



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

HELICOBACTER PYLORI EN LOS DOS  
TIPOS HISTOLÓGICOS PRINCIPALES  
DE CARCINOMA GÁSTRICO;  
INTESTINAL Y DIFUSO, EN  
PACIENTES DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS, EXPERIENCIA ENTRE  
LOS AÑOS 1980 Y 2002

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA  
CON MENCIÓN EN MÉTODOS  
CUANTITATIVOS

SERGIO SANCHEZ GAMBETTA

LIMA – PERÚ

2012



**ASESOR**

Dr. LEÓN BARÚA, Raúl

**JURADO DE TESIS**

Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

PRESIDENTE

Dr. Leandro Huayanay Falconí

VOCAL

Dr. César Loza Munarriz

SECRETARIO

## **DEDICATORIA.**

A mis padres, quienes siempre estuvieron apoyándome y me inculcaron valores para toda la vida con disciplina y ejemplo. Y a quienes les debo gran parte de lo que seré y soy hoy en día.

A mi esposa e hija por su constante apoyo y paciencia. Y por ser el motivo y la fuerza de querer seguir adelante cada día de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al gran profesor Dr. León Barúa, quien muestra su ayuda desinteresada, siempre con el afán de incentivar la investigación desde su sentido más puro. Y quien con el ejemplo de su vida intelectual, enseña que aun en nuestros tiempos se puede practicar la excelencia sin mirar por encima ni por debajo del hombro ninguna teoría o idea.

A los pacientes dueños de los datos recolectados en el presente trabajo de investigación.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN  
ABSTRACT

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	OBJETIVOS .....	6
III.	HIPÓTESIS .....	7
IV.	MARCO TEÓRICO .....	8
V.	METODOLOGÍA.....	10
VI.	RESULTADOS O ARGUMENTACIÓN TEÓRICA.....	14
VII.	DISCUSIONES .....	16
VIII.	CONCLUSIONES .....	23
IX.	RECOMENDACIONES .....	24
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Comparar las frecuencias de infección por *Helicobacter pylori* entre los dos tipos histológicos de carcinoma gástrico.

**Materiales y Métodos:** Estudio de Serie de Casos, se recogieron datos de informes de biopsias gástricas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 1980 y 2002, para comparar la frecuencia del *Helicobacter pylori* entre dos grupos de casos de carcinoma gástrico; diferenciado (también denominado intestinal) e indiferenciado (también denominado difuso), y de cada uno de estos con un tercer grupo de referencia de gastritis crónica superficial. La muestra final estuvo constituida por 407 casos de carcinoma indiferenciado, 444 de carcinoma diferenciado y 714 de gastritis crónica superficial. Con un promedio de edad del total de casos: 57.2 (DE: 15.6) años, en los casos de carcinoma indiferenciado 54 (DE: 16.1) años, en el carcinoma diferenciado: 63 años (DE: 12.2), y en el grupo de gastritis crónica: 55 años (DE: 16.2). 59% de los casos de carcinoma indiferenciado fueron femeninos, 46% en los diferenciados y 61% en los casos de gastritis crónica superficial.

**Resultados:** Se encontró una frecuencia de 20% de *Helicobacter pylori* en los casos de carcinoma indiferenciado frente a un 9% en los casos de carcinoma diferenciado y un 62% en el grupo de gastritis crónica superficial.

**Conclusiones:** Este estudio de Serie de Casos de revisión de informes de patología mostraría que existe una posible asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y el carcinoma indiferenciado o difuso, lo que nos obligaría a considerar la realización de estudios de mayor rigor científico en la búsqueda de esta asociación

(prospectivos, longitudinales, con recolección y análisis de múltiples variables incluido el mapeo genético).

**PALABRAS CLAVES**

CARCINOMA GÁSTRICO DIFERENCIADO (INTESTINAL), CARCINOMA GÁSTRICO INDIFERENCIADO (DIFUSO), HELICOBACTER PYLORI



## **ABSTRACT**

**Objective:** Helicobacter pylori infection frequency to compare between two types of gastric carcinoma.

**Materials and methods:** Study of Case Series, data of reports of gastric biopsies from the Instituto Nacional de Enfermadades Neoplásicas (INEN) from the years 1980 and 2002 were collected to compare the frequency of Helicobacter pylori infection between two groups of cases of gastric carcinoma; differentiated and undifferentiated. And each of these was compared with a third reference group of superficial chronic gastritis. The sample consist of 407 cases of undifferentiated carcinoma, 444 of differentiated carcinoma and 714 of superficial chronic gastritis were selected, with an average age: 57.2 (SD: 15.6) years, in the cases of undifferentiated carcinoma: 54 (SD: 16.1) years, the group of differentiated carcinoma: 63 years (SD: 12.2), and in the group of chronic gastritis: 55 years (SD: 16.2). 59% of the undifferentiated cases were female, 46% of the differentiated and 61% of the superficial chronic gastritis were female.

