tumor cell cluster (≥5 neoplastic cells).

Figura 6. Guía para la puntuación e interpretación del HER2 por inmunohistoquímica en el carcinoma gástrico. Bartley A, Washington M K, Ventura C. *HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology.* *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140: 1345–1363.

La inestabilidad microsatelital se puede detectar mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y con el uso de inmunohistoquímica. Para la evaluación de la PCR se determinan 5 marcadores; la inestabilidad microsatelital se considera alta (MSI-H) cuando hay expresión de 2 de 5 marcadores, baja cuando solo se expresa un marcador y negativa (MSS estabilidad microsatelital) cuando no hay expresión de ningún marcador. En la inmunohistoquímica se utilizan 4

marcadores MLH1, MSH2, PMS2 y MSH6 y se consideran positivos cuando se pierde la expresión nuclear en las células tumorales⁴⁰.

En un estudio de *Bae y colegas*, se realizó PCR para MSI al 40% de 2.959 casos de cáncer gástrico e inmunohistoquímica a 203 casos MSI-H y 216 casos MSS; que debido a costo-efectividad solo se hicieron los marcadores de inmunohistoquímica (MLH1 y MSH2) y se observó, una sensibilidad 91.1%, con una especificidad del 98.5% respecto de la PCR. Además, se consideró que la baja sensibilidad está dada por no utilizar los 4 marcadores de inmunohistoquímica. En la tipificación de estos pacientes se encontraron características similares a las ya descritas anteriormente como lo son edad avanzada, localización distal del tumor, carcinoma de tipo intestinal, grado II de Borrmann, una baja proporción de metástasis a ganglios linfáticos y un bajo estadio TNM⁴¹.

El PD-L1 es un receptor de membrana que se expresa en las células tumorales para unirse al PD1 de los linfocitos T. Existen diferentes clonas de anticuerpos de PD-L1 utilizadas, la expresión de estas en el cáncer gástrico es de más del 65% y son indetectables en la mucosa gástrica normal. La frecuencia de expresión PD-1 en el infiltrado tumoral de linfocitos y en las células tumorales es del 53.8% y 30.1% respectivamente. Por su parte, en el desarrollo de diferentes medicamentos, se emplean diferentes clonas de anticuerpos con distintos valores de expresión de corte de PD-L1; los 6 anticuerpos más comunes (SP142, E1L3N, 9A11, SP263, 22c3 y 28-8) para una alta detección de PD-L1⁴².

Dai et al, proponen para la evaluación de la IHQ de PD-L1, que la expresión de membrana sea en más del 5% de las células tumorales con $\geq 1+$ de intensidad para que se considere un PD-L1 positivo⁴³.

En un estudio de *Fang et al*, proponen la evaluación de la intensidad en 0 ausente, 1 débil, 2 moderado y 3 fuerte. En este mismo estudio se determinó que la expresión del PD-L1 se relacionaba con el aumento en la presencia de linfocitos intratumorales (TILs, siglas en inglés) en un 65.8%⁴⁴. Estos hallazgos sugieren que la expresión

de PD-L1 en las células tumorales y el aumento de los linfocitos intratumorales puede ser un factor predictivo en el uso de inmunoterapia^{42,44}.

Secuenciación masiva de nueva generación

Además de ser utilizado para realizar la clasificación molecular del cáncer gástrico, puede utilizarse para determinar el origen de un carcinoma de origen desconocido. El cáncer de origen primario desconocido (COD) representa el 3-5% de todos los tumores epiteliales malignos. El COD se puede identificar con base a la expresión génica específica del tejido conservado y con el perfil de expresión génica se puede determinar el origen con una tasa de precisión entre 33% y 93%.

Antonio *et al*, aplicaron un ensayo de 92 genes a muestras tumorales de pacientes con COD. En 15 de 20 casos (75%) se predijo correctamente los sitios primarios. Este ensayo ha sido aplicado con éxito a muchos otros cánceres, como mama, colorrectal y melanoma⁴⁵.

Estos métodos genéticos basados en firmas, también se pueden usar para identificar tratamientos específicos para pacientes con cáncer gástrico, es decir, terapias dirigidas. De esta manera, se han logrado inmensos progresos en los diagnósticos molecular basado en perfiles de expresión genética, muchos hospitales han construido instalaciones para el diagnóstico molecular; estas tecnologías son todavía costosas y novedosas, por ello estas herramientas de diagnóstico molecular confiables y rentables con base en firmas de expresión génica tienen un amplio potencial de desarrollo⁴⁵.

