



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA**

**TÍTULO DE MÉDICO**

**Correlación entre la sobre-expresión del gen HER 2 NEU y el pronóstico para  
cáncer gástrico, en pacientes del hospital de SOLCA-LOJA, período 2012-**

**2014**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**AUTOR: Girón Calva, Romel Francisco.**

**DIRECTOR: Aldaz Roldan, Pablo Renato, Dr.**

**LOJA – ECUADOR**

**2019**



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2019

## **APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Doctor.

Pablo Renato Aldaz Roldan

**DOCENTE DE LA TITULACIÓN**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación “correlación entre la sobre-expresión del gen HER 2 NEU y el pronóstico para cáncer gástrico, en pacientes del hospital de SOLCA-LOJA, período 2012-2014” realizado por Girón Calva, Romel Francisco, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre del 2019.

F). .....

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo Girón Calva, Romel Francisco declaro ser autor del presente trabajo de titulación: “correlación entre la sobre-expresión del gen HER 2 NEU y el pronóstico para cáncer gástrico, en pacientes del hospital de SOLCA-LOJA, período 2012-2014”, de la Titulación de Medicina, siendo Aldaz Roldan, Pablo Renato, Dr. director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

F) .....

Autor: Girón Calva Romel Francisco

Cédula: 1104795503

## DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado en primer lugar a Dios y para la piedra fundamental de mi vida; mis padres Sergio Girón y Cecilia Calva, y hermanos Hipatia, Paul y Cristhian Girón, siendo gracias a ellos que he podido llegar a este momento cumbre de mi formación. También a mis queridos abuelos, quienes desde pequeño han sabido guiarme e inculcarme el valor del estudio; a todos ellos les dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis.

***Romel Francisco Girón Calva.***

## **AGRADECIMIENTO**

Los resultados de este proyecto y mis más sinceros agradecimientos, van dedicados a todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de su culminación.

Dr. Pablo Aldaz, director de esta tesis; por brindarme su guía profesional y aportar en todo momento sus conocimientos científicos en la culminación de este proyecto. Le expreso siempre mi gratitud por su entusiasmo.

Dra. Lucia Ludeña, Dr. Numan Sinche, miembros de tribunal y tutores del presente proyecto; por su gran predisposición y conocimientos vertidos en pro de este trabajo y brindarme su asesoría en todo momento.

A toda mi familia; Padre, Madre, Hermanos, Abuelos, por siempre darme su apoyo y cariño a lo largo de mi carrera universitaria.

A los pacientes, protagonistas últimos e inconscientes de este trabajo.

***Romel Francisco Girón Calva.***

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA .....	i
Correlación entre la sobre-expresión del gen HER 2 NEU y el pronóstico para cáncer gástrico, en pacientes del hospital de SOLCA-LOJA, período 2012-2014 .....	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I .....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
<b>1.1 Epidemiología del cáncer gástrico.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Factores de riesgo.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Sintomatología .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Pronóstico .....</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Clasificación del cáncer gástrico.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.1 Por su estirpe histológica.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.2 Por su apariencia macroscópica.....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.3 Por su localización.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5.4 Por estadios (tnm).....</b>	<b>11</b>
<b>1.6 El estadiaje del cáncer gástrico y sus factores pronósticos.....</b>	<b>11</b>
<b>1.7 Relación del estado nutricional del paciente con el cáncer gástrico.....</b>	<b>13</b>
<b>1.7.1 métodos tradicionales de valoración del estado nutricional .....</b>	<b>14</b>

<b>1.8 Receptor de crecimiento epidermoide tipo ii (HER 2/NEU) y su sobre-expresión.....</b>	<b>15</b>
<b>1.9 Terapias dirigidas frente a HER2/NEU .....</b>	<b>17</b>
<b>1.9.1 Trastuzumab (Herceptin®).....</b>	<b>17</b>
<b>1.10 Inmunohistoquímica en el diagnóstico de sobreexpresión de her y cáncer gástrico.</b>	<b>19</b>
<b>CAPITULO II .....</b>	<b>21</b>
<b>MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Objetivos .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Hipotesis .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Tipo de estudio .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Universo .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4 Muestra .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.1 Tamaño de muestra: .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.2 Tipo de muestreo: .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.3 Criterios de inclusión: .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Métodos e instrumentos de recolección de datos.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.1 Métodos: .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.2 Instrumento:.....</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Plan de tabulación y análisis .....</b>	<b>24</b>
<b>2.7 Operacionalización de variables.....</b>	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Determinación de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidermoide humano tipo 2 (HER2/NEU), en pacientes del hospital SOLCA-LOJA con cáncer gástrico diagnosticados en el periodo 2012-2014. ....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Distribución de edad y sexo de la muestra general .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Distribución de edad por sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4 Determinación del tipo histológico y su relación her 2 neu. ....</b>	<b>35</b>
<b>3.5 Estadio tumoral y su relación con el imc y la sobreexpresión de HER2/NEU .....</b>	<b>37</b>
<b>3.6 Correlación entre el estadio clínico como factor pronóstico en la supervivencia global general en los pacientes con cáncer gástrico diagnosticadas en el año 2012-2014 .....</b>	<b>41</b>

<b>3.7 Correlación entre el estadio clínico y la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) como factor pronóstico en la supervivencia global general.</b> .....	43
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES .....	50
RECOMENDACIONES .....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53
ANEXOS .....	63

## **RESUMEN**

El presente estudio retrospectivo de corte transversal, se realizó en los pacientes del Hospital Solca núcleo de Loja, en donde se describió, caracterizó y correlacionó el Cáncer Gástrico con la expresión del gen Her2/Neu, a través del estudio de Inmunohistoquímica de las muestras tumorales; durante los períodos de enero 2012 a diciembre de 2014.

Se determinó la supervivencia global a través de las curvas de Kaplan-Meier. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 60,3 años. La sobreexpresión del gen Her2/Neu fue del 28 % con una supervivencia global del 12 % a los 2.5 años y del 0 % a 5 años. Los estadios III, IV fueron los más frecuente con un 20,69 % y 65,52 %, respectivamente. El sub tipo intestinal ocupó el 41 % siendo el más frecuente, al que se asoció una tasa de sobreexpresión del 38 %. La sobreexpresión de Her2 actúa como factor de mal pronóstico en la supervivencia global de pacientes con cáncer de gástrico; los cuales presentan una sobrevida menor.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer Gástrico, Her2/Neu, Estadio clínico, Subtipo intestinal, Correlación.

## **ABSTRACT**

The present cross-sectional retrospective study was carried out in the patients of the Hospital Solca nucleus of Loja, where gastric cancer was described, characterized and correlated with the expression of the Her2/Neu gene, through the study of immunohistochemistry of the tumor samples; during the periods of January 2012 to December 2014.

Overall survival was determined with the Kaplan-Meier curves. The average age at diagnosis was 60.3 years. The overexpression of the Her2 / Neu gene was 28% with an overall survival of 12% at 2.5 years and 0% at 5 years. Stages III, IV were the most frequent with 20.69% and 65.52%, respectively. The intestinal subtype occupied 41% being the most frequent, to which an overexpression rate of 38% was associated. The overexpression of Her2 acts as a poor prognostic factor in the overall survival of patients with gastric cancer; which present a lower survival.

**KEY WORDS:** Gastric Cancer, Her2 / Neu, Clinical Stage, Intestinal Subtype, Correlation.

## INTRODUCCIÓN

En 2012 a nivel mundial hubo 14,1 millones de casos nuevos de cáncer, causando 8,2 millones de muertes. Cifras alarmantes si consideramos que alrededor del 57% (8 millones) de los casos nuevos de cáncer y el 65% (5,3 millones) de las muertes por cáncer ocurrieron en las regiones menos desarrolladas. En donde la tasa general de incidencia de cáncer estandarizada de acuerdo a la edad es casi un 25% mayor en hombres que en mujeres, con tasas de 205 y 165 por 100.000, respectivamente. (Stewart & Wild, 2014)

Dentro de todo lo descrito previamente, alrededor de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico se estimaron en el año 2012 (952.000 casos, el 6,8% del total), lo que la convirtió en la quinta neoplasia maligna más común en el mundo, después de los cánceres de pulmón, mama, colon-rectal y próstata. Esto representa un gran cambio sustancial desde las primeras estimaciones en 1975, cuando el cáncer de estómago fue la neoplasia más común. (Ferlay et al., 2012)

Actualmente se estima que más del 70% de los casos de cáncer de estómago (677.000 casos) ocurren en los países en desarrollo (456.000 en los hombres, 221.000 en las mujeres) y de este total mundial, la mitad ocurren en Asia oriental (principalmente en China). Las tasas de incidencia estandarizadas por edad son casi dos veces más altas en los hombres que en las mujeres, oscilando entre 3,3 en África Occidental y 35,4 en Asia Oriental para los hombres y de 2,6 en África Occidental a 13,8 en Asia Oriental para las mujeres. (Ferlay et al., 2012)

El cáncer gástrico se constituye en la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos en todo el mundo (723.000 muertes, 8.8% del total). Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Asia oriental (24 por 100.000 hombres, 9,8 por 100.000 mujeres), las más bajas en América del Norte (2.8 y 1.5, respectivamente). Existen altas tasas de mortalidad presentes en ambos sexos en Europa central y oriental, y en América Central y del Sur. (Ferlay et al., 2012)

Según los registros del Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer, durante el año 2012 se diagnosticaron en el Ecuador un total de 23.360 casos nuevos de cáncer, de los cuales 12.370 fueron mujeres y 10.990 fueron hombres, con una tasa estandarizada por edad de 151 por cada 100.000 habitantes para los dos sexos. (Ferlay et al., 2012)

A pesar de que su incidencia ha ido disminuyendo lentamente en los últimos 10 años a nivel global, en el Ecuador continua siendo uno de los tumores más frecuentes. Por lo que el cáncer de estómago en Quito para los hombres ocupó el segundo lugar, con una la tasa estandarizada para la edad por cada 100.000 habitantes de 23,7 y en mujeres el cuarto lugar con 15,0. En Cuenca del mismo modo, la tasa para los hombres ocupó el segundo lugar con 20,2 y en mujeres el cuarto lugar con una tasa de 14,4. (Levi, 2014)

Por otra parte es bien conocido que el denominado receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidermoide humano (HER2) actúa como un oncogén, que codifica un receptor de membrana celular que genera señales de proliferación, supervivencia, metástasis y angiogénesis (Roa, Slater, Carvajal, Schalper, Toro, et al., 2013). Las tasas de sobreexpresión de Her2/Neu son muy variables con un promedio entre 6 al 35% (Jo & Smith, 2015). La positividad del gen Her2/Neu se asocia a un cuadro más agresivo y de mal pronóstico, porque permite una tasa mayor de crecimiento y migración de las células tumorales en los cánceres que los sobreexpresan. (Alvarado et al., 2017) Esta afirmación no es ajena al cáncer gástrico, por lo que muchos estudios describen tasas del 10% y 20% para la sobreexpresión del Her2/Neu. (Esquivel, Castelan, & Espinoza, 2012).

Sin duda el estudio más concluyente ha sido el estudio “ToGa” el cual demostró un efecto positivo en la supervivencia global de los pacientes con sobreexpresión de este gen, y a su vez la importancia que tendría el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra Her2/Neu, tal y como se afirma en el estudio (Bang et al., 2010). Además, la amplificación de Her2/Neu se ha relacionado a estadios más avanzados en varios tipos de cáncer, lo que podría conferirle un gran valor en cuanto al pronóstico (Martín, 2010). Este estudio va dirigido por ende a demostrar si en nuestro medio se cumplen los mismos criterios que a nivel global de positividad de la sobreexpresión del Her2 y su relación con la agresividad y el estadio del cáncer gástrico, mediante la comparación de biopsias de tumores gástricos y su estudio con Inmunohistoquímica para positividad de sobreexpresión del gen Her2 y su relación que este tiene con el estadio clínico del cáncer gástrico del paciente, por otra parte y en vista de la poca documentación científica, podría utilizarse según los resultados para implementar nuevas medidas y estrategias terapéuticas.

**CAPÍTULO I**  
**MARCO TEÓRICO**

## 1.1 Epidemiología del cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) es uno de los tumores más frecuentes y es la cuarta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (754 000 defunciones).(Stewart & Wild, 2014).

Dentro los países con mayor tasa de incidencia se encuentran los asiáticos (Japón, China) y algunos países de Sudamérica (Chile, Venezuela, México) (Ferlay et al., 2012). En el Ecuador se constituye como la causa más importante de muerte por cáncer. (Ministerio de Salud Publica del Ecuador, 2017).

Resulta obvio el hecho de que las diferencias geográficas en cada país no solo influyen en la calidad del diagnóstico y el tratamiento del cáncer gástrico, si no que actúan directamente debido a los diferentes factores de riesgo que son individuales de cada región del planeta. Por otra parte el cáncer gástrico es más frecuente en el hombre que en la mujer (2 a 1); se presenta a partir de los 50 años y se incrementa con la edad. (Song, Kim, Jin, Lim, & Yang, 2017)

Si bien el cáncer gástrico es una entidad que se presenta de forma insidiosa, es conocido que existen factores de riesgo para su desarrollo. Así el esófago de Barrett está asociado con el adenocarcinoma de la unión cardioesofágica (Baykara et al., 2015), mientras que el *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal se asocian al adenocarcinoma gástrico. (Uedo et al., 2017).

Los adenocarcinomas gástricos, por su parte son la neoplasias epiteliales más frecuente (90-95%) de todas las neoplasias del estómago, es la segunda en cuanto a frecuencia y la primera en lo respecta a mortalidad. Lauren describió a dos tipos histológicos, que poseían diferentes cualidades clínicas, histológicas y pronosticas; el tipo Intestinal, desarrollado por una metaplasia intestinal en la mucosa gástrica y otro Difuso, que se desarrolla directamente desde la mucosa gástrica. (Susman et al., 2015)

El diagnóstico se lo obtiene mediante biopsia a través de vía endoscópica del tracto gastrointestinal superior, clasificándose de acuerdo con sus características macroscópicas, y su grado de infiltración a la pared gástrica. (Mototsugu & Masahiro, 2010)

## 1.2 Factores de riesgo

Se han asociado muchos factores de riesgo que predisponen a una persona a padecer cáncer gástrico, de los cuales algunos han demostrado tener un efecto directo en su desarrollo, y otros a los que aún no se comprende del todo su papel en la génesis de la enfermedad. (Piñol Jiménez & Paniagua Estévez, 2012)

Como son varios los factores de riesgo que se asocian con la aparición del cáncer gástrico, estos varían dependiendo las diferentes regiones del mundo. Desde que se descubrió el *Helicobacter pylori* se demostró su relación con algunas enfermedades de tracto digestivo, hoy en día se acepta globalmente su papel como precursor para el desarrollo del cáncer gástrico. (Song et al., 2017)

- **Genéticos**
  - Familias de pacientes con cáncer gástrico: incidencia 2-3 veces mayor.
  - Grupo sanguíneo A.
- **Ambientales**
  - Alimentación (variable en cada país): pescados secos y salados, alimentos muy condimentados, carnes rojas, entre otros. (Castanedo Vega, 2015)
  - Ingestión de alcohol, de bebidas calientes, de nitrato de sodio. Tabaco masticado.
  - Radiaciones.
- **Premalignos**
  - Gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia.
  - Anemia perniciosa (20 veces más frecuente que en sujetos normales).
  - Enfermedad de Menetrier (10 % de asociación con cáncer gástrico).
  - Gastrectomía (más frecuente en Bilroth II). Oscila entre 5-15 %, después de 20 años de operado.
  - Pólipos gástricos: hiperplásicos múltiples, mayores de 2 cm con cierto grado de displasia (0,4-4 % de asociación con cáncer gástrico). (Piñol Jiménez & Paniagua Estévez, 2012)
- **Infecciosos**
  - Sobrecrecimiento bacteriano.
  - *Helicobacter pylori* Ca G+. (Kusters, van Vliet, & Kuipers, 2006)

- **Otros**

- Tratamiento a largo plazo de la úlcera péptica. Aspecto solo teórico. (Ferrer López, 2007)

### **1.3 Sintomatología**

La sintomatología que presenta en esta enfermedad es muy amplia y puede ir abarcar todos los síntomas de una patología obstructiva del tracto gastrointestinal superior o inferior, llegando a producirse melenas en casos avanzados. Estos cuadros clínicos mediante los que se manifiesta la enfermedad, se los puede comprender si se analiza el origen anatómico de la lesión y por ende la función digestiva que está comprometida a raíz de esta alteración.