**Results:** A frequency of 20% of Helicobacter pylori infection was found in the cases of undifferentiated carcinoma against a 9% in the cases of differentiated carcinoma was found and 62% in the superficial chronic gastritis group.

**Conclusions:** This study shows a possible association between the presence of Helicobacter pylori infection and undifferentiated carcinoma, compelling us to consider further studies to demonstrate relationship (prospective, longitudinal, with recollection and analysis of multiple variables including gene mapping).

**KEY WORDS**

DIFFERENTIATED GASTRIC CARCINOMA, UNDIFFERENTIATED  
GASTRIC CARCINOMA, HELICOBACTER PYLORI

## I. INTRODUCCION

El cáncer gástrico representa una de las formas más comunes de cáncer a nivel mundial, aproximadamente 870000 nuevos casos al año. (1-4) Representa la 7ma causa de mortalidad general en el Perú. (Catalogado como Tumor maligno de estómago 2.9% de todas las muertes) (5). En los Estados Unidos han encontrado que existe un descenso progresivo en la incidencia del carcinoma gástrico de tipo intestinal (diferenciado) y un incremento en la incidencia del tipo difuso (indiferenciado) (6).

El adenocarcinoma gástrico, es el tipo más frecuente de cáncer de estómago. Histológicamente esta dividido en grupos, dependiendo de la clasificación a utilizarse; Lauren en 1965 los clasifica en intestinal, o también llamado diferenciado, con un patrón celular característico, agrupando a los adenocarcinomas tubulares y papilares bien diferenciados. El otro denominado difuso corresponde al llamado Carcinoma de Células en Anillo de Sello, a los mucinosos y a los también llamados indiferenciados. (7) Ya en noviembre de 1999 la Organización(8) Mundial de la Salud bajo un consenso llevado a cabo en Lyon Francia, redefine y reclasifica la histología de los carcinomas gástricos, separando a los carcinomas indiferenciados de los de células en anillo de sello además de añadir a otros tipos como el mucinoso, entre otros. En el año 2010 la Organización Mundial de la Salud(9) publica una nueva clasificación histológica del cáncer gástrico, agrupando nuevamente a los carcinomas de células de anillo de sello, indiferenciados y mucocelulares en un único grupo llamado “pobremente cohesivo (de células en anillo de sello y otras variantes)”.

El tipo intestinal está ampliamente estudiado en sus asociaciones con distintos factores entre los que resalta el *Helicobacter pylori*, siendo la infección por esta bacteria de alta prevalencia en nuestro país.

En 1983, Warren y Marshall publicaron por primera vez sobre la presencia del *Helicobacter pylori* en el estómago de pacientes con gastritis. (10)

Inicialmente se le llamó “CLO” del inglés (*Campylobacter-like organism*) y finalmente fue reclasificado y conocido como *Helicobacter pylori*. (11)

Ya por los años 1983-1984 el profesor Raúl León Barúa y un grupo selecto de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Escuela de Higiene y Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins, Baltimore U.S.A., comenzaron estudios en búsqueda de determinar la asociación entre la presencia de esta bacteria (el *Helicobacter pylori*) y la génesis de la patología gastroduodenal. Formaron un grupo al cual llamaron Gastrointestinal Physiology Working Group of the Cayetano Heredia and Johns Hopkins Universities, grupo que además contó con la presencia de los Dres. Sixto Revarren-Arce, Alberto Ramírez-Ramos, Robert Gilman, Prof. Spira, entre otras reconocidas y emblemáticas autoridades en la materia. . (12) Este prestigioso grupo comenzó sus estudios y empezaron entonces, en base a estos, las sospechas de una posible asociación entre los pacientes dispépticos y la hipoclorhidria (les fue muy difícil encontrar pacientes con hiperclorhidria en estudios usando técnicas diagnósticas para medir acidez gástrica). (13-14). Este grupo además fue pionero en los diferentes métodos diagnósticos y de aislamiento de esta bacteria en el estómago. Ya en 1984- 85 describían métodos de cepillado de la mucosa gástrica y técnicas de coloración en el caso de las biopsias. Este grupo siguió trabajando y dando grandes aportes, es así que en 1991, luego de estudios

epidemiológicos utilizando el método de anticuerpos séricos contra Hp, encuentran altas tasas de prevalencia de infección por Hp en poblaciones peruanas (prevalencias de 60% en niños menores de 10 años) (15), contrastando con lo encontrado en países desarrollados en donde la prevalencia es de 5% en niños menores de 15 años. (Se utilizó el mismo método diagnóstico; anticuerpos séricos contra Hp).