Factores pronósticos de la enfermedad

Además de los factores pronósticos habituales como la edad del paciente, la profundidad de invasión, las metástasis a ganglios linfáticos, que tienen una relevancia significativa en el cáncer gástrico avanzado con una resección curativa⁴⁶, se mencionarán otros marcadores de valor pronóstico.

Evaluación de los linfocitos intratumorales

El valor pronóstico de los linfocitos intratumorales (TILs) es controversial⁴³. El infiltrado linfocítico intratumoral es muy heterogéneo y contiene células T, B y asesinos naturales (NK, siglas en inglés)^{47,48}.

Dai et al, han propuesto una medición semicuantitativa para los TILs de 0 a 3: 0 es ninguna, 1 es rara, 2 moderada y focal infiltración y 3 es prominente y difusa infiltración⁴⁰. Por lo tanto, se concluye que la presencia de una alta densidad de TILs se ha asocia a un pronóstico favorable y a un estadio temprano de TNM, aunque la correlación con la sobrevida no ha sido significativa⁴⁰.

En un metaanálisis de 31 estudios observacionales con 4.185 casos en los cuales se les realizaron marcadores de inmunohistoquímica para tipificar la población de linfocitos y la correlación con el pronóstico de la enfermedad, se observó que la densidad de los linfocitos TCD3⁺ disminuía con la progresión de la enfermedad⁴⁷. Además, el aumento de CD8⁺, CD3⁺, CD57⁺ y la disminución de FOXP3⁺ se asocian a un pronóstico favorable, por lo que se propone que pueden servir tanto como el CD8⁺ para dirigir la inmunoterapia⁴⁷. El aumento en la expresión del CD8 respecto de otros marcadores, lo hace considerarse el marcador de elección al evaluar los TILs, ya que se ha reportado asociación con un aumento en la sobrevida y a la expresión de PD-L1⁴⁸. Los subtipos moleculares de cáncer gástrico con mayor porcentaje de linfocitos intratumorales son el subtipo EBV positivo, inestabilidad microsatelital, tumores genómicamente estables y tumores con inestabilidad cromosómica⁴⁸.

Marcadores serológicos

Marcadores como el antígeno carcinoembrionario (ACE), CA 19-9 (antígeno de cáncer 19-9), CA 72-4, CA 125 y la alfa fetoproteína (AFP) resultan de utilidad pronóstica y de recurrencia⁶. El ACE es usado para monitorizar la respuesta a tratamiento y detección de recurrencia, el CA-19-9 para determinar la efectividad del tratamiento y detectar recurrencias, la AFP es de ayuda para valorar la respuesta

a tratamiento³. Un dato importante al momento de utilizar estos marcadores serológicos es que no son específicos para el cáncer gástrico y algunos procesos inflamatorios y otros tipos de cáncer pueden elevarlos.

Biopsia líquida

Este método se basa en la detección de ácidos nucleicos libres y células tumorales circulantes (CTC) en la sangre periférica⁴⁹. En la figura 7 se puede observar una breve descripción del método. En 1869, Ashworth reportó la presencia de CTC por primera vez en pacientes con metástasis de cáncer. La mayoría de las CTC derivan de tumores epiteliales. Por lo tanto, se considera que el origen de los ácidos nucleicos circulantes tiene un mecanismo “pasivo” y “activo” para llegar al torrente sanguíneo. El método pasivo, se origina en las células apoptóticas y necrosis que entran al torrente sanguíneo, mediante los macrófagos que fagocitan y liberan estos materiales digeridos al torrente sanguíneo^{49,50}. En relación con el mecanismo activo aún es un enigma cómo ocurre⁴⁹.

La determinación de la CTC se puede realizar por métodos físicos y métodos biológicos. En cuanto a los métodos físicos, dependen del tamaño de las CTC, densidad, carga eléctrica, capacidad para migrar y deformabilidad, además incluye la densidad del gradiente de centrifugación, filtración y la dielectroforesis⁴⁹. Los métodos biológicos están relacionados con la captura de anticuerpos inmunológicos. En general, este método depende de la asociación del anticuerpo con el antígeno, fue aprobado por la Federación de Alimentos y Drogas (FDA) para la detección de CTC en sangre periférica⁴⁹.