Su forma insidiosa de aparición y el hecho de que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad en la gran mayoría de veces, han generado un gran número de campañas preventivo-promocionales o campañas de detección en masa (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017). De ahí que resulte imprescindible el estudio temprano del aparato gastrointestinal a través de todas sus modalidades imagenológicas e histopatológicas, ante la más mínima sospecha de síntomas sugestivos de esta enfermedad con el fin de determinar el cáncer gástrico de forma precoz.

### **1.4 Pronóstico**

Al diagnosticar esta enfermedad el pronóstico se relaciona directamente con el estadio. En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopía Gastroenterológica estableció el concepto de cáncer gástrico precoz, el cual está establecido en mucosa o submucosa, sin importar el grado de diseminación a ganglios. En general, sin tratamiento alguno el curso natural de un cáncer temprano es la evolución a uno avanzado y diseminado, tomándole varios años hasta lograr esta etapa, aunque algunos tipos diferentes pueden progresar de forma más rápida. El diagnosticar y aplicar el tratamiento adecuado de forma adecuada en etapas tempranas de la enfermedad, logra supervivencias muy altas, con buenas tasas de curación. La supervivencia global una vez establecido un estadio avanzado de la enfermedad puede ser de 6 meses, a su vez esta dependerá de que tan profunda es la invasión tumoral en las capas del estómago y del grado de compromiso ganglionar, esta relación guarda una equivalencia directamente proporcional, ya que a mayor invasión, mayor grado de compromiso ganglionar y de metástasis a distancia. (Arango & Pinzón Alberto Angel, 2013)

El cáncer se considera avanzado, cuando el tumor primario penetra las capas histológicas superficiales y llega a las capas más profundas, como la muscular o serosa gástrica.

### **1.5 Clasificación del cáncer gástrico**

En el cuanto al cáncer gástrico, el 88 % corresponde a los adenocarcinomas, y el resto faltante lo conforman los linfomas, tumores carcinoides, epidermoides, entre otros.

Por su parte, los adenocarcinomas gástricos pueden clasificarse de acuerdo a múltiples criterios: morfológicos, topográficos, pronósticos, etc. En la práctica médica actual la clasificación de estos tumores se realiza de acuerdo a factores directamente implicados en la toma de decisiones terapéuticas por lo cual sólo se utiliza la siguiente clasificación:

- Por su grupo Histológico,
- Por su apariencia macroscópica,
- Por su localización,
- Por su estadio.

#### **1.5.1 Por su estirpe histológica.**

Microscópicamente los adenocarcinomas gástricos pueden presentar diversos patrones histológicos. Aunque existen múltiples clasificaciones propuestas, las 2 aceptadas y utilizadas de manera universal son la clasificación de la OMS y la Clasificación de Lauren.

**a)** Clasificación de la OMS: En el anexo 1, se detallan todos los tipos histológicos incluidos en esta clasificación en su cuarta edición.

**b)** Clasificación de Laurén. (Lauren, 1965)

En esta clasificación los adenocarcinomas gástricos se dividen en 2 tipos principales: intestinales o difusos. Aquellos que combinan ambos patrones histológicos son los adenocarcinomas mixtos.

Por el contrario, los casos demasiado indiferenciados para ser incluidos en una u otra categoría son clasificados como Indeterminados. Estas 2 últimas categorías suponen aproximadamente un 16% de los casos.

- **Carcinomas Intestinales:** Estos tumores se caracterizan por formar estructuras glandulares de diferente grado de diferenciación, ocasionalmente pobremente diferenciadas en el reborde tumoral. Se les asocia con gastritis crónica y suelen diseminarse principalmente por vía hematológica, siendo las metástasis hepáticas las más frecuentes. Se encuentra en general en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico (forma endémica), en pacientes de edad mayor y depende más de factores ambientales. (Bedoya, Santacruz, & Cifuentes, 2012)
- **Carcinomas Difusos:** Tiene una incidencia algo más constante 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. (Otero, Rodríguez, & Gómez, 2013)

### **1.5.2 Por su apariencia macroscópica.**

Las 2 clasificaciones macroscópicas más ampliamente utilizadas son la clasificación de Borrmann. (Espejo & Siancas, 2013) en los casos de neoplasias avanzadas y, para los adenocarcinomas confinados a la mucosa o submucosa, la clasificación del Cáncer Gástrico Precoz desarrollada por la Sociedad Japonesa (Sano & Kodera, 2011).

**a) Clasificación de Borrmann** (Hu et al., 2012). Se emplea exclusivamente para el cáncer avanzado que excede los 3-4 cm de tamaño e invade la muscular como mínimo.

**b) Clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación para Cáncer Gástrico (JGCA):** En esta clasificación y según la visión endoscópica, se puede ser clasificado como; *“Early”* cáncer o temprano, o T1, aquel en donde la lesión ha invadido mucosa y submucosa. (Kajitani & Kajitani, 1981). Se considera un T2 o T3 si el cáncer ya invadió capas más profundas como la capa muscular, serosa o subserosa, y T4 si además invadió estructuras vecinas. (Mototsugu & Masahiro, 2010)

### **1.5.3 Por su localización.**

Los adenocarcinomas gástricos pueden ocupar cualquier lugar y situarse en diversas partes de la anatomía en la que se divide el estómago. (Yara, 2007)

- Fondo o del tercio superior (C).
- Cuerpo o del tercio medio (M).
- Antro o del tercio inferior (A).

Al mismo tiempo se puede describir su ubicación en las regiones más superficiales como; la cara anterior y posterior del estómago, y la curvatura mayor y menor. (de Martel, Forman, & Plummer, 2013)

### **1.5.4 Por estadios (tnm)**

La importancia de esta clasificación, recae en el hecho de que sirve para evaluar el tratamiento quirúrgico del Cáncer Gástrico, por que define el grado de compromiso a distancia y extensión tumoral. Desde la década del 70 que se aplica la clasificación realizada por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC), conocida como TNM (Anexo 2) y desde el año 2010, que se lanzó su séptima edición, se aplican nuevas pautas, con ciertas diferencias en la estadificación ganglionar. (Rodríguez Santiago, Sasako, & Osorio, 2011)

La aceptación universal de esta clasificación viene justificada por su capacidad de dividir de manera fiable los carcinomas gástricos en grupos según su pronóstico, así como por la facilidad de su empleo y reproducibilidad de los resultados. El Anexo 3 resume los diferentes estadios de acuerdo a esta clasificación y las modificaciones introducidas en la séptima edición.

## **1.6 El estadiaje del cáncer gástrico y sus factores pronósticos.**

Entre los factores pronósticos convencionales que han sido evaluados en el cáncer gástrico, se encuentran la edad y sexo de los pacientes, la localización tumoral, configuración macroscópica del tumor, estadio tumoral, tipo y grado histológico.

El estadio tumoral, de acuerdo con la clasificación TNM, que es la más empleada en occidente, es el factor pronóstico más importante en los carcinomas gástricos resecables (Rajadurai, Fatt, & Ching, 2017). La localización tumoral en cardias y en muñón gástrico de pacientes que fueron sometidos a gastrectomía parcial por enfermedad ulcerosa, también está asociada con un peor pronóstico.

En general, la mayoría de los estudios indican que la configuración macroscópica del crecimiento de tipo linitis plástica (clasificación de Borrmann), el grado histológico indiferenciado, el tipo histológico difuso (criterios de Lauren), así como aspectos histopatológicos tales como la invasión vascular, perineural o linfática, se asocian con un peor pronóstico del cáncer gástrico resecable. (Susman et al., 2015)

Normalmente el determinar el estadio de esta enfermedad, sirve únicamente si ayuda para aplicar el tratamiento más adecuado, por lo que se requiere de un exhaustivo y correcto estadiaje, antes de aplicar cualquier terapia. Esta determinación se debe de valer de todas las técnicas para estudio del tracto gastrointestinal, y de un adecuado estudio de los factores de pronósticos, ya que mediante ellas se logra detectar y aplicar un estadiaje correcto cercano al 85%, hecho que sirve de fuerte base para futuras decisiones en cuanto al tratamiento. (Ma, Shen, Kapesa, & Zeng, 2016)

El sistema TNM ha sido validado en múltiples series de pacientes, que se siguen recogiendo a través de plantillas de estadiaje y seguimiento. Lo que se pretende es asegurar de manera razonable que cada estadio es relativamente homogéneo respecto a la supervivencia y diferente de los demás estadios. (Burke, 2004)

En esta enfermedad previo a realizar alguna cirugía, se precisa de un adecuado estudio de la muestra histopatológica, ya que determinando la estirpe del tumor, se puede predecir la evolución y a su vez definir una estadificación preoperatoria correcta. Es gracias a esta medida que se pueden aplicar diferentes terapias según el tipo de tumor y estadio del cáncer de forma postoperatoria. (Medrano, Valencia, Luna, García, & González, 2016)

Los pacientes que no pueden ser resecados tienen un pronóstico pobre con una supervivencia máxima 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. (Medrano et al., 2016)

La profundidad de invasión dentro de la pared (T) se correlaciona con una supervivencia menor 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. (Susman et al., 2015)

La cirugía constituye en la actualidad la única modalidad con potencial curativo en pacientes con cáncer gástrico tanto precoz como avanzado. Para el cirujano, el tratamiento de un paciente individual con cáncer gástrico está basado en la evaluación pre-operatoria de las variables pronósticas que influyen en la sobrevida, la extensión de la enfermedad, el conocimiento del resultado derivado del análisis de cohortes de pacientes, así como de la disponibilidad de datos de morbilidad y mortalidad (Rodríguez, Piña, & Manzano, 2011).

### **1.7 Relación del estado nutricional del paciente con el cáncer gástrico**

Existe una relación fundamental entre la malnutrición y un peor pronóstico de los pacientes tumorales, conocida desde hace varios años. (Valenzuela, Rojas, & Basfifer, 2012)

La enfermedad y la nutrición están íntimamente relacionadas, de modo que, mientras la enfermedad puede causar desnutrición, la desnutrición puede, a su vez, influir negativamente en la enfermedad. La gran mayoría concuerda en el hecho de que es crucial mantener un buen estado nutricional durante el proceso terapéutico de los pacientes con cáncer. (Andreoli, De Lorenzo, Cadeddu, Iacopino, & Grande, 2011)

Los objetivos del soporte nutricional son mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico específico, disminuir la incidencia de complicaciones, aumentar el control tumoral y ante todo mejorar la calidad de vida del paciente. El diagnóstico del estado nutricional deberá integrarse en la valoración global del paciente y ser una prioridad en su plan de terapéutico. Es necesario un abordaje multidisciplinario que implique al oncólogo, al especialista en nutrición, al paciente y a su familia o allegados. El oncólogo clínico debe sensibilizarse sobre la importancia de evaluar el estado nutricional del paciente y actuar sobre las alteraciones del metabolismo en fases precoces.

Para poder identificar a los pacientes malnutridos necesitamos herramientas que traduzcan fielmente la situación nutricional de la persona evaluada, que no sean costosas, y que puedan realizarse de forma rápida, sencilla y reproducible.

En la práctica clínica, el objetivo fundamental de la valoración nutricional es identificar a pacientes con malnutrición o con riesgo aumentado de complicaciones nutricionales por su propia enfermedad o los tratamientos aplicados, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, que se beneficiarían de un adecuado abordaje nutricional (Luis Cerezo, 2005). Por tanto, la valoración nutricional inicial ayuda a discriminar qué pacientes requieren actuación nutricional y permite una adecuada monitorización del estado nutricional durante el tratamiento e incluso una vez finalizado el mismo, durante el seguimiento evolutivo, si el paciente presenta secuelas relacionadas con la nutrición.

### **1.7.1 métodos tradicionales de valoración del estado nutricional**

Los métodos tradicionales de valoración del estado nutricional de una persona se basan en la medición de parámetros antropométricos, concentración plasmática de proteínas, composición corporal y determinación de índices pronósticos. Hay que tener en cuenta que estas medidas pueden verse alteradas en algunas circunstancias ajenas a los problemas nutricionales, como son la edad o el estado de hidratación entre otros.

#### **A. Antropometría**

- **Peso y Talla:** Son las medidas antropométricas más sencillas de obtener y suponen un medio preciso, rápido y reproducible de valoración nutricional. Se

deben tener en cuenta la ropa y el calzado, así como la presencia de edemas, ascitis o una gran masa tumoral que limitarían la utilidad del peso como parámetro de valoración nutricional, ya que pueden enmascarar una depleción de masa corporal. Mediante tablas específicas se puede obtener el peso ideal a través de la talla, sexo y la edad del paciente.

- Índice de masa corporal (IMC) es una medida que relaciona el peso con la talla, mediante la siguiente ecuación:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 (m^2)$ . Como el peso se afecta más que la talla por el estado nutricional, se aumenta el valor relativo de la talla elevándola al cuadrado. Se consideran valores normales un IMC comprendido entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>, bajo peso entre 20 y 18,5 kg/m<sup>2</sup> y malnutrición por debajo de 18,5 kg/m<sup>2</sup>. (OMS, 1995)

De suma importancia en oncología es hacer referencia al cambio de peso que se ha producido con respecto al habitual y su evolución en el tiempo (Gómez, Peña, de Cos Blanco, Rosado, & Castillo, 2000). La pérdida de peso se valora con la siguiente fórmula: Pérdida de peso = (Peso habitual – peso actual) x 100/ Peso habitual. (L Cerezo, 2005)

Una pérdida de peso superior a 10% de forma involuntaria en un período de tiempo inferior a 6 meses es un criterio de primera línea de malnutrición, teniendo significado pronóstico en los pacientes con cáncer (Gómez et al., 2000).

El riesgo de complicaciones aumenta con la cuantía de la pérdida y la velocidad de instauración de la misma. Sin embargo, en qué grado la pérdida de masa corporal por sí misma contribuye directamente a la mala evolución de la enfermedad o simplemente refleja la gran alteración del metabolismo inducido en el huésped por el tumor, es difícil de deducir.