En 1985 aparece la primera publicación latinoamericana sobre el rol del todavía llamado “campylobacter pylori” (*Helicobacter pylori*) en la patología esófago-gastro-duodenal. (16)

La Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer en 1994, a pesar de las controversias (17), clasificó al *Helicobacter pylori* como carcinogénico de clase 1. Sin embargo las diferentes revisiones y estudios critican duramente esta calificación del *Helicobacter pylori* como carcinógeno. La mayoría de estas reconocen que la bacteria desempeña un rol importante en la génesis del cáncer gástrico de tipo intestinal, sin que este sea causa suficiente para generar este tipo de cáncer. Pese a esto la mayoría de los meta análisis sobre el *Helicobacter pylori* y el carcinoma gástrico diferenciado (tipo intestinal) dan una asociación con OR de 2 o más (18-20).

La patogenia descrita para el carcinoma gástrico intestinal (diferenciado) sigue la secuencia de lesiones típicas como gastritis crónica profunda, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia (18, 20, 21) estas dos últimas reconocidas como lesiones pre-malignas que llegan finalmente a carcinoma gástrico. En toda esta secuencia está involucrado el *Helicobacter pylori* causando gastritis crónica

superficial activa, quienes junto a otros factores dietéticos e inmunológicos generan la patogenia arriba descrita en este párrafo.

La Organización Mundial de la Salud en su clasificación del 2010, nos habla de un cáncer gástrico hereditario de tipo difuso con células pobremente cohesionadas tendría un componente genético importante. Incluso se han ya identificado varias mutaciones relacionadas con este cáncer. Se identifica una mutación del gen (GCRG123 de la E. Cadherina/MH1) (9, 21, 22). Esta mutación se ha encontrado en varias familias maoríes, en algunas portuguesas y brasileñas. En los Maoríes jóvenes portadores de la mutación genética en la endoscopia no presentan lesiones, e incluso las biopsias obtenidas por endoscopia son negativas de tal forma que solo la Anatomía Patológica con cortes seriados de la gastrectomías totales de estos pacientes muestran cientos de lesiones muchas de ellas incipientes o precoces y solo microscópicas. El tipo histológico de este carcinoma estaría relacionado al carcinoma de Células en Anillo de Sello o pobremente cohesivo en donde también se ha encontrado la mutación somática de la E.cadherina (DCH1). Este “carcinoma hereditario” tiene un comportamiento epidemiológico característico, siendo un cáncer de personas jóvenes, con mayor frecuencia en mujeres y con menos poder de metástasis hacia ganglios regionales. Esto último incluso le da esa característica de que al ser detectado en estadio temprano tiene mejor sobrevida a 5 años a diferencia del carcinoma de tipo diferenciado.

El estudio de otras causas y factores que pudiesen estar asociados a estos tipos de carcinomas, además de la descrita mutación genética, no han tenido mayor éxito en encontrar asociaciones con estos tipos de carcinomas gástricos “no

diferenciados”. Por ejemplo se buscó asociación entre fumar y carcinoma gástrico de Células en Anillo de Sello sin encontrarla (23).

En el año 2001 A. Piscoya y A. Bussalleu(24) publican un trabajo prospectivo interesantísimo donde comparan un grupo de pacientes (46 casos) con diagnóstico de cáncer gástrico contra un grupo control de pacientes (59 casos con dispepsia sin cáncer gástrico) para comparar hallazgos histopatológicos entre ambos. Además de sus hallazgos histopatológicos, describen la presencia (infección) de 64.4% para el grupo de pacientes con cáncer frente a un 61% en el grupo “control”, sin encontrar significancia estadística en el resultado. Las biopsias para la búsqueda del *Helicobacter pylori* se hizo en muestras de mucosa no tumoral, por lo que su valor prospectivo tiene un gran impacto en intentar establecer cuantos de los pacientes con carcinoma gástrico tiene infección con *Helicobacter pylori*.

No se diferenció los tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico encontrado y su relación con la presencia del *Helicobacter pylori* debe contener los antecedentes, el planteamiento del problema, la justificación del estudio y la pregunta de investigación.

## **II. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Comparar las frecuencias de infección por *Helicobacter pylori* entre el carcinoma indiferenciado y el diferenciado en informes de biopsias del INEN entre los años 1980 y 2002

### **Objetivos específicos:**

- Medir la diferencia en el promedio de edad de diagnóstico entre los grupos de pacientes con carcinoma y un grupo control de gastritis crónica.
- Medir la diferencia de sexo entre los grupos de pacientes con carcinoma y un grupo control de gastritis crónica.



### **III. HIPÓTESIS**

**a. Hipótesis:** La frecuencia de infección o presencia del *Helicobacter pylori* encontrado en las biopsias de los pacientes con carcinoma gástrico difuso es igual a la encontrada en los pacientes con carcinoma gástrico intestinal

**b. Variables de estudio:**

i. Se tomó como variable dependiente: Tipo Histológico de Carcinoma o gastritis crónica.

ii. Variables independientes:

1. Presencia de *Helicobacter pylori*
2. Edad
3. Sexo

Estas dos últimas también podrían ser consideradas como variables “confusoras”.