Además de las células tumorales circulantes, puede haber ácidos nucleicos circulantes (mencionados en las bibliografías como “ácidos nucleicos celulares libres”). Estos ácidos fueron descritos desde 1948 por Mandel y Metais, pero comprobaron sus hipótesis hasta 1994, demostrando la función biológica de los ácidos nucleicos libres tanto como de ADN y ARN⁴⁹. A su vez, han sido descritos los mismos mecanismos que para los CTC, de cómo es que llegan los ácidos nucleicos a la sangre periférica⁴⁹.

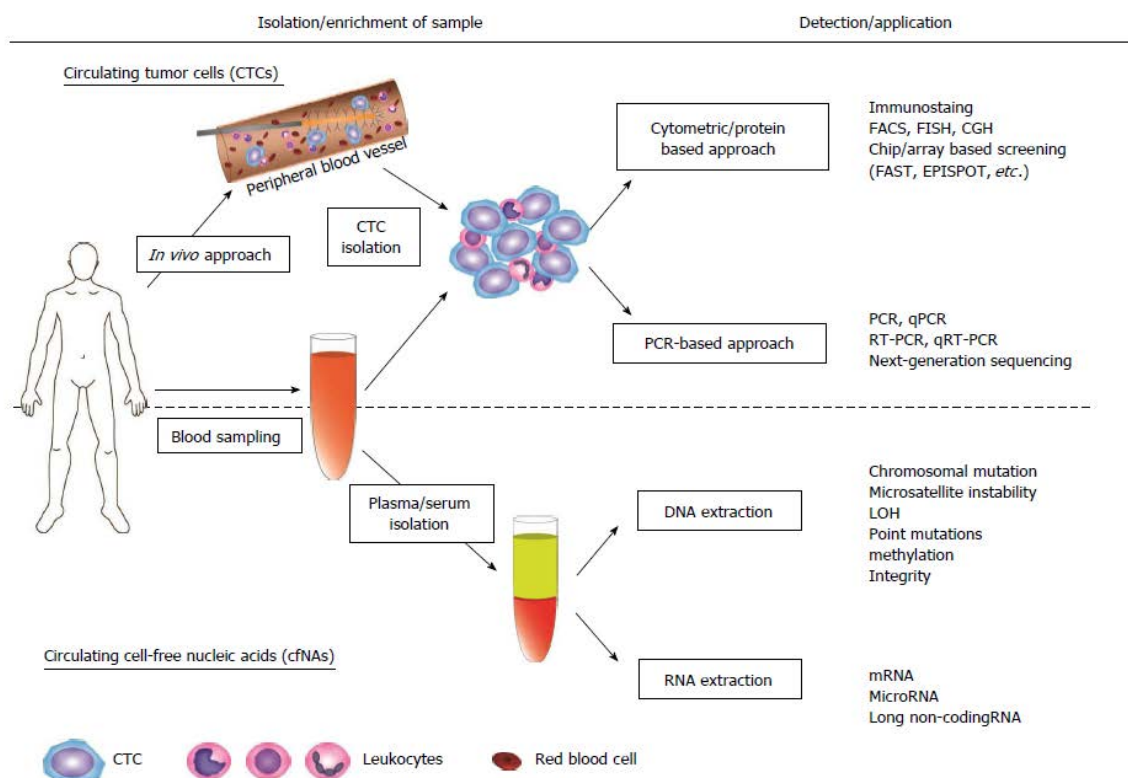


Figura 7. Diagrama de flujo de las aplicaciones actuales y potenciales de tecnologías en las células tumorales circulantes y ácidos nucleicos libres. Las células tumorales circulantes (CTC): las muestras de sangre de pacientes con cáncer se procesan a través de diversas técnicas de aislamiento / enriquecimiento y detección. Un nuevo enfoque *in vivo* permite el enriquecimiento de CTC directamente de una vena periférica de pacientes, utilizando un cable funcionalizado por la unión de anticuerpos de adhesión de células epiteliales. Las CTC son usualmente capturadas junto con leucocitos contaminantes. Varios métodos de detección se utilizan para detectar la población de células raras en el torrente sanguíneo. Los ácidos nucleicos de células libres (cfNAs): son aisladas generalmente en plasma / suero con técnicas de centrifugación y posteriormente se procesa para la extracción de ácidos nucleicos específicos. Específicas alteraciones cancerígenas son las más comúnmente analizadas en el ADN circulante. Los miARN circulantes han atraído una atención creciente debido a su estabilidad en el plasma / suero. Más recientemente, el ARN largo no codificante en plasma también se evaluó como un potente biomarcador en pacientes con cáncer gástrico. CGH: hibridación comparativa del genoma; FACS: Clasificador de células activadas por fluorescencia; FISH: hibridación fluorescente in situ; FAST: tecnología de escaneo de fibra óptica; EPISPOT: inmunospot epitelial; qRT-PCR: Reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real; LOH: pérdida de heterocigosidad. Masahiro Tsujiura, Daisuke Ichikawa, Hirotaka Konishi, et al. *Liquid biopsy of gastric cancer patients: Circulating tumor cells and cell-free nucleic acids.* *World J Gastroenterol* 2014 March 28; 20(12): 3265-3286.