### **1.8 Receptor de crecimiento epidermoide tipo ii (HER 2/NEU) y su sobre-expresión.**

El Oncogén *HER2/Neu*, también denominado *c-erb-B2*, *ErbB2* o *HER2*, fue descrito por primera vez en 1984 en tumores cerebrales de ratas que fueron inducidas con carcinógenos, y en 1985 se identificó por primera vez en células cancerígenas humanas. Con estudios posteriores se demostró que el patrón genético alterado con mayor

frecuencia y predominante en tumores humanos era la amplificación del gen (y no mutaciones puntuales) (Colomer, Montero, Ropero, Solanas, & Escrich, 2001)

En los seres humanos el receptor Her2 está presente en tejidos normales pero sólo se sobreexpresa o se encuentra amplificado en tejido neoplásico, incluyendo un 25-30% de los cánceres de mama en los cuales se asocia a un peor pronóstico y un comportamiento clínico más agresivo. (Palacios et al., 2009)

Está comprendido dentro de una familia de receptores compuesta por 4 miembros: HER1 (también conocido como EGFR), HER2, HER3 y HER4. Estos receptores comparten la misma estructura molecular. La proteína HER2 (p185, HER2/neu, ErbB-2) es un receptor de tirosinaquinasa transmembrana de 185KDa y miembro de los receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). (Rajadurai et al., 2017)

El oncogén HER2 (erbB-2/neu) codifica una proteína de 185 kDa que se localiza en la membrana de las células y que tiene estructura de receptor de factores de crecimiento, presentando un dominio extracelular y un dominio intracelular con actividad tirosinaquinasa. La amplificación de HER2/Neu produce una sobreexpresión de la oncoproteína, que pasa de los niveles normales de 30.000 receptores por célula hasta niveles de 1 millón de receptores por célula. (Colomer et al., 2001)

El oncogén Her2/Neu puede activarse por homodimerización (entre dos receptores idénticos) o por heterodimerización (diferentes receptores), los mecanismos que provocan la dimerización son:

1. Unión del ligando.
2. Sobre expresión del receptor.
3. la transactivación por un receptor homólogo.

La unión del ligando con los dominios extracelulares genera una cascada de señales de transducción, que pueden desempeñar un papel esencial al influenciar en varios aspectos de la biología celular del tumor incluyendo proliferación, apoptosis, adhesión, migración y diferenciación. HER2 es codificado por un gen localizado en el cromosoma 17q21. (Coussens et al., 1985). En los carcinomas, el papel del HER2/Neu es actuar como un oncogén, sobre todo por el alto nivel de amplificación que induce con una sobreexpresión proteica en la membrana celular y la subsecuente adquisición de propiedades ventajosas para la célula maligna. (Baselga & Swain, 2009)

La sobreexpresión y/o amplificación del HER2 no es un evento específico ni aislado en la oncogénesis del cáncer gástrico, ya que ha sido descrita en cánceres como colon, vejiga, ovario, endometrio, pulmón, cérvix, cabeza y cuello, y esófago. En cáncer de mama, HER2/neu se ha detectado entre el 10-34% de casos de cáncer invasivos de mama y se correlaciona directamente con el curso clínico, advirtiendo un peor pronóstico y constituyéndose en un factor predictivo negativo a la quimioterapia y hormonoterapia. (Pauletti, Godolphin, Press, & Slamon, 1996)

### **1.9 Terapias dirigidas frente a HER2/NEU**

Los resultados terapéuticos positivos que podría aportar el utilizar al gen HER2/Neu como una diana para el tratamiento antitumoral fue comprobado en múltiples estudios que, de manera precoz, mostraron como los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al dominio extracelular del receptor lograban una inhibición del crecimiento de las células de cáncer de mama que sobreexpresaban HER2 (Baselga, 2001)

Posteriormente, utilizando ratones modificados genéticamente, en los cuales se empleó modelos tumorales de cáncer mama altamente dependiente de las señales activadas a través de HER2/Neu, se demostró como la inactivación de este oncogén lograba la regresión tumoral hasta límites clínicamente indetectables.

Este reconocimiento del papel de HER2/Neu como un oncogén que regula la evolución del tumor ha llevado al desarrollo de una amplia variedad de agentes antitumorales cuyo mecanismo de acción se basa en interferir la función de HER2/Neu y detener la señalización intracelular en cascada que sigue a la activación del receptor. (Slamon et al., 2001)

#### **1.9.1 Trastuzumab (Herceptin®)**

De estos fármacos, sin duda el más conocido y ampliamente utilizado es Trastuzumab (Herceptin®, Hoffman LaRoche, Basilea, Suiza) ya que es el que cuenta con un desarrollo clínico más amplio hasta la fecha.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de la clase IG1 que actúa a nivel de la porción extracelular del HER2, obtenido por la sustitución de todos los componentes murinos del anticuerpo Mab4D5 (anticuerpo monoclonal murino frente al HER2), excepto la región de unión del antígeno. Este

dominio extracelular del receptor (ECD, p105), puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero. (Klapper et al., 1999)

Al ser un anticuerpo monoclonal frente al HER2 sus mecanismos de acción son:

- Mecanismo de acción: El Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. Esta unión entre Trastuzumab y HER2 inhibe la vía de señalización del gen HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. (Roche, 2014)

Como resultado el Trastuzumab produce (Klapper et al., 1999):

- Ataque citotóxico de los linfocitos Natural Killer (NK) frente las células tumorales HER2 positivas, induciendo la citotoxicidad mediada por Anticuerpos (ADCC).
- Interfiere la acción de las metaloproteínas de la Matriz Extracelular sobre la porción extracelular del receptor, impidiendo la formación de la forma truncada p85 HER2.
- Impide la dimerización de HER2 y con ello la posterior activación de toda la cascada de señales intracelulares que conlleva.
- Inhibe la transcripción de genes implicados en mecanismos de angiogénesis tumoral, al impedir la activación de las rutas dependientes de HER2, como por ejemplo la transcripción y posterior aumento de niveles de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF).
- Disminuye la expresión en la superficie celular de HER2 al inducir la endocitosis del mismo y su posterior degradación, aunque este mecanismo es hoy en día discutido.

Como resultado final Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos in vitro como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Un hecho importante es que 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. (Vogel et al., 2002)

### **1.10 Inmunohistoquímica en el diagnóstico de sobreexpresión de her y cáncer gástrico.**

En cuanto a los métodos de medición el receptor del HER-2 puede determinarse en el tejido tumoral del cáncer gástrico de dos forma (Gress et al., 2001):

- Determinación de la expresión de la proteína mediante inmunohistoquímica (IHQ).
- Determinación de la amplificación del gen mediante hibridación fluorescente in situ (FISH)

Para propósitos del estudio y de acuerdo a la disponibilidad de recursos, el método de medición más adecuado es la determinación mediante inmunohistoquímica.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC se resume en el Anexo 3.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína Her2/Neu 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.

Normalmente, se considera un resultado positivo por FISH, si la relación entre el número de copias del gen Her2/Neu por cada 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/Neu por célula tumoral sea mayor de 4, en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

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+).

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. (Alvarado et al., 2017)

Aunque históricamente la sobreexpresión/amplificación de HER2 se ha considerado un rasgo de mal pronóstico al asociarse con un diagnóstico en estadios más avanzados, con afección ganglionar o con menor supervivencia tras la cirugía, (Hofmann et al., 2008).

En cuanto al valor predictivo de HER2 en la respuesta a los tratamientos biológicos dirigidos al receptor, únicamente el ensayo ToGA ha demostrado una clara asociación entre la alteración y la respuesta, ya que el grupo que recibió trastuzumab y quimioterapia logró un mayor tiempo libre de progresión tumoral (6,7 frente a 5,5 meses; HR = 0,71; p = 0,002) y un incremento en la tasa de respuestas tumorales objetivas (el 47,3 frente al 35,5%; p = 0,0017). (López et al., 2011).

En ese estudio multicéntrico (24 países) se incluyó a pacientes con sobreexpresión 3+ de HER2 medida por inmunohistoquímica o con amplificación de HER2 determinada por FISH.

Tras realizar el cribado mediante inmunohistoquímica y FISH a 3.803 posibles candidatos, de los que 810 presentaron finalmente sobreexpresión del receptor o amplificación del gen HER2, se incluyó en el estudio a 594 pacientes. (Hutka, Okines, & Cunningham, 2011)

El objetivo primario del estudio fue demostrar la superioridad en términos de supervivencia global del grupo que recibió Trastuzumab, frente al brazo tratado únicamente con quimioterapia. En el estudio ToGA no se observó ningún efecto adverso nuevo o inesperado. En términos de supervivencia global, el Hazard Ratio fue de 0.74 (CI 0.60, 0.91), con un valor de p altamente significativo (p=0,0046).

De acuerdo con los datos obtenidos, Trastuzumab aumentó la mediana de supervivencia global en 2,7 meses (de 11,1 a 13,8). Por su parte, la tasa de respuesta con Herceptin® pasó de 34,5% a 47,3%. Para los pacientes con altos niveles de Her2, la sobrevida media fue de 16 meses.(Bang et al., 2010)

**CAPITULO II**  
**MARCO METODOLÓGICO**

## 2.1 Objetivos

- **General:** Determinar la relación entre la sobreexpresión positiva del factor de crecimiento epidermoide tipo 2 (HER2/NEU) y el pronóstico de pacientes con cáncer gástrico, mediante el estudio de inmunohistoquímica de las neoplasias gástricas, para sentar bases epidemiológicas y científicas que sirvan para diseñar un programa de diagnóstico precoz de esta afección en pacientes del hospital SOLCA-LOJA periodo 2012-2014.

- **Específicos:**

1. Identificar a los pacientes con cáncer gástrico que presentan HER2/NEU positivo o negativo en el Hospital de SOLCA-LOJA, mediante la revisión de los estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica de los tumores gástricos.

2. Describir las características sociodemográficas (edad, sexo), y clínicas (estado nutricional, estadio TNM) de los pacientes con HER2/NEU positivo y negativo para cáncer gástrico, mediante el estudio y análisis de sus respectivas historias clínicas.

3. Correlacionar la sobreexpresión de un examen positivo y negativo para HER2/NEU, con el estadio clínico de la enfermedad y con la supervivencia global.

4. Comparar los resultados obtenidos con la literatura internacional para contrastar la información.

## 2.1 Hipotesis

- **H1:** La positividad en el estudio inmunohistoquímico del gen HER2/NEU, se relaciona directamente con un peor pronóstico, mayor resistencia al tratamiento y estadio clínico más avanzado, en los pacientes con cáncer gástrico del hospital SOLCA-LOJA durante el periodo 2012-2015.

- **H0:** La positividad en el estudio inmunohistoquímico del gen HER2/NEU, no se relaciona directamente o es independiente, a un peor pronóstico, mayor resistencia al tratamiento y estadio clínico más avanzado, en los pacientes con cáncer gástrico del hospital SOLCA-LOJA durante el periodo 2012-2015.

## **2.2 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo comprendido entre los años 2012 y 2014, transversal y descriptivo.

## **2.3 Universo**

Nuestro universo (N) comprende a todos los pacientes con cáncer gástrico con corroboración histopatológica e inmuohistoquímica, diagnosticados y atendidos en el periodo 2012-2014 en el hospital de SOLCA-LOJA.

## **2.4 Muestra**

Todas historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el periodo establecido que cumplan con los criterios de inclusión.

### **2.4.1 Tamaño de muestra:**

Todas las historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

**2.4.2 Tipo de muestreo:** Por conveniencia (No probabilístico).

### **2.4.3 Criterios de inclusión:**

- Historias clínicas de pacientes con cualquier edad diagnosticados con adenocarcinoma gástrico durante el año 2012-2015 en el hospital de Solca-Loja.
- Historias clínicas con confirmación histopatológica y estudio inmuohistoquímica del tumor para HER2/NEU en el año 2012 – 2015.
- Historias clínicas con datos completos.

### **2.4.4 Criterios de exclusión:**

- Historias clínicas sin confirmación diagnóstica histopatológica de cáncer gástrico.
- Historias clínicas sin confirmación inmuohistoquímica de presencia o ausencia para sobreexpresión de HER2/NEU.
- Historias clínicas incompletas para los fines de este estudio.

## **2.5 Métodos e instrumentos de recolección de datos**

### **2.5.1 Métodos:**

Revisión de Historias clínicas y de estudios histopatológicos de todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico durante el periodo de nuestra investigación.

### **2.5.2 Instrumento:**

- Tabla de contingencia.
- Ficha de recolección de datos.

### **2.5.3 Procedimiento:**

- Se solicitó la aprobación del tema de investigación a las autoridades universitarias competentes.
- Se pidió autorización a las autoridades pertinentes, para el levantamiento de información y ejecución del proyecto en el Hospital de Solca-Loja.
- Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los candidatos para nuestro estudio.
- Se obtuvo todas las variables por medio de la revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.
- Se respetaron los principios éticos y de confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.
- Se tabularon y revisaron los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con cáncer gástrico en el Hospital de Solca-Loja periodo 2012-2014.
- Se realizó el análisis estadístico de todas las variables obtenidas.
- Se estudió los resultados estadísticos.
- Se correlacionó los datos obtenidos y se elaboraron los resultados.
- Se publicó los resultados obtenidos y se realizó las respectivas recomendaciones.

## **2.6 Plan de tabulación y análisis**

Para la tabulación y organización de datos se utilizó el programa "Microsoft Excel versión 2010" y para su análisis estadístico se aplicó el programa "R Project for Statistical Computing." versión 3.5.0. Obteniendo mediante su aplicación, para las variables cuantitativas su media, y la desviación estándar, y para las variables cualitativas su porcentaje, y frecuencia. Para el cálculo de la supervivencia global a 5 años se empleó el método de curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox (LogRank) mediante el programa "IBM: SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. IBM Corp."

## 2.7 Operacionalización de variables

Variable	Dimensión	Definición	Indicador	Índice
<b>Adenocarcinoma gástrico</b>	Estudio Histológico	Crecimiento tisular maligno por la proliferación de células anormales que no tienen control en su crecimiento ni proliferación, que afecta principalmente a las glándulas secretoras de la pared gástrica.	Estudio histopatológico del tumor.	Tipo Histológico
			MODA, FRECUENCIA, PORCENTAJE.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuso: 1</li> <li>• Intestinal: 2</li> <li>• Anillo de Sello: 3</li> <li>• Otros: 4</li> </ul>
				Grado de Diferenciación
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenciado: 0</li> <li>• Indiferenciado: 1</li> <li>• No aplicable: 2</li> </ul>
<b>Sobre-expresión de HER2/NEU</b>	Biológica	Es un gen que pertenece a la familia de genes que codifican los receptores que tienen por ligando diversos factores de crecimiento. Es por tanto una glicoproteína transmembrana de la superfamilia de las glicoproteínas Erb-B, que presenta una actividad tirosin quinasa (TK). Erb-B2 (HER-2).	Estudio del tumor por IHQ.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo (+3): 1</li> <li>• Negativo (0, +1, +2): 0</li> </ul>
			MODA, FRECUENCIA	
<b>Edad</b>	Biológica	Suma de años que ha transcurrido	Cálculo de la fecha de nacimiento	

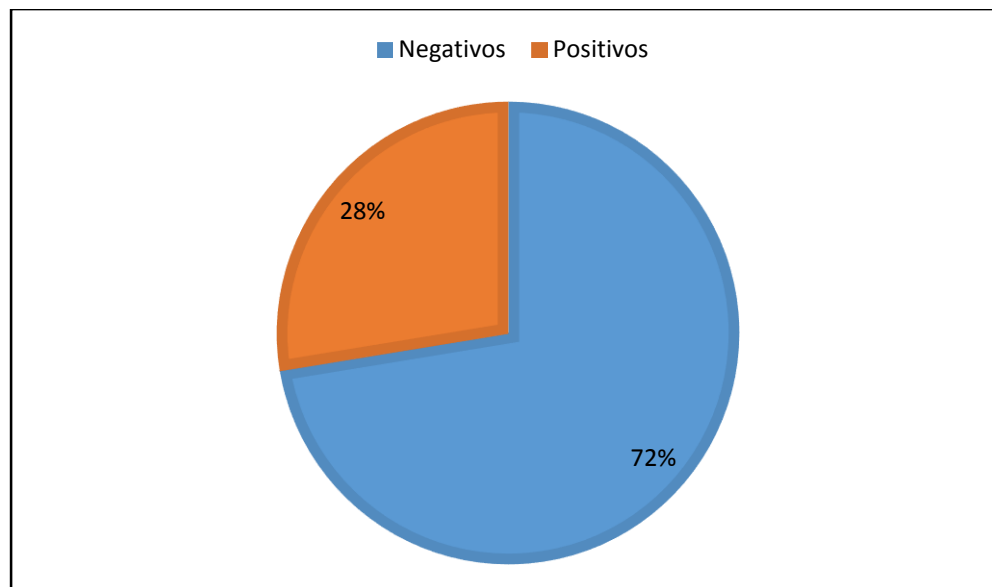
		desde el nacimiento de un individuo.	MEDIA, MEDIANA, MODA, FRECUENCIA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numérica</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Biológica	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Presencia de Caracteres sexuales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino (1)</li> <li>• Femenino (2)</li> </ul>
			FRECUENCIA, PORCENTAJE	
<b>Peso</b>	Biológica	Masa de una molécula de Cualquier sustancia pura	Medida de masa en Kg. Anotado en la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kilogramos</li> </ul>
			MODA, MEDIA	
<b>Talla</b>	Biológica	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Altura en metros anotado en la historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metros</li> </ul>
			MODA, MEDIA	
<b>Índice de masa corporal</b>	Biológica	Es una razón matemática que asocia la masa en kilogramos y la talla en metros de un individuo.	Cálculo del índice de masa corporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición (19,9 kg/m<sup>2</sup>) =1</li> <li>• Normal (20-25 kg/m<sup>2</sup>) =2</li> <li>• Sobrepeso (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) = 3</li> <li>• Obesidad (mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>) =4</li> </ul>
			DESVIACIÓN ESTANDAR, MODA.	
<b>Estadio</b>	Patológica	Descripción de las neoplasias gástricas que se basa mediante el	Clasificación TNM	
			MEDIA, MEDIANA, MODA,	

		estudio de varios exámenes para describir las características clínicas con la nemotecnia TNM, con la cual se asigna un grado al paciente de acuerdo a la diseminación del tumor.	FRECUENCIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio 1</li> <li>• Estadio 2</li> <li>• Estadio 3</li> <li>• Estadio 4</li> </ul>
<b>Supervivencia Global</b>	Biológica	Periodo que transcurre desde el diagnóstico de cáncer en el paciente, hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Calculo de años desde el diagnóstico del paciente, hasta su último control o su muerte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>

**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS**

### 3.1 Determinación de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidermoide humano tipo 2 (HER2/NEU), en pacientes del hospital SOLCA-LOJA con cáncer gástrico diagnosticados en el periodo 2012-2014.