#### **IV. MARCO TEÓRICO**

##### **1. Propósito**

En este estudio se comparará las frecuencias de infección por Hp, una condición muy frecuente en nuestro medio, entre un tipo de carcinoma gástrico ampliamente asociado a esta infección y un tipo de carcinoma en la que no ha sido hasta el momento evaluada a esta asociación. De la misma manera se evaluará por separado la frecuencia de infección por Hp en estos dos carcinomas y en la gastritis crónica superficial.

##### **2. Justificación**

La literatura disponible respecto a una posible relación entre el *Helicobacter pylori* y el carcinoma gástrico indiferenciado (difuso) y sus distintas acepciones, la da por no existente. (21-23).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) existe un registro muy completo de biopsias de cáncer gástrico recogido entre 1980 y 2002. Con un gran grupo de carcinomas gástrico indiferenciado, difuso, Células en Anillo de Sello y sus diferentes acepciones.

El analizar cuantos de los informes de carcinoma gástrico indiferenciado fueron informados como positivos o negativos al *Helicobacter pylori*, y comparar estos resultados con los informes de carcinoma gástrico diferenciado así como con los grupos de informes de gastritis crónica, sentará un precedente importante para tratar de establecer una posible asociación del *Helicobacter pylori* como posible factor ambiental relacionado también al carcinoma gástrico indiferenciado y al posible impacto que el tratamiento de este pudiese representar en la aparición de este carcinoma. Así mismo alentaría a realizar futuros estudios con diseños ad-hoc;

prospectivos, con identificación genética y/o con casuística más grande. Además de identificar el factor genético entre los factores ya descritos para este tipo de cáncer. Las implicancias de afirmar que el *Helicobacter pylori* podría estar relacionado al carcinoma gástrico indiferenciado nos abrirían un mundo de posibilidades diagnósticas y terapéuticas, permitiendo por ejemplo predecir la futura aparición de un cáncer gástrico a través de un examen genético como ya se hace para un grupo de cáncer de mama con el gen BCRA.

## V. METODOLOGÍA

**Diseño de estudio:** Estudio de Serie de casos

**Población y muestra:** La población a estudiar está constituida por un registro de 9501 biopsias obtenidas por endoscopías con muestras gástricas y gastroduodenales recopiladas durante los años 1982 y 2002. El procesamiento de todas las biopsias siguió el método estándar para estas (muestras fijadas en parafina para luego ser cortadas en el micrótopo y coloreadas con hematoxilina- eosina). En estos informes manualmente se apuntaban hasta 7 variables (código de patología, edad, sexo, diagnóstico histopatológico, nombre, historia clínica, presencia/ausencia de *Helicobacter pylori*) por cada una de las biopsias observadas por un único patólogo, especialista en patología oncológica gastroenterológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. No se hizo ninguna validación del método diagnóstico del *Helicobacter pylori* ni del tipo histológico del tipo de carcinoma gástrico. En este instituto, durante prácticamente todos los años de recopilación de los hallazgos de estas biopsias, todas las muestras provenientes del aparato digestivo eran derivadas hacia este único patólogo para la lectura y diagnóstico de las mismas.

En las 9501 biopsias se encontraron:

<b>Resumen</b>	
<b>Carcinomas Gástricos</b>	
Adenocarcinomas Intestinales	1079
Adenocarcinomas Indiferenciados	905
No tipificados	53
Adenocarcinomas Mixtos	112
Carcinoma Epidermoide	7
<b>Total Carcinomas Gástricos</b>	<b>2156</b>
Linfomas	6
Maltomas	4
Tumor carcinoide	3

Células carcinomas	17
<b>Total Otros Cáncer Gástrico</b>	<b>30</b>
<b>Total Cáncer Gástrico</b>	<b>2186</b>
<b>Otras Patologías Gástricas</b>	
Adenomas gástricos	86
Leiomioma	252
Gastritis	3723
Úlcera gástrica	426
Displasia	4
Candidiasis gástrica	1
NIC	3
Metaplasia	37
Congestión-edema-inflamación	1224
Epitelio regenerativo	7
Erosión	27
Hiperplasia	77
Pólipo	118
Xantomas	8
<b>Total otras patologías Gástricas</b>	<b>5993</b>
<b>Otras patologías No Gástricas</b>	
No determinado-no diagnóstico	553
Patología duodenal	564
Patología esofágica	117
No gástrico, no duodenal, no esofágico	88
<b>Total otras patologías No gástricas</b>	<b>1322</b>
<b>Total Informes de Biopsias</b>	<b>9501</b>

De los 9501 informes se seleccionaron todos los que contaban con el diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma Gástrico Diferenciado (Intestinal) e Indiferenciado, sumando un total de 1984 informes. Los informes considerados en esta selección estuvieron conformados por.