Tanto las células libres circulantes como los ácidos nucleicos celulares libres, pueden ser detectados por secuenciación de nueva generación, pero el método estándar es la secuenciación de Sanger, también se puede utilizar la pirosecuenciación y la PCR cuantitativa⁵⁰. La sensibilidad y la especificidad de la biopsia líquida varía de acuerdo con el método de detección.

Las aplicaciones de estos estudios son la detección temprana del cáncer, el monitoreo dinámico del tumor, la identificación de determinantes genéticos para terapias dirigidas, evaluación temprana de respuesta al tratamiento. Además, el monitoreo de enfermedad mínima residual y la evaluación de la resistencia a tratamientos en tiempo real⁴⁹.

Algunos ejemplos de la aplicación en el cáncer gástrico son el marcaje de HER2⁴⁹, estudios con BRCA1 (gen 1 susceptible al cáncer de mama) con biopsia líquida han correlacionado el nivel de expresión con la sensibilidad al cisplatino y docetaxel⁵¹. Shen *et al*, han demostrado en trabajos previos con ARNm que el nivel de expresión de BRCA1 se correlaciona con una sensibilidad negativa para platino, pero positiva para docetaxel en pacientes con cáncer gástrico. Este tipo de análisis son de mucha utilidad para monitorear la respuesta a terapia en pacientes con enfermedad avanzada e imposible obtención de tejido⁵¹.

Nuevas terapias dirigidas

El reciente avance en el sistema de clasificación molecular se ha convertido en una guía para la selección de terapias dirigidas. La importancia de poder establecer terapias blanco en pacientes estadio III y IV, es que la supervivencia a 5 años en estos casos es del 9.2-19.8% y 4% respectivamente⁵².

La quimioterapia preoperatoria en el cáncer gástrico no ha mostrado beneficios, mientras que la adyuvante ha mostrado beneficios en la vida libre de enfermedad y recurrencia. En cáncer gástrico avanzado con o sin metástasis, tiene un alto nivel de evidencia el uso de quimioterapia adyuvante, la primera línea es el docetaxel,

cisplatino/oxaplatino y la segunda línea incluyen la terapia con HER2 e inhibidores de la tirosina quinasa^{51,53}.

La inmunoterapia depende de la interacción de las células tumorales con el medio inmune que las rodea. La proteína de muerte celular programada (PD-1) en los linfocitos T y su ligando (PD-L1) en las células tumorales, se unen mediante estas proteínas receptoras de membrana y una vez unidas el PD-L1 inhiben la proliferación del linfocito T e induce apoptosis de las células T específicas para el tumor, lo cual reduce la respuesta citotóxica inmune al tumor⁵². En estos hallazgos es que radica la importancia de las terapias antiPD-1/PD-L1, se ha observado que presentan una sustancial actividad con el subtipo molecular de CG EBV positivo que ha demostrado una alta expresión de IL-12 (interleuquina 12), PD-L1 y PD-L2. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4 que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos PD-L1/2. La FDA ha aprobado el pembrolizumab como monoterapia de tercera línea en el tratamiento del CG avanzado con expresión de PD-L1⁵³.

Conclusiones

El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial en la que cualquier agente lesivo que altere el microambiente gástrico puede generar cambios significativos. A través de los referentes bibliográficos en relación con el tema, se evidencia, que, la infección por *H. pylori* es uno de los principales factores de riesgos, otros de gran importancia son el fumado y la obesidad.

El vasto y provechoso abordaje del investigador Pelayo Correa del cáncer gástrico nos aportó un entendimiento de la carcinogénesis del cáncer gástrico, desde el papel del proceso inflamatorio que lleva a la atrofia y la metaplasia para posteriormente desarrollar la displasia y el carcinoma.