Se distribuyó a los pacientes en dos grupos según su expresión del receptor HER2/Neu, en donde los HER2/NEU Positivos conformaron un 28% con un total de 8 casos, y los HER 2/NEU Negativos representaron 21 casos con un 72% respectivamente. Gráfico 1.



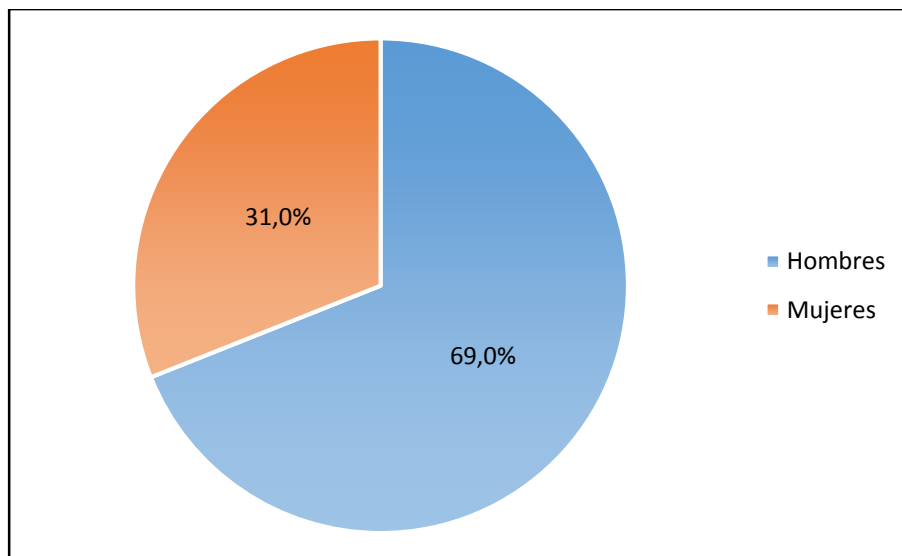
**Gráfico 1.** Grado de expresión del gen HER-2/ NEU.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de SOLCA-LOJA.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.2 Distribución de edad y sexo de la muestra general

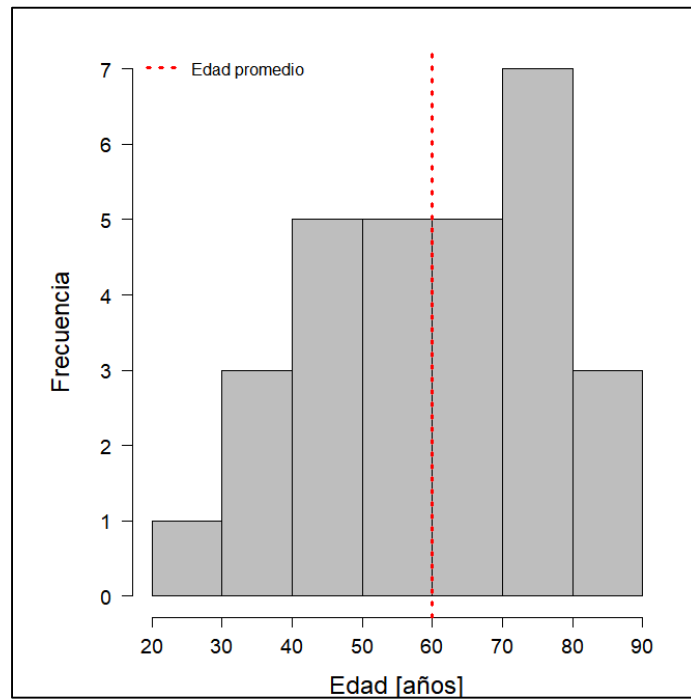
Se estudiaron un total de 29 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico. La edad promedio del estudio fue de 60 años (Rango: 20 - 83), la edad promedio de las mujeres estudiadas fue de 54,3 años (Rango: 20 – 77 años), y el de los hombres 62,9 (Rango: 38-83). La distribución de edad se muestra en los siguientes gráficos (gráfico 2 y 3).



**Gráfico 2.** Distribución del sexo, muestra general.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca-Loja.

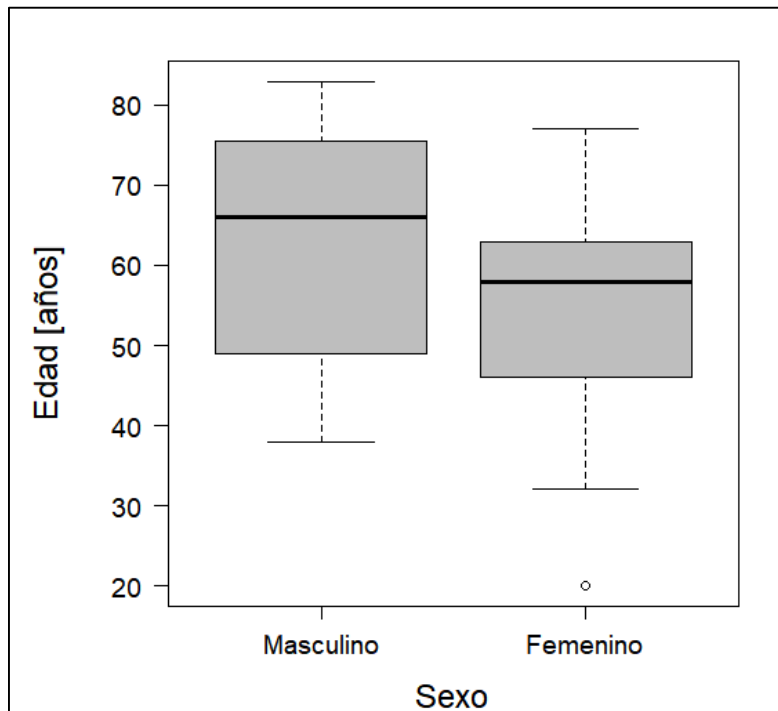
Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



**Gráfico 3.** Distribución de edad, muestra general.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca-Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



**Gráfico 4.** Distribución edad de acuerdo al sexo de la muestra general.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca-Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.3 Distribución de edad por sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2)

La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico es de 60,35 años (DS +/- 16,57), siendo de 58,75 años (DS +/-14,93) en los casos de Her 2 Neu positivo y de 60,52 años (DS +/-17,61) en los casos de Her 2 negativo. La edad máxima en Her 2 positivos es de 79 años y la mínima de 38 años; y en los Her 2 Negativos la máxima es de 83 años y la mínima de 20 años. Los datos se indican en la tabla 1.

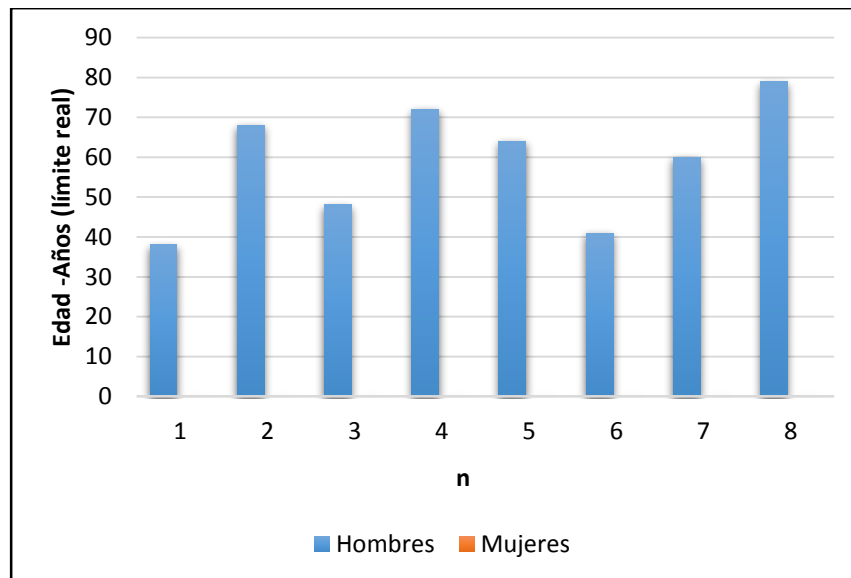
**Tabla 1.** Distribución de edad por expresión del receptor HER 2 NEU

HER	N	%	Media(DS)	Edad	
Negativo	21	72%	60,52 (17,61)	Mínima	38
				Máxima	79
Positivo	8	28%	58,75 (14,93)	Mínima	20
				Máxima	83

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

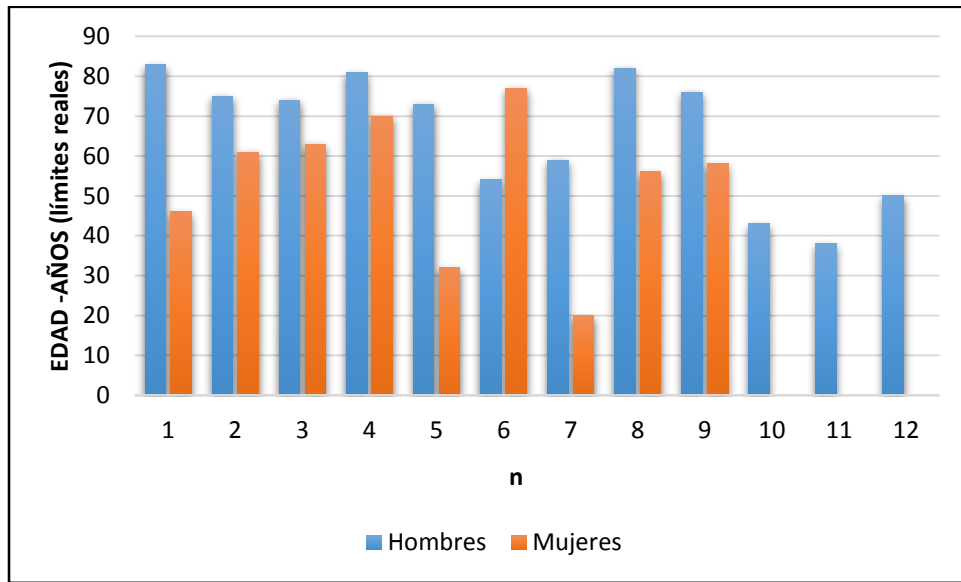
La distribución de edad y sexo por análisis de inmunohistoquímica para HER 2 positivo y negativo se muestra en los siguientes gráficos (Gráfico 5 y 6).



**Gráfico 5.** Distribución de edad y sexo que muestran HER 2/NEU positivo.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



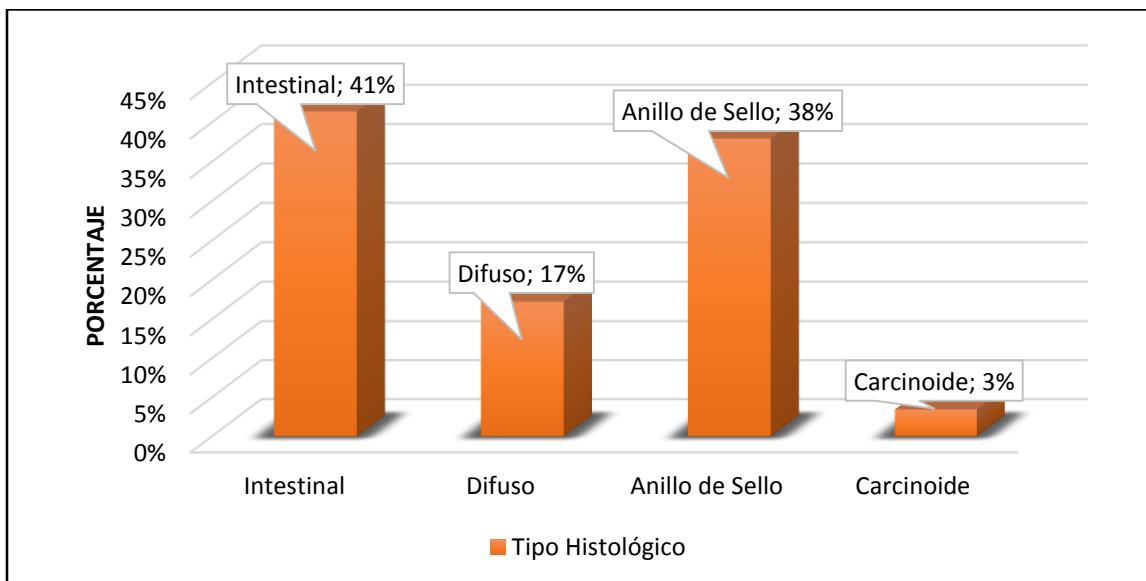
**Gráfico 6.** Distribución de edad, muestra Her2/Neu negativo.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca-Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.4 Determinación del tipo histológico y su relación her 2 neu.

De los 29 casos estudiados, el 41% corresponden al tipo intestinal (n=12), 38% de Anillo de Sello (n=11), el 17% tipo Difuso (n=5), 3 % Carcinoide (n=1). La distribución se muestra en el siguiente gráfico. (Gráfico 7). Y su distribución por sexo se presenta en la tabla 2.



**Gráfico 7.** Tipos Histológicos

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

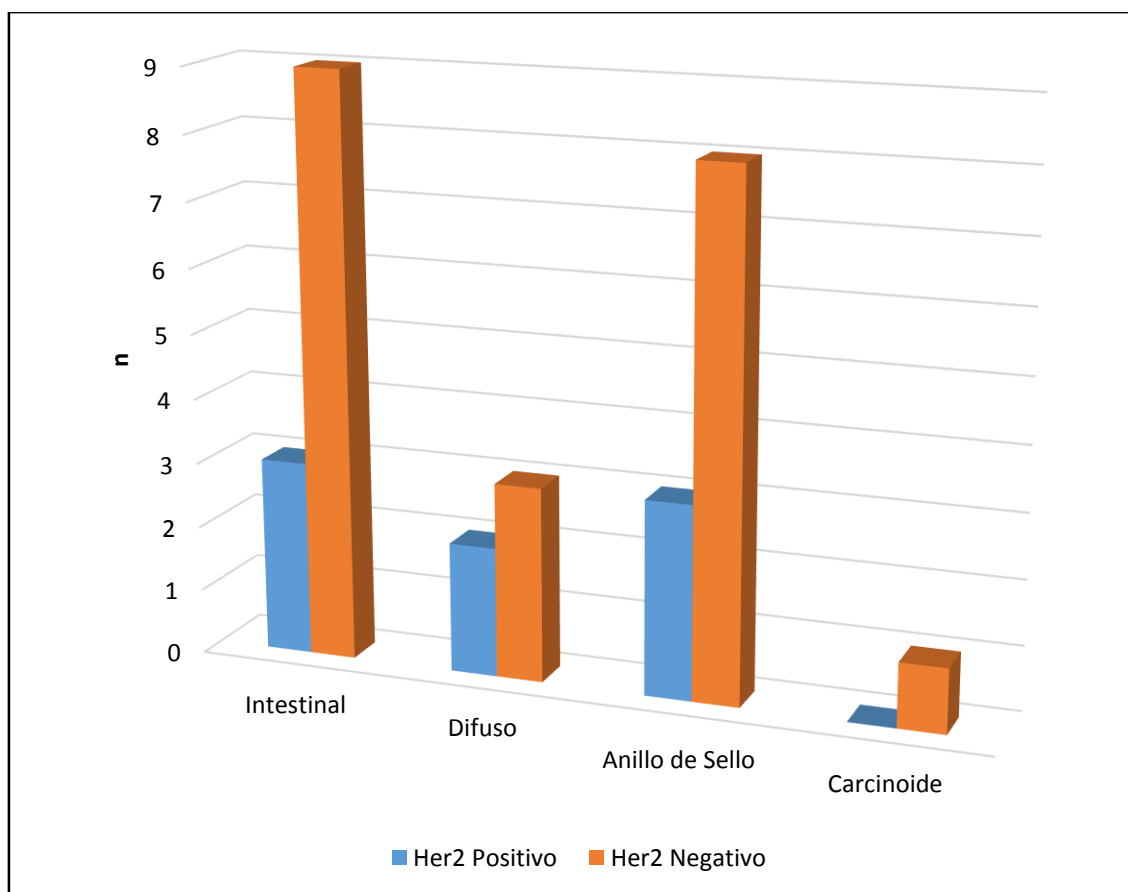
**Tabla 2.** Tipo histológico por sexo.