1. Se consideraron como Adenocarcinoma Gástrico Diferenciado (Intestinal) todos los nombrados como: tubular, papilar, tubular mas papilar, y sus combinaciones de pobremente, medianamente y bien diferenciados.

2. Se consideraron como Adenocarcinoma Gástrico Indiferenciado (Difuso) todos los nombrados como: Indiferenciado mucocelular, mucocelular, de Células en Anillo de Sello.

Una vez identificados estos 1984 informes se procedió a hacer una selección buscando las variables edad, sexo, diagnóstico histológico de Carcinoma o gastritis crónica, presencia de *Helicobacter pylori*, siguiendo los objetivos principales y específicos. Para hacer esta selección me basé en los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión para el análisis:

1. Todos los Informes deben contar con los datos completos (con todas las variables de análisis). La falta de registro de cualquiera de las variables (edad, sexo, diagnóstico histológico de Carcinoma o gastritis crónica, presencia de *Helicobacter pylori*) invalida y separa del análisis a este Informe.

2. Todos los Informes deben ser únicos, no se permiten Informes de biopsias que pertenezcan a un mismo paciente identificado a través del número de historia clínica.

Según la tabla N°1, de los 9501 informes, 1079 tuvieron el diagnóstico de carcinoma diferenciado (intestinal) y 905 el diagnóstico de carcinoma indiferenciado (difuso), de estos se eliminaron todos los informes que no tenían la variable edad o sexo y o que pertenecían a un mismo paciente. Al final de esta selección, la muestra del estudio quedo reducida a 444 informes con diagnóstico de carcinoma gástrico diferenciado (intestinal) y 407 con diagnóstico de carcinoma gástrico indiferenciado (difuso). Inmediatamente después filtré los 3723 casos de gastritis y separé los 2075 casos con el diagnóstico de gastritis crónica superficial. De estos informes, seleccioné aleatoriamente, mediante el comando “random” del Excel versión 2010, 800 informes con diagnóstico de gastritis crónica superficial. Bajo los mismos criterios de inclusión descritos para los informes de

adenocarcinomas gástricos, se fueron eliminando algunos para quedar finalmente 713 informes de gastritis crónica superficial. En la selección aleatoria inicial de estos informes, duplique (800) los casos de este grupo comparativo (gastritis crónica superficial) en relación al número de informes seleccionado para cada uno de los grupos de carcinomas gástricos, aproximadamente 400 por cada grupo. Esto lo hice para cubrir la teoría del “agotamiento de muestra por repetición en dos

comparaciones”, ya que como lo indiqué en los objetivos secundarios, voy a comparar a cada uno de los grupos de carcinomas con este grupo de gastritis crónica superficial.

**Plan de recolección de datos:** De todas los informes de biopsias que quedaron según los procedimientos arriba descritos, se procedió a registrar la edad, sexo, diagnóstico y cruces de *Helicobacter pylori*, en un base de datos Excel 2010 y luego esta se uso como base en el programa Stata 10.0 en donde se procedió a hacer el análisis de datos descriptivo. El enfoque, tipo y diseño de la investigación. Las herramientas, procedimientos y técnicas utilizados.

## VI. RESULTADOS O ARGUMENTACIÓN TEÓRICA

En la muestra de estudio tuvieron una edad de  $57.2 \pm 15.6$  años, con una mediana de 59 años (Rango de 5 – 101 años).

El valor mínimo (5 años) corresponde a una mujer con el diagnóstico de carcinoma diferenciado y sin presencia de *Helicobacter pylori*. El valor máximo (101 años) corresponde a una mujer con el diagnóstico de carcinoma diferenciado y sin presencia de *Helicobacter pylori*.

Los pacientes de los reportes con carcinoma indiferenciado tuvieron una edad de  $54 \pm 16.1$  años. Los de carcinoma diferenciado:  $63 \pm 12.2$  años. Los de gastritis crónica de:  $55 \pm 16.2$  años. ( $p < 0.05$ )

En la tabla 1 se puede apreciar que en mayor proporción los Carcinomas indiferenciado fueron de sexo femenino (59% vs 41%) ( $p = 0.06$ ), así mismo los de carcinoma diferenciado fueron mayormente de sexo masculino (54% vs 46%) ( $p < 0.05$ ) y en los casos de Gastritis Crónica el 61% fueron de sexo femenino (61% vs 39%) ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 1: Descripción de frecuencias variables sexo y tipo de diagnóstico**

Diagnóstico	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Carcinoma Indiferenciado	166 (41%)	241 (59%)	<b>407 (100%)</b>
Carcinoma Diferenciado	240 (54%)	204 (46%)	<b>444 (100%)</b>
Gastritis Crónica	277 (39%)	437 (61%)	<b>714 (100%)</b>
<b>Totales</b>	<b>683 (43.65%)</b>	<b>882 (56.35%)</b>	<b>1565 (100%)</b>