Pero más allá de esta secuencia se han definido otras múltiples vías implicadas como lo son las mutaciones somáticas, las inestabilidades cromosómicas, inestabilidades microsatelitales y mecanismos epigenéticos, en los cuales no solo se ha observado cómo se desarrolla el cáncer gástrico, sino también como se relaciona con las características histológicas de la clasificación de Lauren y la nueva clasificación molecular, los hallazgos clínicos de los pacientes y el comportamiento que tomará la enfermedad.

Respecto de la clasificación molecular, será todo un reto, no solo para la implementación de la parte metodológica, de cómo realizar los estudios para determinar los subtipos, sino que también lograr la unificación de estos subtipos con la histología del tumor.

En los métodos diagnósticos, se puede destacar la aplicación de los métodos de imágenes para determinar el estadio antes del procedimiento quirúrgico. En la endoscopía siempre es importante realizar el mapeo gástrico, la aplicación de la magnificación y la cromoendoscopía, se han convertido en aliados al momento de realizar una biopsia más certera.

En la evaluación histológica aún no hay un método diagnóstico estadísticamente significativo para diferenciar entre una lesión temprana y un proceso inflamatorio/reactivo extenso y en esos casos la experticia del patólogo es esencial. Por lo tanto, resulta importante incluir en la labor del patólogo una nueva gama de estudios de inmunohistoquímica que tienen utilidad en el pronóstico y diagnóstico. Otro tipo de estudio es la biopsia líquida, que se puede utilizar para el diagnóstico en la enfermedad avanzada, monitoreo de la enfermedad y valoración de la resistencia a agentes quimioterapéuticos.

En la evaluación de los factores pronósticos, se incluyeron otros factores además de los ya conocidos, que no solo cumplen esta función. Entre ellos están, la cuantificación del infiltrado linfocítico intratumoral, que se considera de buen pronóstico y es útil para la elección de la inmunoterapia.

Finalmente, los nuevos tratamientos como la inmunoterapia, lleva poco tiempo de emplearse en cáncer gástrico y actualmente está aprobada como terapia de tercera línea.

En conclusión, el cáncer gástrico sigue siendo una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, con un perfil histológico y molecular complejo y para el cual a pesar contar con un mayor conocimiento de sus bases moleculares y la implementación de nuevas terapias el factor pronóstico más importante sigue siendo el diagnóstico en etapas tempranas, para lo cual se deben reforzar los programas de detección temprana.

Bibliografía

1. Chiurillo M A. Role of gene polymorphisms in gastric cancer and its precursor lesions: Current knowledge and perspectives in Latin American countries. *World J Gastroenterol* 2014 April 28; 20(16): 4503-4515.
2. Ang T L and Fock K M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55(12): 621-628.
3. Hudler P. 2015 Advances in Gastric Cancer: Challenges of deciphering gastric cancer heterogeneity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10510-10527.
4. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir.* 2011; 26:111-117.
5. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, et al. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(38): 13842-13862.
6. Wu H, Lin W and Tsai K. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer: miRNAs as emerging novel cancer markers. *Expert Reviews in molecular medicine.* 2013; Vol. 16; e1.
7. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumor of Digestive System. IARC: Lyon 2010: page 48-54.
8. Odze and Goldblum. *Surgical Pathology of The Gi Tract, Liver, Biliary Tract, And Pancreas*, Chapter 2. 2015, Ed 3.
9. Setia N and Lauwers G Y. Gastric dysplasia: update and practical approach. *Diagnostic Histopathology.* Published by Elsevier 2015; 21:8.
10. Choi I J. Current evidence of effects of *Helicobacter pylori* eradication on prevention of gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2013; 28:525-537.
11. Sipponen P and Maarsoos H. Review Article: Chronic gastritis. *Journal of Gastroenterology.* 2015; 50: 657–667.
12. Park Y H. and Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.

13. Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T and Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015 November 7; 21(41): 11654-11672.
14. Yoon H and Kim N. Diagnosis and Management of High Risk Group for Gastric Cancer. *Gut and Liver* 2015; 9: 5-17.
15. Hooi J, Lai W Y, Khoon W, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420–429.
16. Cooke C, Torres J and Solnick J V. Biomarkers of Helicobacter pylori-associated gastric cancer. *Gut Microbes* 2013; 6: 532–540.
17. Peek Jr. R M., Fiske C and Wilson K T. Role of Innate Immunity in Helicobacter pylori-Induced Gastric Malignancy. *Physiol Rev.* 2010 July; 90(3): 831–858.
18. Sue S, Shibata W and Maeda S. Helicobacter pylori-Induced Signaling Pathways Contribute to Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinogenesis. *Bio Med Research International* 2015, Article ID 737621, 9 pages.
19. Chiurillo M A. Role of the Wnt/b-catenin pathway in gastric cancer: An indepth literature review. *World J Exp Med* 2015 May 20; 5(2): 84-102.
20. Rau T, Rogler A, Frischauf M, et al. Methylation Dependent Activation of CDX1 through NF-kB: A Link from Inflammation to Intestinal Metaplasia in the Human Stomach. *Am J Pathol* 2012, 181: 487–498.
21. Kling J. Stomach Dysplasia May Increase Gastric Cancer Risk. *American College of Gastroenterology*, 2013.
22. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver disease* 40 (2008) 650-658.
23. Rugge M, Fassan M, Pizzi, M et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 7; 17 (41): 4598-4601.
24. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study

- Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 January; 44(1): 74–94.
25. Hu B, Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):251-261.
 26. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* (2011) 14:101–112.
 27. Min Y W, Min B-H, Lee J H, et al. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol*.2014; 20(16): 4566-4573.
 28. Liu X and Meltzer S J. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3: 348–358.
 29. Katona B W and Rustgi A K. Gastric Cancer Genomics: Advances and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3: 211–217.
 30. Kang C, Song JJ, Lee J, et al. Epigenetics: An emerging player in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6433-6447.
 31. Tan P and Yeoh K-G. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015;149: 1153–1162,
 32. De Oliveira Barro R, Penachim T, Martins D, et al. Multidetector computed tomography in the preoperative staging of gastric adenocarcinoma. *Radiol Bras*. 2015;48(2):74–80.
 33. Wu C-X, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4574-4585.
 34. Rivera-Hueto F, Lag-Asturiano E, Utrilla-Alcolea J C, et al. Advanced Gastric Carcinoma With a Complete Intestinal Metaplasia Phenotype Associated With Early Intestinal-Type Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128:218–221.
 35. Camilo V, Barros R, Celestino R, et al. Immunohistochemical molecular phenotypes of gastric cancer based on SOX2 and CDX2 predict patient outcome. *BMC Cancer* 2014, 14:753.

36. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and viceversa. *World J Gastroenterol* 2014 April 14; 20(14): 3927-3937.
37. Bartley A N, Washington M K, Ventura C B. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140: 1345–1363.
38. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008; 52 (7): 797-805.
39. Abrahao-Machado L F, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol* 2016 May 21; 22(19): 4619-4625.
40. Birkman E-M, Mansuri N and Kurki S. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Arch* (2018) 472:369–382.
41. Bae Y S, Kim H, Noh S H and Kim H. Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut and Liver, Vol. 9, No. 5, September 2015, pp. 629-635.*
42. Tran P, Sarkissian S, Chao J, et al. PD-1 and PD-L1 as emerging therapeutic targets in gastric cancer: current evidence. *Gastrointest Cancer.* 2017; 7: 1–11.
43. Dai C, Geng R, Wang C, et al. Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer. *Molecular oncology.* 2016; 10: 1551-1558.
44. Fang W, Chen Y, Sheng J, et al. Association between PD-L1 Expression on Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Overall Survival in Patients with Gastric Cancer. *Journal of Cancer.* 2017; 8(9): 1579-1585.
45. Lin X, Zhao Y, Song W-M, Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 13 (2015) 448–458.

46. Park J-M, Ryu W-S, Kim J-H, et al. Prognostic Factors for Advanced Gastric Cancer: Stage-stratified Analysis of Patients Who Underwent Curative Resection. *Cancer Res Treat.* 2006;38(1):13-18.
47. Zheng X, Song X, Shao Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(34): 57386-57398.
48. Kang B W, Kim J G, Lee I H, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology. *World J Gastrointest Oncol* 2017 July 15; 9(7): 293-299.
49. Tsujiura M, Ichikawa D, Konishi H, et al. Liquid biopsy of gastric cancer patients: Circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World J Gastroenterol* 2014 March 28; 20(12): 3265-3286.
50. Diaz L A and Bardelli A. Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014; 32:579-586.
51. Kong S, Wu Y, et al. Plasma mRNA as liquid biopsy predicts chemosensitivity in advanced gastric cancer patients. *Journal of Cancer.* 2017; 8(3): 434-442.
52. Ang Y, Yong W P, Tan P. Translating gastric cancer genomics into targeted therapies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 100 (2016) 141–146.
53. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Medicine.* 2018; 7(1):123–133.