	Intestinal		Difuso		Anillo de Sello		Carcinoide		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Hombre</b>	9	75%	5	100%	6	55%	0	0	20	69%
<b>Mujer</b>	3	25%	0	0	5	45%	1	100%	9	31%
<b>Total</b>	12	100%	5	100%	11	100%	1	100%	29	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

En cuanto a la expresión del gen HER 2/NEU en relación al tipo histológico, se registraron un total de 8 neoplasias positivas, en donde un 38 % de casos correspondió al tipo intestinal (n=3), 25% al tipo difuso (n=2), y 37 % de Anillo de sello (n= 3). Los casos negativos conformaron un total de 21, con un 43% tipo intestinal (n=9), Difuso 14% (n=3), Anillo de sello 38% (n= 8), Carcinoide 5% (n=1). Como se muestra en el siguiente gráfico. (Gráfico 8)



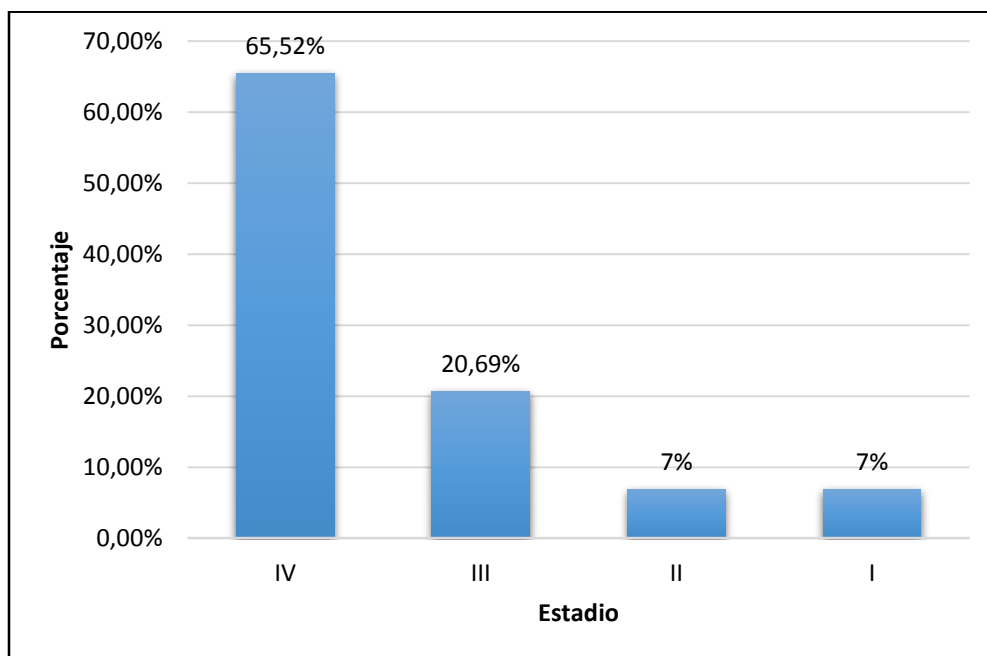
**Gráfico 8.** HER 2/NEU y su relación con el Tipo Histológico

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.5 Estadio tumoral y su relación con el imc y la sobreexpresión de HER2/NEU

En cuanto al estadiaje el 65% de los pacientes con sobre expresión del Her2/Neu debutaron en estadio IV, el 20,69% se encontraron en estadio III, finalmente el estadio I y II se presentaron en un 7% cada uno.

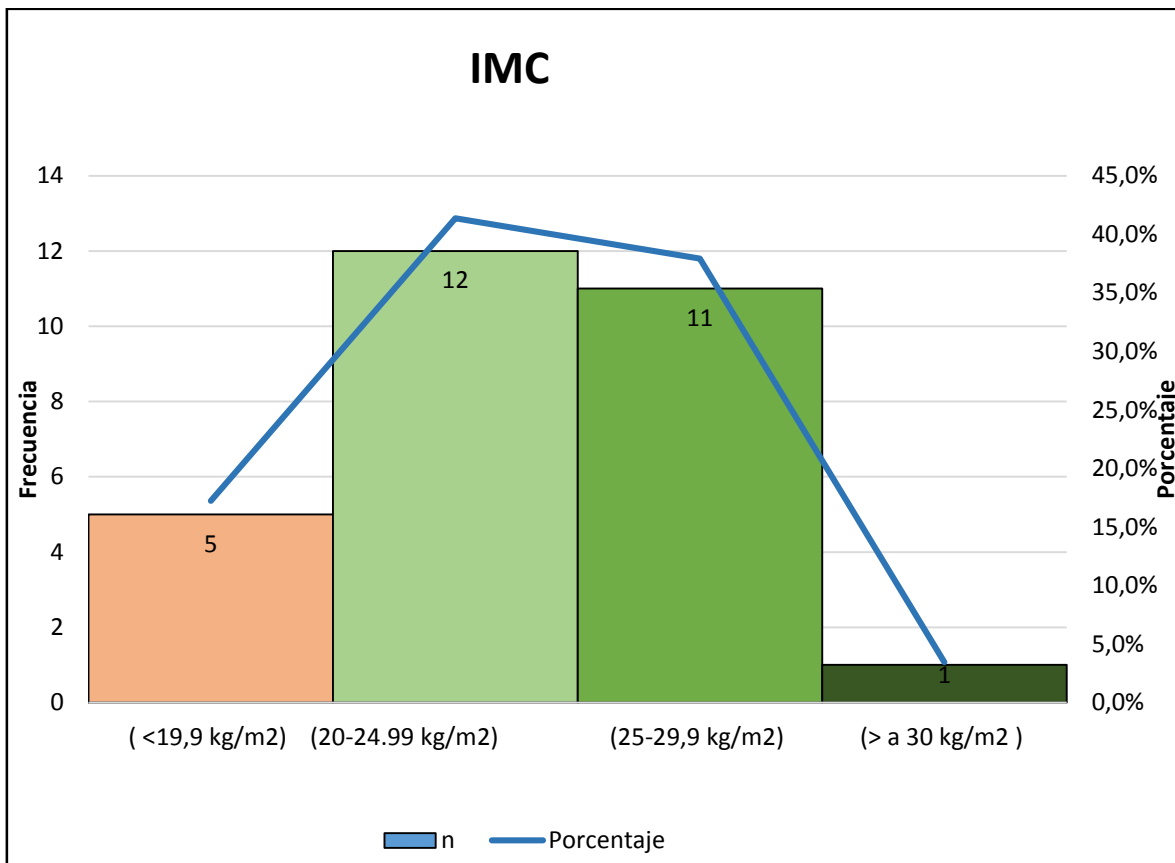


**Gráfico 9.** Estadiaje tumoral, muestra general

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de SOLCA LOJA.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

En cuanto al índice de Masa Corporal de la muestra general, tenemos como resultado que un 17,2 % se encontraba con desnutrición (n=5), un 41,4 % con IMC normal (n=12), con sobrepeso 37,9% (n=11), y con obesidad 3,4% (n=1). Como se observa en los siguientes gráficos.



**Gráfico 10.** IMC, muestra general

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.  
 Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

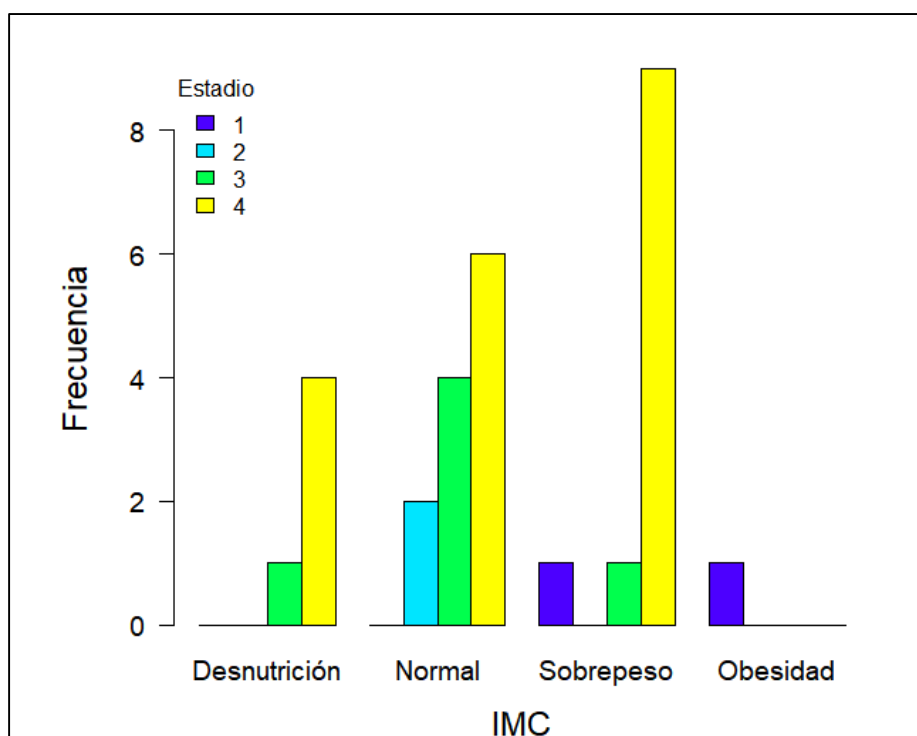
En lo que respecta a la relación entre el IMC y el estadio clínico se obtiene, que para los pacientes con desnutrición (n=5); 80% se encontraba en estadio IV (n=4), 20 % en estadio III (n=1), para normales (n= 13); el 15,4% estuvo en estadio II (n=2), 38,5% estadio III (n=5), 46,2% estadio IV (n=6), Sobrepeso (n=10); 10% estadio I (n=1), estadio III 10 % (n=1), estadio IV 80% (n=8), para obesidad un solo paciente en estadio I. Tal y como se puede observar en la siguiente tabla, y gráfico.

**Tabla 3.** Relación IMC – Estadio clínico.

Estadio	Desnutrición ( <19,9 kg/m2)		Normal (20-24.99 kg/m2)		Sobrepeso (25-29,9 kg/m2)		Obesidad (> a 30 kg/m2 )	
		%		%		%		%
I	0	0	0	0	1	10%	1	100%
II	0	0	2	15,4%	0	0	0	0
III	1	20%	5	38,5%	1	10%	0	0
IV	4	80%	6	46,2%	8	80%	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>	<b>1</b>	<b>100%</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



**Gráfico 11.** IMC – Estadio, muestra general

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

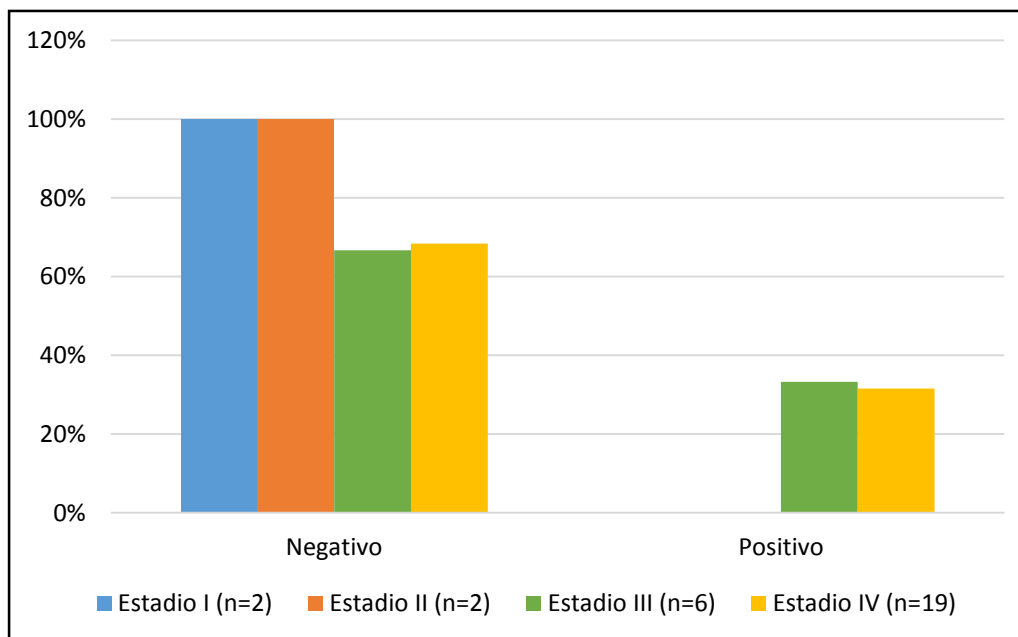
El análisis de la sobreexpresión de HER2/NEU por estadio clínico se presenta en la tabla 4; y su representación en el gráfico 12.

**Tabla 4.** Estadiaje tumoral y HER2/NEU.

Estadiaje Tumoral	HER2/NEU n (%)	
	Negativo	Positivo
I (n=2)	2 (100%)	0
II (n=2)	2 (100%)	0
III (n=6)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
IV (n=19)	13 (68,4%)	6 (31,6%)

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



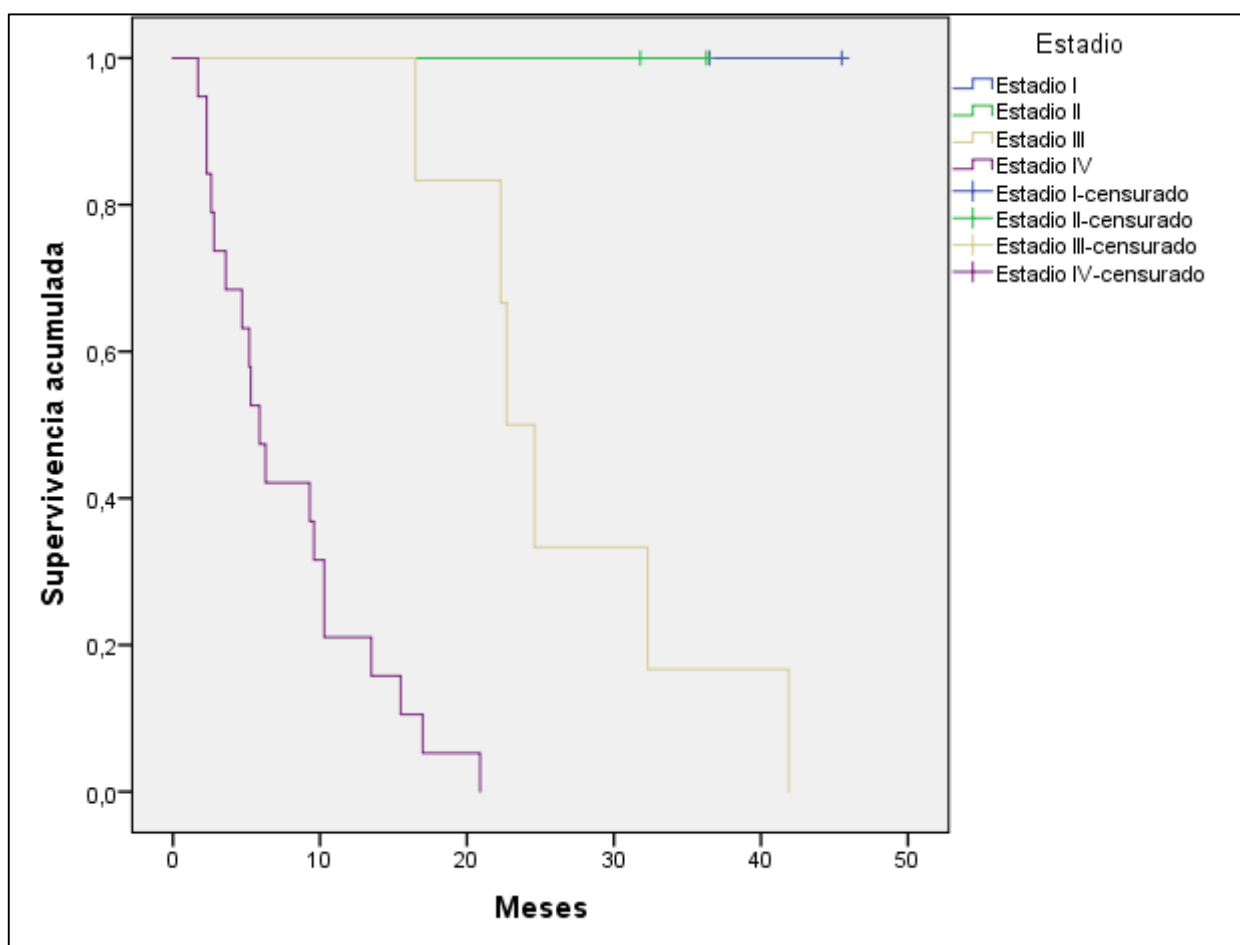
**Gráfico 12.** Expresión HER 2 NEU por estadio clínico en pacientes con Ca gástrico.