En la tabla N° 2, se puede apreciar que el Hp en mayor proporción fue negativo en



Carcinomas Indiferenciado (76.61% vs 20.39%) ( $p < 0.05$ ) y en carcinoma Diferenciado en mayor proporción fue Hp negativo (90.54% vs 9.46%) ( $p < 0.05$ ), así mismo en Gastritis Crónica en mayor proporción fueron Hp Positivo (62.32% vs 37.68%) ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 2: Relación entre presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* y tipo de diagnóstico.**

<b>Diagnóstico</b>	<b><i>Helicobacter pylori</i></b>		<b>Total</b>
	Negativo	Positivo	
Carcinoma Indiferenciado	324 (79.61%)	83 (20.39%)*	<b>407 (100%)</b>
Carcinoma Diferenciado	402 (90.54%)	42 (9.46%)*	<b>444 (100%)</b>
Gastritis Crónica	269 (37.68)	445 (62.32)	<b>714 (100%)</b>
<b>Totales</b>	<b>995 (63.58%)</b>	<b>570 (36.42%)</b>	<b>1565 (100%)</b>

\*Test de proporciones entre estos dos valores  $p > 0.05$

Hay que resaltar la alta proporción de biopsias positivas para Hp en reportes de pacientes con carcinoma gástrico indiferenciado (20.39%). En la Tabla 3 vemos la distribución de los casos positivos a *Helicobacter pylori* por cruces, se puede observar que la mayor parte de casos positivos en el carcinoma diferenciado corresponden a la categoría de una cruz, no siendo así el caso de los casos de carcinoma indiferenciado, en donde a pesar que los casos de una cruz resultan ser los más frecuentes, se pueden observar también casos de dos y tres cruces. De esta

manera podemos decir que los casos con dos y tres cruces representan el 9.5% de todos los casos positivos a *Helicobacter pylori* en las biopsias de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Diferenciado, mientras que para el caso de las biopsias de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Indiferenciado representan el 6.5% de todos los casos positivos al *Helicobacter pylori*.

**Tabla 3: Relación entre tipo de diagnóstico y *Helicobacter pylori* categorizado por cruces**

Diagnóstico	<i>Helicobacter pylori</i> en Cruces				
	0	+	++	+++	Totales
Carcinoma Indiferenciado	324 (79.61%)#	61 (14.99%)*	16 (3.93%)*	6 (1.47%)*	<b>407 (100%)</b>
Carcinoma Diferenciado	402 (90.54%)#	34 (7.66%)*	4 (0.90%)*	4 (0.90%)*	<b>444 (100%)</b>
Gastritis Crónica	269 (37.68%)	304 (42.58%)	114 (15.97%)	27 (3.78%)	<b>714 (100%)</b>
<b>Totales</b>	<b>995 (63.58%)</b>	<b>399 (25.5%)</b>	<b>134 (8.56%)</b>	<b>37 (2.36%)</b>	<b>1565 (100%)</b>

# Test de proporciones entre estos dos valores  $p < 0.05$

\* Test de proporciones entre estos dos valores  $p > 0.05$

## VII. DISCUSIONES

*Helicobacter pylori* no es causa suficiente para adenocarcinoma gástrico, sabemos que ambos existirían otros como factores como nitritos y nitratos (25). Los resultados encontrados en esta revisión de informes de láminas de biopsias de estómago, contrariamente a lo estipulado en la literatura muestran mayor frecuencia

de *Helicobacter pylori* en los pacientes con carcinoma gástrico indiferenciado, al compararlo con el diferenciado.

Establecer una hipótesis en un estudio descriptivo como este, podría ser cuestionado, ya que pocas veces se puede formular una hipótesis con los rigores metodológicos adecuados en un estudio descriptivo, basado además a que no existen antecedentes previos de frecuencia o incidencia de infección por *Helicobacter pylori* en casos de carcinoma gástrico indiferenciado (difuso) para poder establecer una hipótesis fundamentada. Es por esto que la conclusión sobre la relación encontrada entre el *Helicobacter pylori* y los carcinomas gástricos diferenciado e indiferenciado no debería ser tomado con el rigor de un estudio analítico, de tal manera que un estudio descriptivo como sabemos no tiene la fortaleza metodológica de un estudio experimental.

Existen algunas posibles explicaciones de los hallazgos de la mayor frecuencia de *Helicobacter pylori* en los casos de carcinoma indiferenciado (difuso) que en los diferenciados (intestinal):

- La integridad de la mucosa gástrica al momento del diagnóstico del carcinoma diferenciado; Es de esperar que al momento de diagnosticar este tipo de carcinoma, la mucosa se encuentre completamente destruida, lo que causaría la imposibilidad de observar *Helicobacter pylori* viable en la muestra y simplemente sería catalogado como negativo, además Gilman RH y León-Barúa ya describieron que en las zonas de metaplasia gástrica que rodean a la zona con el cáncer gástrico diferenciado, no se encuentra Hp. Sin embargo llama poderosamente la atención que esta sea la única explicación al elevado número de pacientes y a la diferencia de frecuencias entre uno y otro grupo.