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de SOLCA LOJA.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.6 Correlación entre el estadio clínico como factor pronóstico en la supervivencia global general en los pacientes con cáncer gástrico diagnosticadas en el año 2012-2014

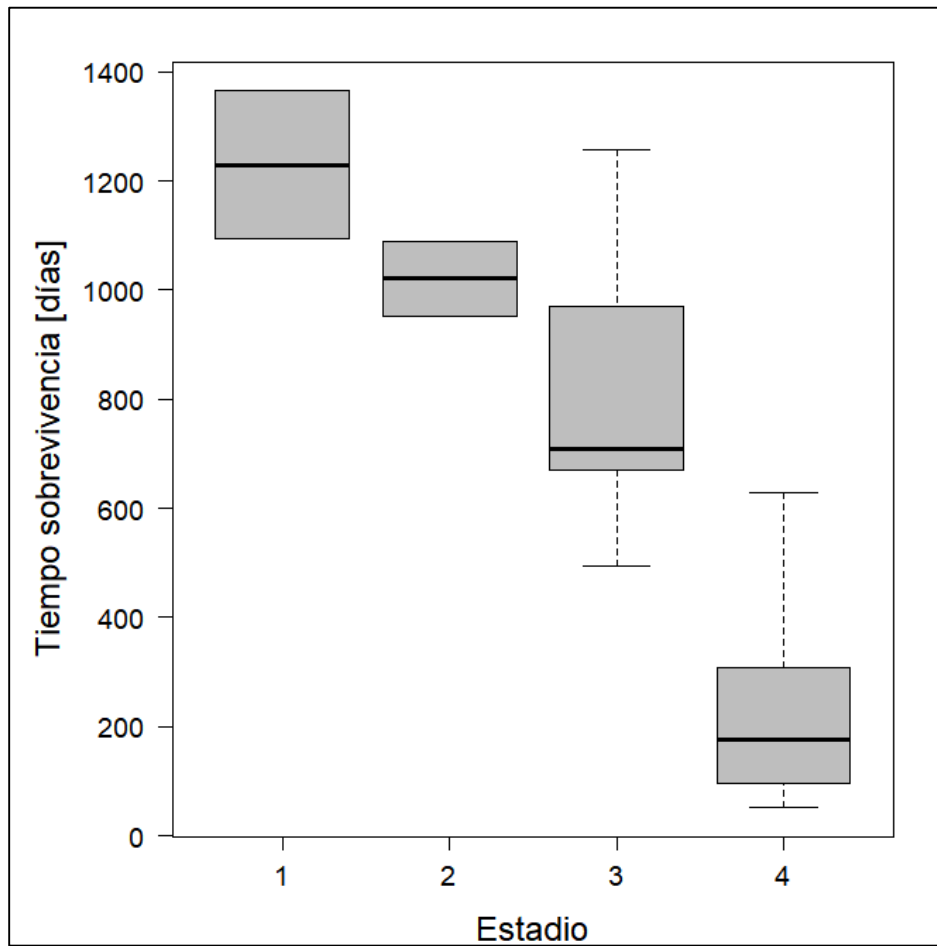
La supervivencia según los estadios clínicos en esta investigación fue medida por el método de Kaplan Meir; con relación a los porcentajes de supervivencia general, nuestros datos muestran que la supervivencia global de la muestra fue del 13,8%, a su vez esta fue del 100% para el estadio I y II, 0 % para el estadio III y IV. Lo resultados se muestran en el gráfico 13 y su distribución en el 14.



**Gráfico 13.** Supervivencia global a 5 años por estadio clínico. Log Rank p:0.000

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de SOLCA LOJA.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.



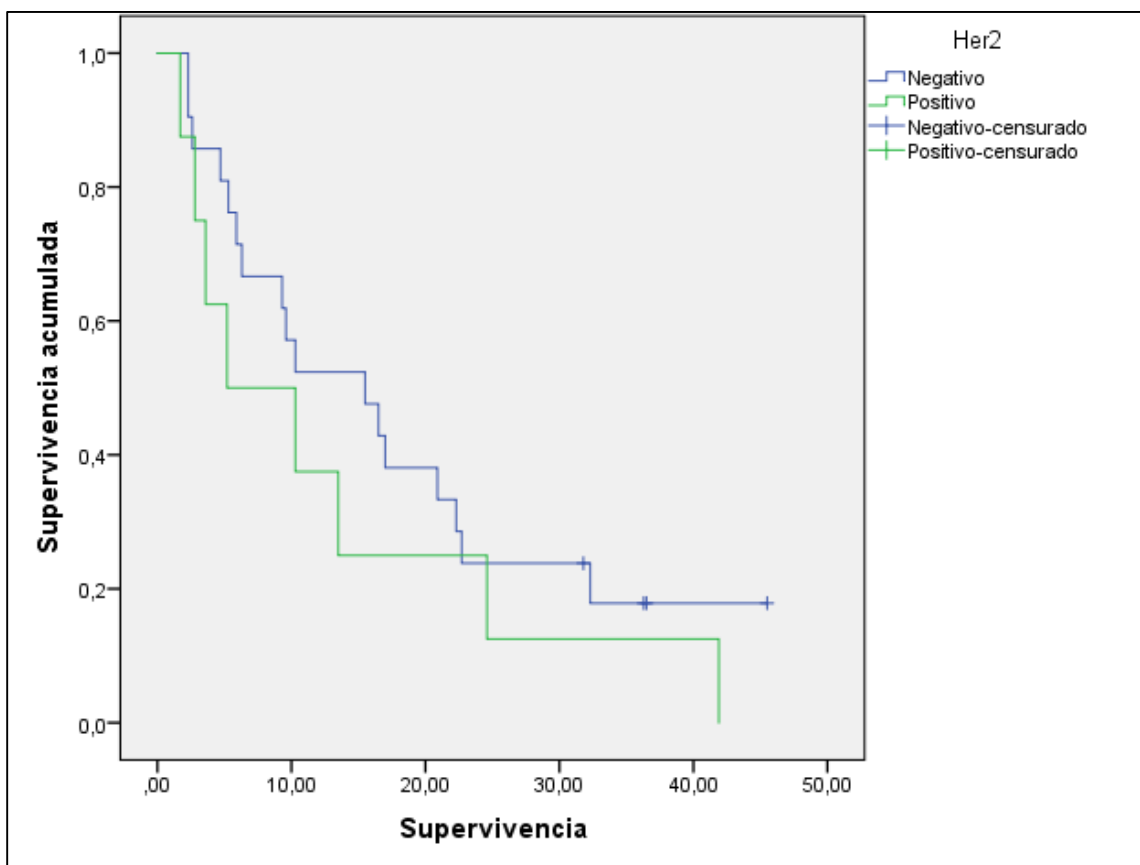
**Gráfico 14.** Diagrama de cajas y bigotes, Supervivencia global a 5 años por estadio clínico. Log Rank p: 0.000

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de SOLCA LOJA.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

### 3.7 Correlación entre el estadio clínico y la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) como factor pronóstico en la supervivencia global general.

El análisis de la supervivencia global general en estadios avanzados, de acuerdo con la expresión del gen HER 2 NEU, muestra una supervivencia general del 19% para HER 2 NEU Negativo y 0 % para HER 2 NEU Positivo; como se lo presenta en el gráfico 15.



**Gráfico 15.** Supervivencia global de casos Her 2 Neu Negativos y positivos en estadios. Log Rank p: 0.329

Fuente: Ficha de recolección de datos; adquirida del sistema de gestión informática de Solca Loja.

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

## DISCUSIÓN

El cáncer de gástrico constituye la quinta neoplasia más común el mundo, y supone la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos después del cáncer de pulmón. (Ferlay et al., 2012). El oncogén Her2/Neu se sobreexpresa en una fracción significativa de los carcinomas humanos de mama, ovario, pulmón y gástrico de manera que se correlaciona con un mal pronóstico. Motivo por el cual se quiso demostrar la correlación clínica y patológica de los pacientes estudiados, para ello se utilizaron variables clínicas, y anatomopatológicas.

En nuestro país el cáncer gástrico ocupa el primer lugar en incidencia en lo referente a este tipo de cáncer en todo Sudamérica, (SOLCA, 2014). La alta mortalidad que se relaciona con esta enfermedad y el importante deterioro en la calidad de vida que produce, nos indican que el cáncer gástrico es un problema de salud pública en Ecuador, para el cual se requieren estudios de investigación que nos permitan establecer medidas para su prevención, diagnóstico y tratamiento

Los resultados del presente estudio logran demostrar la asociación entre la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2/Neu) en el cáncer gástrico, en todos los pacientes que conformaron la cohorte de estudio, diagnosticados con Cáncer Gástrico en el periodo 2012-2014, documentándolo como factor de riesgo y mal pronóstico; que de forma independiente se asocian con la supervivencia global a 5 años. Adicionalmente éste es el primer estudio poblacional en la región que describe el comportamiento epidemiológico de la sobreexpresión de este gen en esta enfermedad neoplásica. Por lo cual el análisis de los resultados del presente trabajo representa un gran avance en el conocimiento y comportamiento de esta patología en nuestra población; aportando información de nuestra localidad; en la cual se representa lo siguiente:

La edad constituye una de las principales características relevantes de nuestro estudio; en este trabajo se reporta una edad promedio de 60,35 años, con un promedio de 54,3 años para las mujeres, y de 62,9 años para los hombres; resultados que se correlacionan con los descritos en "Epidemiology of Stomach Cancer" (Brenner, Rothenbacher, & Arndt,

2009), además diversos estudios lo respaldan; describiendo una mayor incidencia a partir de la séptima y octava décadas de la vida, con un promedio 65 años. (Rodríguez et al., 2011). Quienes también citan que con una edad menor de 40 años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, como los poco diferenciados o con histología de células en anillo de sello.

En lo que respecta al sexo, a pesar de que las diferencias internacionales en la incidencia son muy pronunciadas, (Piñol Jiménez & Paniagua Estévez, 2012), las variaciones del sexo en nuestro estudio, siguen una proporción dos veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres, con un 69% y 31 % respectivamente, es decir que dicho hallazgo se puede correlacionar con lo descrito por en la literatura, donde reza que el cáncer gástrico es más frecuente en hombres. (Jurado, 2008).

Tomando en cuenta que en nuestro estudio solo se sometieron para el análisis las biopsias gástricas que constaban con estudio mediante Inmunohistoquímica, y no la muestra general, podemos concluir que los datos epidemiológicos de frecuencia según sexo y la edad de presentación, se podrían correlacionar con los hallazgos descritos en la literatura, sin embargo al no ser representativa la muestra de la población general, estos datos constituyen una debilidad del estudio.

La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) se ha consolidado como una parte esencial del reporte patológico en el cáncer gástrico, aquellas neoplasias que lo sobre expresan, tienden a ser menos diferenciadas, con mayor capacidad proliferativa y peor pronóstico; por lo que su papel como un factor de crecimiento influye de manera importante tanto en la actividad biológica como en la diferenciación celular, convirtiéndose en un pilar importante para la progresión del cáncer gástrico.

La frecuencia de la amplificación o sobreexpresión del Her2/Neu varía ampliamente en la literatura, en donde se reportan valores de entre un 7 y un 27% en los adenocarcinomas gástricos (Alvarado et al., 2017); en este estudio, de los 29 casos analizados 72% fueron negativos (0,1,2+) y 28% fueron positivos (3+), encontrándose dentro de los rangos esperados; comparables con valores en estudios similares en la región con un “9%” (Beltran & Yabar, 2010) en un estudio peruano, “11, 2 %” (García, Uribe, & Niño, 2015) en un estudio colombiano y en estudios internacionales con “ 11 %” (Roa, Slater,

Carvajal, Schalper, Toro, et al., 2013) en un estudio chileno, “7%” (Alvarado et al., 2017), en un estudio Mexicano y del “22, 1 %” en el estudio ToGA. (Bang et al., 2010)

La edad media de los pacientes fue de 58,75 años al momento del diagnóstico para los casos de HER2/Neu positivo, y de 60,52 años en los casos de Her 2/Neu negativo. Esto coincide con datos obtenidos en el estudio “Immunohistochemical assessment of HER2 expression in gastric cancer. A clinicopathologic study of 93 cases”. (Alvarado et al., 2017). En donde se reporta una sobreexpresión en una edad promedio de “64 años”. Por otra parte, en nuestro estudio la edad máxima en Her 2 positivos fue 79 años y la mínima de 38 años; y en los Her 2 Negativos la máxima fue 83 años y la mínima de 20 años. Límites que difieren en cierto grado con los que se observan en el estudio ToGa. (Bang et al., 2010), debido en cierta parte a las diferencias en el tamaño muestral.

Los subtipos histológicos del estudio coinciden con lo reportado en otras series, en las que el adenocarcinoma intestinal ocupa la mayoría de casos. Tal y como se describe en el estudio “Diagnosis, staging and treatment of gastric cancer in Colombia from 2004 to 2008”. (Oliveros & Navarrera, 2012). En el cual analizó 600 pacientes, en donde los subtipos histológicos en orden de frecuencia fueron; intestinal (75,9%), difuso (19,7%) y mixto en 4,3%. Resultados similares en porcentajes a este estudio, en donde el tipo intestinal ocupó un 41 % (n=12), un 38% de Anillo de Sello (n=11), el tipo difuso conformó el 17% (n=5), y 3 % Carcinoide (n=1). Datos análogos al tipo histológico más frecuente se obtuvieron en estudios regionales (Quiñones, Portanova, & Yabar, 2011) con el 58,3% para el tipo intestinal.

En cuanto a la expresión del gen Her 2/Neu en relación al tipo histológico, se ha asociado una mayor sobreexpresión en el subtipo intestinal sobre el difuso. En un estudio realizado en pacientes chilenos, se encontró una positividad (+3) en el 16,4% del total de los tumores del tipo intestinal, y el resto en el tipo mixto con 3,5%. (Roa, Slater, Carvajal, Schalper, De Toro, et al., 2013). Datos similares a los obtenidos en este estudio, en donde se registraron un total de 8 casos positivos, de los cuales un 38 % correspondió al tipo intestinal (n=3), y 25% al tipo difuso (n=2), el resto con un 37% al subtipo anillo de sello (n= 3). En el estudio ToGA también se reportan mayores tasas de positividad de la oncoproteína Her2/ Neu en los adenocarcinomas gástricos del subtipo intestinal (32,2%,  $p < 0,001$ ) comparado con los difuso. (Bang et al., 2010). Por otra parte los casos negativos conformaron un total de 21, con un 43% tipo intestinal y 14% difusos.

El presente estudio determinó, para el estadio tumoral de los pacientes al momento de su diagnóstico, que el estadio IV fue el más frecuente con un 65,52 %, seguido del estadio III con 20,69 %, y con un 7% los estadios II y I respectivamente; datos afines a los reportes de (Chua & Merrett, 2012), en donde reportan en su estudio “Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes - a systematic review.” (2012), para los estadios III y IV un 56 %, y un 44 % para los estadios I/II. Además el presente trabajo reveló que la mayor parte de los adenocarcinomas gástrico, que sobre-expresaron HER2/Neu presentaban estadios avanzados al momento del diagnóstico, ocupando un 33,3 % de positividad para el estadio III, (n=2) y un 31,6 % para el estadio IV; dato que demuestra la mayor relevancia en estos estadios, tal y como lo respaldan datos obtenidos en un estudio peruano, en donde se reportó una sobreexpresión del 20,8 % para el estadio III y 10,3 % para el IV. (Beltran & Yabar, 2010). A su vez los resultados de este análisis demuestran que los casos que sobreexpresan la oncoproteína HER 2/Neu, tienen una posibilidad del 33,3 % y 31,6% de desarrollarse en estadios avanzados (III y IV) al momento del diagnóstico, respecto a quienes no la expresan; 66,7% III, y 68,4% para el IV.

En cuanto al índice de Masa Corporal de los pacientes al momento de su diagnóstico, tenemos que la mayoría se encontró con un IMC normal; 41,4 % (n=12), un 17,2 % con desnutrición (n=5), con sobrepeso 37,9% (n=11), y con obesidad 3,4% (n=1). Datos afines a los que se reportan por un estudio en pacientes de Guatemala en donde describen que un 70 % de los pacientes con cáncer gástrico presentaron un IMC normal, y únicamente el 26%, presentaron cierto grado de emaciación (Joachín, 2015). Esto contrasta con lo reportado por un análisis chileno en donde cita que la pérdida de peso y la desnutrición, son hallazgos frecuentes en pacientes con tumores del tracto gastrointestinal. (Valenzuela et al., 2012). Por otra parte con respecto al IMC y el estadio clínico, la literatura reporta que el 76,6% de los pacientes con tumores localmente avanzados o metastáticos presentan desnutrición de algún grado (Fernández et al., 2013). Cifras que se corresponden con las de este estudio en donde para los estadios avanzados III y IV se reportan tasas de desnutrición del 20 y 80% respectivamente. Del mismo modo el estudio NUPAC21 realizado en pacientes con estadios avanzados mostro un 52% de desnutrición. (Segura et al., 2005).

El estadio clínico y la supervivencia tienen una relación inversamente proporcional. Según Datos del Instituto Americano del Cáncer (NCI), la tasa de supervivencia general a 5 años de los pacientes con cáncer gástrico es del 31%. Para el estadio 0 es cercana al 100 %; para el estadio I del 94%; estadio II 82%; estadio III 54% - 18%; y estadio IV <18 %. (SEER, 2014). En este estudio la supervivencia global de la muestra fue del 13,8 %, y se presentan cifras similares únicamente para el estadio I y II en donde fue del 100%, y del 0 % para el estadio III y IV.

Respecto a la supervivencia global y su relación con la sobreexpresión del Her2/Neu como factor pronóstico, un estudio afirma que la positividad al gen Her2/Neu se plantea como un factor pronóstico negativo en cáncer gástrico, correlacionándolo con pobres tasas de supervivencia. (Beltran & Yabar, 2010). Y en este estudio se demuestra, al revelar que en los casos que sobreexpresan Her 2/Neu la supervivencia global es menor en comparación con quienes no lo sobreexpresan, mostrando que la supervivencia global general en pacientes Her2/Neu positivos es del 0% respecto al 19 % en los Her2/Neu negativos. Datos a fines a los que describe un estudio en donde, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 42%, y 52% en pacientes con y sin sobreexpresión de Her2/Neu, respectivamente. (Chua & Merrett, 2012). Además, se demuestra que la supervivencia en los casos que sobreexpresión Her2/Neu comienza a decaer escalonadamente a partir del primer mes de su diagnóstico, hasta un 12 % a los 2.5 años. Valor que se mantiene hasta decaer completamente a los 3.6 años. Estos resultados se corresponden con lo descrito en un estudio japonés en donde menciona que la amplificación de Her2/Neu es un factor pronóstico independiente, y los pacientes que exhiben la amplificación de Her2/Neu son candidatos potenciales para nuevas terapias adyuvantes que implican el uso de anticuerpos monoclonales. (Park et al., 2006)

El presente estudio se enfocó en estudiar el comportamiento de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidermoide humano tipo 2 (Her2/Neu) en los pacientes con cáncer gástrico, a través de la revisión de las diferentes variaciones de esta patología en los pacientes del estudio, mediante el análisis de sus historias clínicas, con el objetivo de demostrar que existe una relación directa entre la sobreexpresión de Her2/Neu y la supervivencia global a 5 años; y con la finalidad de proveer un estudio con información

del comportamiento de esta patología en nuestra población, y así poder obtener mejores estrategias y medidas terapéuticas y por ende mejores resultados en cuanto al pronóstico de esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

Se determinó la realización del estudio inmunohistoquímico para sobreexpresión de Her2/Neu a 29 biopsias gástricas, representando un porcentaje muy bajo, considerando la muestra inicial de casos del estudio de 393 pacientes, lo cual se puede explicar por limitantes como el alto precio y la falta de disponibilidad de recursos en el Hospital para realizar la prueba.

Se determinó para los pacientes con cáncer gástrico que el porcentaje de casos Her2/Neu negativos fue del 72 % y que la sobreexpresión de la oncoproteína fue del 28 %.

En cuanto a las características clínicas de la población, el 69 % de pacientes del estudio fueron hombres y el 31% mujeres, estableciéndose una mayor incidencia en el sexo masculino. En relación a la edad, la media general de la muestra fue de 60,35 años; con un promedio de 54,3 años para las mujeres y de 62,9 años para los hombres. Encontrándose una relación directamente proporcional entre la edad de presentación y la enfermedad, siendo más frecuente a partir del cuarto decenio de vida. A la vez la edad media para los pacientes Her2/Neu positivos fue 58,75 años y de 60,52 años en los casos de Her 2 negativo al momento del diagnóstico.

En relación al índice de masa corporal como medida antropométrica, asociada al cáncer gástrico, por sí sola no nos orienta al grado de compromiso metabólico real de estos pacientes, ya que solo un 17,2 % curso con desnutrición, y un 41,4 % se encontró con peso ideal para la talla. Una mejor medida constituiría el estudio de proteínas séricas, asociado al estudio del antecedente de pérdida de peso de más del 10 % en los últimos 6 meses. Por otra parte resulta interesante el relacionar el IMC con el estadio clínico, ya que se obtienen tasas de desnutrición del 20 % y 80% para los estadios III y IV respectivamente, corroborando que en los estadios avanzados existe mayor compromiso de la reserva metabólica, siendo un factor de mal pronóstico.

En el estudio del subtipo histológico, el adenocarcinoma intestinal ocupó el primer lugar con un 41 % del total de casos, en los cuales la tasa de sobreexpresión de Her2/Neu fue la más alta, con un 38 %. Del mismo modo para los casos Her2/Neu negativos el sub tipo intestinal ocupó la mayoría de casos con 43 %, seguido del tipo Anillo de sello con 38%.

En lo que respecta al estadio clínico, la mayoría de pacientes incluidos en el estudio se encontraron con un estadio avanzado al momento del diagnóstico; en donde el estadio IV fue el más frecuente con un 65,52 %, seguido del estadio III con 20,69 %. Esto corrobora lo descrito por la literatura, en donde se menciona que la gran mayoría de casos se diagnostican en estadios avanzados, hecho que reviste de gran importancia y que justifica la gran tasa de mortalidad para esta enfermedad.

La sobreexpresión de la oncoproteína se dio únicamente en los estadios III y IV, en donde fue del 33,3 % y 31,6 % respectivamente. A la vez estos pacientes obtuvieron una tasa de supervivencia a los 2.5 años del 12%, y del 0% a los 5 años, contrastando con la supervivencia obtenida en los casos negativos donde fue del 19% a los 5 años, determinándolo así, como un factor independiente de mal pronóstico en la supervivencia global.

Al estudiar mediante inmunohistoquímica la sobreexpresión del receptor Her2/Neu se identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global, en los cuales se podría valorar el beneficio terapéutico del uso de quimioterapia estándar y Trastuzumab, en pro de mejorar el pobre pronóstico a 5 años de estos pacientes.

## RECOMENDACIONES

Al Hospital SOLCA – Loja y a todos los departamentos de Patología, en la medida de lo posible, implementar protocolos de detección temprana mediante el análisis por Inmunohistoquímica de todas las biopsias gástricas que apliquen para dicha prueba, con la meta de detectar a posibles candidatos para el tratamiento contra la sobreexpresión del gen Her2/Neu.

Al cuerpo médico pertinente, establecer como medida obligatoria y rutinaria el adecuado llenado de historias clínicas de todos los pacientes, con la finalidad de llevar un registro correcto de la evolución clínica de esta y muchas patologías más, cumpliendo así con el compromiso ético y profesional que se tiene con el paciente, y a su vez facilitando la implementación de estudios que se sirvan de estos datos en pro de la salud.

A las autoridades de Salud Pública incentivar la realización de estudios similares en los hospitales que cuenten con centros oncológicos, con el objetivo de sentar bases epidemiológicas más certeras sobre esta patología en nuestra y todas las provincias del Ecuador.

Este estudio se presta como una herramienta base, y a su vez recomienda ampliar en más investigaciones considerando un sinfín de variables distintas a las ya analizadas como tratamientos, factores pronósticos, supervivencia global, etcétera; de modo que a través de estas investigaciones se logre construir una fuente de información precisa y aplicada a nuestra localidad, para así tener un mejor entendimiento del comportamiento del cáncer gástrico en nuestra población.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alvarado, I., Hernández, G., Ruelas, S., Villaverde, A., Montes, D., & Roberto, J. (2017). *Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión del HER2 en cáncer gástrico. Estudio clínico-patológico de 93 casos. CIRUGÍA y CIRUJANOS: Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía*. Mexico D.F.  
<https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.016>
- Andreoli, A., De Lorenzo, A., Cadeddu, F., Iacopino, L., & Grande, M. (2011). New trends in nutritional status assessment of cancer patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(5), 469–480. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744742>
- Arango, L. A., & Pinzón Alberto Angel. (2013). CÁNCER INCIPIENTE DEL ESTÓMAGO, REVISTA DE CIRUGÍA, MEDICINA, SALUD. Retrieved May 22, 2017, from <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/cirugia/vc-092/cancer-estomago/>
- Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., ... ToGA Trial Investigators. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9742), 687–697.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- Baselga, J. (2001). Herceptin® Alone or in Combination with Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Pivotal Trials. *Oncology*, 61(2), 14–21. <https://doi.org/10.1159/000055397>
- Baselga, J., & Swain, S. M. (2009). Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews. Cancer*, 9(7), 463–475.  
<https://doi.org/10.1038/nrc2656>
- Baykara, M., Benekli, M., Ekinci, O., Irkkan, S. C., Karaca, H., Demirci, U., ... Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). (2015). Clinical Significance of HER2 Overexpression in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19(9), 1565–1571. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2888-y>

- Bedoya, Á., Santacruz, C., & Cifuentes, Y. (2012). Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en una área de alto riesgo de cáncer gástrico. *Asociación Colombiana de Cirugía*, 23(1m), 275–281. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572012000400004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000400004)
- Beltran, B., & Yabar, A. (2010). *Revista de gastroenterología del Perú órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú. Revista de Gastroenterología del Perú* (Vol. 30). Sociedad de Gastroenterología del Perú. Retrieved from [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292010000400006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292010000400006&script=sci_arttext)
- Bosman, F. T., World Health Organization., & International Agency for Research on Cancer. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system*. (Fred T. Bosman, Ed.) (4th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Retrieved from <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Digestive-System-2010>
- Brenner, H., Rothenbacher, D., & Arndt, V. (2009). Epidemiology of Stomach Cancer. In *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* (Vol. 472, pp. 467–477). [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0_23)
- Burke, H. B. (2004). Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(19), 1408–1409. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh293>
- Castaneda Vega, C. (2015). Riesgos de una mala alimentación. Retrieved July 15, 2017, from <http://blogs.funiber.org/salud-y-nutricion/2015/05/06/riesgos-de-una-mala-alimentacion>
- Cerezo, L. (2005). Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 129–134. <https://doi.org/10.4321/S0378-48352005000300004>
- Cerezo, L. (2005). Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 129–134. <https://doi.org/10.4321/S0378-48352005000300004>

48352005000300004

- Chua, T. C., & Merrett, N. D. (2012). Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-A systematic review. *International Journal of Cancer*, *130*(12), 2845–2856.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.26292>
- Colomer, R., Montero, S., Ropero, S., Solanas, M., & Escrich, E. (2001). El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama The HER2 oncogene as an example of diagnostic and therapeutic progress. *Revista Española de Senología y Patología Mamaria*, *14*(1), 8–19.
- Coussens, L., Yang-Feng, T. L., Liao, Y. C., Chen, E., Gray, A., McGrath, J., ... Francke, U. (1985). Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science (New York, N. Y.)*, *230*(4730), 1132–1139. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2999974>
- de Martel, C., Forman, D., & Plummer, M. (2013). Gastric Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, *42*(2), 219–240. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.003>
- Espejo, H., & Siancas, J. (2013). Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. Retrieved May 29, 2017, from [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/gastro/Vol\\_23N3/clasificacion.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/gastro/Vol_23N3/clasificacion.htm)
- Esquivel, O., Castelan, E., & Espinoza, M. de L. P. (2012). Expresión de Her-2/neu en adenocarcinoma gástrico. Experiencia de 10 años (2001-2011) en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Centro Médico Nacional Noreste. *Patología Revista Latinoamericana Volumen Patología*, *50*(25), 80–86. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2012/rlp122d.pdf>
- Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- Fernández, M. T., Saenz, C. A., Sás, M. T. de, Alonso Urrutia, S., Bardasco, M. L., Alvez, M. T., ... Mato, J. A. (2013). Desnutrición en pacientes con cáncer: una experiencia de cuatro años. *Nutrición Hospitalaria*, *28*(2), 372–381.

<https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6239>

Ferrer López, I. (2007). *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica*.

Retrieved from [http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_ULCERA.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf)

García, C. A., Uribe, C. J., & Niño, P. M. (2015). *Médicas UIS. REVISTA MÉDICAS UIS*

(Vol. 28). Universidad Industrial de Santander. Retrieved from

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192013000200003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192013000200003)

Gómez, C., Peña, M., de Cos Blanco, A. ., Rosado, C., & Castillo, R. (2000). Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. In *Soporte Nutricional en el paciente oncológico* (pp. 43–56). Retrieved from

[http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_04.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf)

Gress, F., Schmitt, C., Savides, T., Faigel, D. O., Catalano, M., Wassef, W., ... Affronti, J.

(2001). Interobserver agreement for EUS in the evaluation and diagnosis of submucosal masses. *Gastrointestinal Endoscopy*, 53(1), 71–76.

<https://doi.org/10.1067/mge.2001.111384>

Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., van de Vijver, M., Kim, W., ... Henkel, T.

(2008). Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 52(7), 797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>

Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R., & Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric

cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), 251–261. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021>

Hutka, M., Okines, A., & Cunningham, D. (2011). Trastuzumab in Gastric Cancer.

*International Journal of Clinical Reviews*. <https://doi.org/10.5275/ijcr.2011.07.04>

Jo, V. Y., & Smith, S. C. (2015). *Molecular Oncology Testing for Solid Tumors: A*

*Pragmatic Approach*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16304-8>

Joachín, J. A. (2015). “ *Caracterización Clínica Y Patológica Del Cáncer Gástrico Y*

*Correlación Con La Expresión Del Gen Her2 .”* UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.