- La búsqueda y registro del *Helicobacter pylori* no es una práctica habitual de la mayoría de patólogos al tener una biopsia con hallazgos de carcinoma gástrico. La falta de tejido gástrico “normal” en una biopsia que ha sido tomada deliberadamente de la zona sospechosa de neoplasia y/o el no contar con otra(s) biopsias de otros lugares del estómago libre de neoplasia en el mismo momento de la obtención de la biopsia de neoplasia, nos lleva a una posible explicación de sesgo de selección. Gilman RH y León-Barúa ya observaron en pacientes con cáncer gástrico colonización por Hp, con gran frecuencia, de zonas de la mucosa del estómago no comprometidas por el cáncer (26). Piscoya y Bussalleu(24) describieron una frecuencia de 64% de infección por *Helicobacter pylori* en biopsias de mucosa gástrica no tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, sin embargo no distinguieron esta infección separando en ambos grupos de carcinomas (intestinal y difuso), En los informes de esta revisión, a pesar de haber obtenido la muestra de una lesión cancerosa, se encuentra *Helicobacter pylori*, independientemente del tipo histológico, se encuentra una frecuencia total de 125 (27.8%) casos positivos a *Helicobacter pylori* (tomando diferenciados mas diferenciados). Esto difiere con lo encontrado por Piscoya y Bussalleu (64%), la explicación podría ser la viabilidad de la mucosa (explicada previamente), sin embargo el mérito del estudio citado (Piscoya y Bussalleu(24)) esta en la temporalidad del diseño: mientras en este estudio se obtienen biopsias de mucosa no tumoral al mismo momento de la obtención de la biopsia del diagnóstico de cáncer, en la revisión de Serie de casos que se hace en este trabajo no se tiene el dato de temporalidad. Sin embargo en esta Serie de casos se encuentran diferentes

frecuencias entre los dos tipos de carcinomas lo cual no podría ser explicado en base a las referencias antes citadas.

- En el año 2004, el Dr. Eduardo Payet Meza<sup>(27)</sup> hace una revisión de los casos de cáncer gástrico precoz, para lo cual revisó todos los casos de cáncer gástrico sometidos a cirugía en el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas), entre los años 1981 al 2000, encontrando 2407 casos en total, de los cuales el 120 (5%) correspondió a Adenocarcinomas gástricos precoces. Al hacer la revisión de la patología de estas muestras de tejidos, el encontró que el 89 (74%) de los casos correspondió a carcinoma de tipo intestinal y solo un 22(18%) a los carcinomas de tipo indiferenciado, quedando un 8% distribuido entre los mixtos y otros. Estos resultados difieren de lo encontrado en los reportes de las biopsias, en donde el 50% (1079 de 2156) casos corresponden a los carcinomas diferenciados (tipo intestinal) y el 42% (905 de 2156) a los de tipo indiferenciado. Estas diferencias son fácilmente explicables por la diferencia de la muestra, en el caso de la revisión del Dr. Eduardo Payet el centralizó su estudio en los casos de Carcinomas gástricos precoces describiendo varias características clínicas y conductas quirúrgicas para los mismos. Sin embargo es importante mencionar que en los resultados no se menciona ni se describe la frecuencia de infección de *Helicobacter pylori* de las piezas operatorias, las cuales de por si tienen un mayor valor para el estudio histológico que una biopsia. En la presente revisión se tomo a todas las biopsias sin distinción del estadio clínico-quirúrgico y en todas se encontró el registro de infección del *Helicobacter pylori*. Por estas razones se encuentran estas diferenciadas en poblaciones muy similares (pacientes del Instituto

Nacional de Enfermedades Neoplásicas en intervalos de años parecidos) en lo encontrado en esta revisión de Serie de Casos y lo descrito por Payet.

Las características de los hallazgos en las medias de las edades de los tres grupos no representan mayores discrepancias con lo ya descrito en la literatura, en donde se describe que el grupo de pacientes con carcinoma gástrico indiferenciado (difuso) tendría una edad de presentación más temprana al compararlo con el grupo de pacientes con carcinoma gástrico diferenciado (intestinal). El dato interesante es que la media de la edad en el grupo de carcinomas indiferenciados es 10 años menor que la media del grupo de carcinomas diferenciados, lo que podría estar explicado por lo encontrado y descrito por la literatura sobre la mutación genética somática del gen de la E-cadherina anteriormente descrito. Ubicar esta mutación en este grupo de pacientes con carcinoma gástrico indiferenciado nos daría la capacidad de hacer un diagnóstico más temprano.