- Jurado, C. A. (2008). Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 23, 85–99. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v23n2/v23n2a5.pdf>
- Kajitani, T., & Kajitani, T. (1981). The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *The Japanese Journal of Surgery*, 11(2), 127–139. <https://doi.org/10.1007/BF02468883>
- Klapper, L. N., Glathe, S., Vaisman, N., Hynes, N. E., Andrews, G. C., Sela, M., & Yarden, Y. (1999). The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(9), 4995–5000. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.4995>
- Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
- Lauren, P. (1965). THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 64, 31–49. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14320675>
- Levi, F. (2014). *Cancer incidence in five continents, vol. VI. European Journal of Cancer* (Vol. 29). Lyon, France. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90227-7](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90227-7)
- López, F., Concha, A., Corominas, J., Garcia, T., García, E., & Iglesias, M. (2011, January). Consenso de la Sociedad Espanola de Anatomía Patológica (SEAP) ~ y de la Sociedad Espanola de Oncología Médica (SEOM) ~ sobre la determinación de HER2 en el carcinoma gástrico. *Elsevier España, S.L*, 17. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Vera\\_Sempere/publication/251702675\\_Consenso\\_de\\_la\\_Sociedad\\_Espanola\\_de\\_Anatomia\\_Patologica\\_SEAP\\_y\\_de\\_la\\_Sociedad\\_Espanola\\_de\\_Oncologia\\_Medica\\_SEOM\\_sobre\\_la\\_determinacion\\_de\\_HER2\\_en\\_el\\_c](https://www.researchgate.net/profile/Vera_Sempere/publication/251702675_Consenso_de_la_Sociedad_Espanola_de_Anatomia_Patologica_SEAP_y_de_la_Sociedad_Espanola_de_Oncologia_Medica_SEOM_sobre_la_determinacion_de_HER2_en_el_c)

arcinoma\_gastrico/links/54babac00

- Ma, J., Shen, H., Kapesa, L., & Zeng, S. (2016). Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology Letters*, 11(5), 2959–2964. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4337>
- Martín, C. G. (2010). *Importancia Pronóstica y Predictiva del estudio del oncogén HER2 en Adenocarcinomas Gástricos TESIS DOCTORAL*. Universidad Autónoma de Madrid. Retrieved from [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/4772/31408\\_gomez\\_martin\\_carlos.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/4772/31408_gomez_martin_carlos.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Medrano, R., Valencia, D., Luna, M., García, L., & González, D. (2016). Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. *Cirugia y Cirujanos*, 84(6), 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.007>
- Ministerio de Salud Publica del Ecuador. (2017). ESTRATEGIA NACIONAL PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER EN EL ECUADOR, 3(2), 814–400. Retrieved from [https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac\\_0059\\_2017.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf)
- Mototsugu, K., & Masahiro, A. (2010). Diagnosis and endoscopic treatment of stage 0 gastric cancer. What to do to increase more? *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40(9), 828–837. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/287761905\\_Diagnosis\\_and\\_endoscopic\\_treatment\\_of\\_stage\\_0\\_gastric\\_cancer\\_What\\_to\\_do\\_to\\_increase\\_more](https://www.researchgate.net/publication/287761905_Diagnosis_and_endoscopic_treatment_of_stage_0_gastric_cancer_What_to_do_to_increase_more)
- Oliveros, R., & Navarrera, L. (2012, December). Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE -Colombia). *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 18(3), 153–157. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572012000400003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000400003)
- OMS. (1995). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Retrieved August 27, 2017, from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42132/1/WHO\\_TRS\\_854\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42132/1/WHO_TRS_854_spa.pdf)

- OMS. (2014). Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014. Un mina de información sobre salud pública mundial. *ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*. Retrieved from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112817/1/WHO\\_HIS\\_HSI\\_14.1\\_spa.pdf?ua=1&ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112817/1/WHO_HIS_HSI_14.1_spa.pdf?ua=1&ua=1&ua=1)
- Otero, W., Rodríguez, Á., & Gómez, M. (2013). Comparison of the prevalences of gastric and colorectal cancer at two endoscopy units in different socioeconomic strata. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 28(1), 18–26. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572013000100004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572013000100004)
- Palacios, J., Andreu, X., Calasanz, M. J., Concha, Á., Corominas, J. M., García-Caballero, T., ... Albanell, J. (2009). Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Revista Española de Patología*, 42(1), 3–16. [https://doi.org/10.1016/S1699-8855\(09\)70147-3](https://doi.org/10.1016/S1699-8855(09)70147-3)
- Park, D. II, Yun, J. W., Park, J. H., Oh, S. J., Kim, H. J., Cho, Y. K., ... Sepulveda, A. R. (2006). HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, 51(8), 1371–1379. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9057-1>
- Pauletti, G., Godolphin, W., Press, M. F., & Slamon, D. J. (1996). Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene*, 13(1), 63–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8700555>
- Piñol Jiménez, F., & Paniagua Estévez, M. (2012). CÁNCER GÁSTRICO: FACTORES DE RIESGO. *Rev Cubana de Oncol*, 14(3), 171–179. Retrieved from [http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol14\\_3\\_98/onc06398.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol14_3_98/onc06398.pdf)
- Quiñones, J., Portanova, M., & Yabar, A. (2011). *Revista de gastroenterología del Perú órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú. Revista de Gastroenterología del Perú* (Vol. 31). Sociedad de Gastroenterología del Perú. Retrieved from [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000200008&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000200008&script=sci_arttext&tlng=en)

- Rajadurai, P., Fatt, H. K., & Ching, F. Y. (2017). Prevalence of HER2 Positivity and Its Clinicopathological Correlation in Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients in Malaysia. *Journal of Gastrointestinal Cancer*.  
<https://doi.org/10.1007/s12029-017-9921-1>
- Roa, I., Slater, J., Carvajal, D., Schalper, K., De Toro, G., Ares, R., ... De Aretxabala, X. (2013). Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado HER2 gene amplification and overexpression in advanced gastric cancer. *Artículos de Investigación Rev Med Chile*, 141, 1411–1419. Retrieved from  
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v141n11/art07.pdf>
- Roa, I., Slater, J., Carvajal, D., Schalper, K., Toro, G. de, Ares, R., ... Aretxabala, X. de. (2013). Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. *Revista Médica de Chile*, 141(11), 1411–1419. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001100007>
- Roche, P. (2014). Ficha técnica o resumen de las características Trastuzumab. *Roche Pharma*, 365. Retrieved from  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
- Rodríguez Santiago, J. M., Sasako, M., & Osorio, J. (2011). TNM 7.a edición 2009 (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010 en Cáncer Gástrico. Hacia la simplicidad y estandarización en el manejo del cáncer gástrico. *Cirugía Española*, 89(5), 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.10.011>
- Rodríguez, Z., Piña, L., & Manzano, E. (2011). Factores pronósticos relacionados con el cáncer gástrico. *Revista Cubana de Cirugía*, 50(3), 363–387. Retrieved from  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932011000300015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000300015)
- Sano, T., & Kodera, Y. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, 14(2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>
- SEER. (2014). Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. Retrieved June 24, 2018, from  
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
- Segura, A., Pardo, J., Jara, C., Zugazabeitia, L., Carulla, J., de las Peñas, R., ... Gómez-

- Candela, C. (2005). An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clinical Nutrition*, 24(5), 801–814. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.05.001>
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... Norton, L. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- SOLCA. (2014). Hospital Oncológico Solca Núcleo de Quito - Cáncer en Quito 2006 – 2010. Retrieved April 25, 2017, from <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2006-2010>
- Song, J. H., Kim, S. G., Jin, E. H., Lim, J. H., & Yang, S. Y. (2017). Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. *Gut and Liver*. <https://doi.org/10.5009/gnl16488>
- Stewart, B. W., & Wild, C. P. (2014). *World cancer report 2014*. World Health Organization. Lyon, France. <https://doi.org/9283204298>
- Susman, S., Barnoud, R., Bibeau, F., Borini, F., Pocard, M., Tomuleasa, C., & Sabourin, J.-C. (2015). The Lauren classification highlights the role of epithelial-to-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis: an immunohistochemistry study of the STAT3 and adhesion molecules expression. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, 24(1), 77–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822437>
- Uedo, N., Yoshio, T., Yoshinaga, S., Takeuchi, M., Hatta, W., Yano, T., ... Gotoda, T. (2017). Endoscopic gastric mucosal atrophy distinguishes the characteristics of superficial esophagogastric junction adenocarcinoma. *Digestive Endoscopy*, 29, 26–36. <https://doi.org/10.1111/den.12849>
- Valenzuela, K., Rojas, P., & Basfifer, K. (2012). Evaluación nutricional del paciente con cáncer. *Nutricion Hospitalaria*, 27(2), 516–523. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.2.5525>

Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., ... Press, M. (2002). Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of *HER2* -Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 719–726. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.719>

Washington, K. (2010, December 30). 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Annals of Surgical Oncology*, 17(12), 3077–3079. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1362-z>

Yara, L. A. (2007). *Temas de Cirugía. Tomo III: Capítulo VIII. Enfermedades quirúrgicas del abdomen: Tumores del estómago*. (Ciencias Médicas, Ed.) (Ciencias M). La Habana: Dr. Alejandro García Gutiérrez, Dr. Gilberto Pardo Gómez. Retrieved from <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0cirugia--00-0---0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--11-hu-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0gbk-00&cl=&d=HASH018a7195c694eb5fe10cd174.4.6&hl=1&gc=0&gt;0>

## **ANEXOS**

**Anexo 1:** Clasificación de tumores gástricos epiteliales, según la OMS.

Tumores gástricos epiteliales <ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo intestinal</li><li>• Tipo difuso</li></ul>
Adenocarcinoma papilar
Adenocarcinoma tubular
Adenocarcinoma mucinoso
Adenocarcinoma de células en anillo de sello
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma epidermoide
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma de células pequeñas
Otros <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma de células parietales</li><li>• Carcinoma hepatoide</li><li>• Tumor de senos endodérmicos</li><li>• Coriocarcinoma</li></ul>

Fuente: (Bosman, World Health Organization., & International Agency for Research on Cancer., 2010)

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

**Anexo 2:** Invasión Tumoral (T). Invasión Ganglionar (N). Metástasis (M).

<b>Primary Tumor (T)</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria*
T3	Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures**,***
T4	Tumor invades serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures**,***
T4a	Tumor invades serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures

<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>	
NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis*
N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
N3a	Metastasis in 7–15 regional lymph nodes
N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

<b>Distant Metastasis (M)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

\* **Nota T:** un tumor puede penetrar la muscular propia con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos, o el epiplón mayor o menor, sin perforación del peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica como T3. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o el epiplón, el tumor debe clasificarse como T4.

\*\* Las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y el retroperitoneo.

\*\*\* La extensión intramural al duodeno o al esófago es clasificada por la profundidad de la mayor invasión en cualquiera de estos sitios, incluido el estómago.

\* **Nota N:** Se debe usar una designación patológica de N0 (pN0), si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, independientemente del número total de ganglios extraídos y examinados.

Fuente: (Washington, 2010).

Elaboración: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 7<sup>th</sup> Ed.

**ANEXO 3: Estadios Anatómico/ Grupos Pronósticos TNM**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Fuente: (Washington, 2010).

Elaboración: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 7<sup>th</sup> Ed.

**ANEXO 4:** *Clasificación de los patrones de tinción por IHC*

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
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

Fuente: (Palacios et al., 2009)

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.

**ANEXO 5: Estructura de la base de datos en el programa Microsoft Excel 2016; formato para almacenamiento de la información.**

UTPL																					
Datos Generales			Datos Antropométricos							Datos Oncológicos						Supervivencia Global a 5 años					
N.-	Historia Clínica	Edad	Sexo  Masculino=1 Femenino=2	Peso (Kg)	Talla (cm)	IMC				IMC	Cáncer Gástrico		Estadio Tumoral			Grado de Expresión del gen HER 2 NEU por Inmunohistoquímica - Patrón de Tinción.  Negativo (0,1,2)= 0 Positivo (3)=1	Fecha diagnostico	Fecha último Control	Fecha Fallecimiento	Estado  Vivo=0 Fallecido=1	
						Desnutrición (<19,9 kg/m2) =1	Normal (20-24.99 kg/m2) =2	Sobrepeso (25-29,9 kg/m2) = 3	Obesidad (> a 30 kg/m2) =4		Difuso=1 Intestinal=2 Anillo de Sello= 3 Otros=4	Diferenciado (0) Indiferenciado (1) No aplicable (2)	T	N	M						I =1, II=2, III=3, IV=4
1	1100348232	83	1	40	156	16.44				1	1	1	3	1	0	3	0	01/08/2012	08/12/2013	08/12/2013	1
2	1400427959	38	1	42	152	18.18				1	2	0	0	0	1	4	1	15/11/2012	03/03/2013	23/03/2013	1
3	1709157810	46	2	35.5	148	16.21				1	3	0	0	0	1	4	0	30/10/2012	06/02/2014	06/02/2014	1
4	1900075241	61	2	38	140		19.39			2	3	1	0	0	1	4	0	23/07/2012	30/12/2012	30/12/2012	1
5	1100495066	75	1	53.5	151		23.38			2	3	1	4	1	0	4	0	24/01/2012	27/11/2012	27/11/2012	1
6	1900055680	74	1	64	160			25		3	2	0	4	1	0	4	0	26/04/2012	31/01/2013	31/01/2013	1
7	110111878	68	1	57	154		24.03			2	1	2	0	0	1	4	1	25/01/2012	29/06/2012	29/06/2012	1
8	1900017151	81	1	60	159		23.73			2	2	0	0	0	1	4	0	23/03/2012	11/12/2013	11/12/2013	1
9	1102654942	73	1	53	152		22.94			2	2	0	0	0	1	4	0	10/12/2012	17/02/2013	17/02/2013	1
10	701890972	48	1	64	165		23.51			2	2	2	4	0	0	3	1	07/06/2012	16/06/2014	16/06/2014	1
11	1101359972	72	1	60	150			26.67		3	3	2	4	1	1	4	1	01/11/2012	22/12/2012	22/12/2012	1
12	1101766606	54	1	83	172			28.06		3	2	2	4	0	1	4	0	04/05/2012	08/11/2012	08/11/2012	1
13	1101062766	64	1	57.4	150			25.51		3	1	0	3	1	0	3	1	26/07/2012	05/01/2016	05/01/2016	1
14	1101376455	63	2	75	146				35.18	4	2	0	1	1	0	1	0	09/04/2012	04/01/2016		0
15	913798302	41	1	68.5	162			26.10		3	2	0	0	0	1	4	1	06/03/2013	28/05/2013	28/05/2013	1
16	906523725	59	1	64.1	161		24.73			2	2	0	3	2	0	3	0	30/07/2013	31/05/2015	31/05/2015	1
17	1101407201	70	2	49.8	142		24.70			2	2	0	4	3	0	3	0	19/06/2013	30/04/2015	30/04/2015	1
18	1900033554	82	1	51.2	155		21.31			2	1	0	4	0	0	2	0	20/11/2013	30/06/2016		0
19	1103687529	32	2	66	155			27.47		3	3	2	4	0	1	4	0	06/06/2013	29/11/2013	29/11/2013	1
20	1101743019	60	1	76.5	170			26.47		3	3	1	0	0	1	4	1	13/09/2013	19/07/2014	19/07/2014	1
21	1101925269	77	2	52.8	143			25.82		3	2	0	0	0	1	4	0	03/06/2013	10/08/2013	10/08/2013	1
22	1101159349	76	1	55	161			21.22		2	2	0	2	1	0	2	0	24/06/2013	16/06/2016		0
23	1105808370	20	2	46	158	18.43				1	3	1	0	0	1	4	0	23/05/2013	08/08/2013	08/08/2013	1
24	1100036845	79	1	54	155			22.48		2	3	2	4	0	1	4	1	14/01/2014	24/02/2015	24/02/2015	1
25	1101066890	56	2	72.5	160			28.32		3	3	2	3	0	1	4	0	02/06/2014	18/03/2015	18/03/2015	1
26	1103015861	43	1	82	166			29.76		3	3	1	2	0	0	1	0	20/06/2014	18/06/2017		0
27	701607616	58	2	74	159			29.27		3	4	1	4	0	1	4	0	25/03/2014	14/08/2014	14/08/2014	1
28	703142398	38	1	48.5	167	17.39				1	1	0	4	0	1	4	0	13/08/2014	05/01/2016	05/01/2016	1
29	1900161066	50	1	54	153			23.07		2	3	1	4	0	0	3	0	24/04/2014	18/12/2016	18/12/2016	1

Elaboración: Girón Calva Romel Francisco.