La diferencia encontrada en relación al sexo femenino y su ligero predominio en los casos de carcinoma indiferenciado y su inversión en los casos de carcinoma diferenciado, es una referencia que se debe investigar más en futuros estudios de estos carcinomas, tal vez nos podría reforzar aun mas las características genéticas de este carcinoma indiferenciado, sin embargo esta variabilidad también puede ser explicada por la poca representatividad de la muestra y/o por un sub-diagnóstico.(observar predominio del sexo femenino también en casos de gastritis crónica). Obtener un valor estadístico como un odds, mediante una regresión logística por ejemplo, nos daría una medida un poco mas clara para hablar de riesgo, sin embargo, el diseño del estudio (revisión de datos de manera retrospectiva), metodológicamente hablando no nos permite calcularlo. El encontrar un odds y/o

un riesgo relativo con estudios de mayor rigor científico nos daría mas luces en la búsqueda de asociación entre estas variables (infección por *Helicobacter pylori* y Carcinoma gástrico indiferenciado (difuso)). Las frecuencias descritas basándonos en el rigor metodológico, no podrían ser extrapoladas a medidas de prevalencia, por lo que tampoco se puede hacer un cálculo de “odds” como para intentar expresar los resultados en medidas de “riesgo” para los pacientes. Haciendo un ejercicio de diseño metodológico para calcular una medida de riesgo relativo, necesitaríamos conducir un estudio prospectivo de por lo menos cinco cohortes elegidas mediante un muestreo aleatorio por manzanas de cinco zonas regionales distintas del Perú, estas cohortes deberían estar conformadas por población pediátrica a las cuales se les hacen endoscopias seriadas cada cierto intervalos de años y donde se registran los hallazgos no solo endoscópicos sino también ambientales como acceso al agua potable, tipo de alimentación y hábitos considerados actualmente como “cancerígenos” como tabaco, alcohol, entre otros. A estas cohortes habría que seguirlas durante unos 20 a 30 años. El tamaño de muestra para encontrar el porcentaje de personas que desarrollarían carcinoma de estómago de los dos tipos descritos en este trabajo, sería muy grande al menos 4200 personas para poder esperar 1 caso, según la incidencia ya descrita en la bibliografía(28). Esto último además del seguimiento a largo plazo implicaría un altísimo presupuesto, pero sería el estudio ideal para intentar demostrar causalidad incluso entre el *Helicobacter pylori* y el carcinoma diferenciado, esto ya ha sido ensayado de alguna manera en algunos estudios en Japón. (9).

Otro punto importante a tomar en cuenta es que tan “representativa” de la población, es esta muestra obtenida del Instituto Nacional de Enfermedades

Neoplásicas en el intervalo de los años especificados. Este es un instituto de referencia nacional y durante los años de intervalo de las muestras, era el centro de mayor complejidad en cáncer a nivel nacional de la población que no estaba dentro del Sistema semi-privado de salud; Es Salud, por lo que considero que a pesar que no es una muestra “ideal” podríamos considerarla representativa de la población por las razones antes expuestas. ontrasta la teoría y métodos con los resultados obtenidos. Se sustenta el análisis realizado.



## **VIII. CONCLUSIONES**

Este estudio retrospectivo de revisión de informes de patología muestran que existiría una posible asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y el carcinoma indiferenciado, lo que nos obligaría a considerar y explorar con estudios de mayor rigor científico (prospectivos, longitudinales, con recolección y análisis de múltiples variables incluido el mapeo genético) esta posible relación. Este estudio llama la atención de no descartar de plano la asociación entre el *Helicobacter pylori* y el carcinoma indiferenciado, esto sumado a los aun altos índices locales de este tipo de infección.

## **IX. RECOMENDACIONES**

En base a los resultados encontrados en este estudio, y la alta prevalencia e incidencia del carcinoma gástrico y la infección por *Helicobacter pylori*, es importante continuar con las investigaciones a fin de esclarecer aun más el rol de esta infección en la patogenia del carcinoma gástrico, no solo en el yamuy estudiado carcinoma diferenciado, sino también en el indiferenciado.

Por ejemplo se podría hacer un estudio experimental de corte prospectivo, que seleccione a sujetos de acuerdo a criterios de alto riesgo para desarrollarcáncer gástrico, y seguir a estos con biopsias seriadas y prueba del aliento para *Helicobacter pylori*. Estudio que tendría que tener un alto presupuesto por una gran cantidad de muestra y seguimiento a largo plazo. Un estudio retrospectivo podría ser también útil, al explorar todas las variables (incluido por supuesto el *Helicobacter pylori* con la prueba del aliento con correlación histopatológica) de los pacientes que son positivos a carcinoma gástrico tanto diferenciado como indiferenciado.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. CA: A cancer journal for clinicians 2005;55(2): 74-108.
2. Lau M, Le A, El-Serag HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. American Journal of Gastroenterology 2006;101(11): 2485-2492.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World Journal of Gastroenterology 2006;12(3): 354-362.
4. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of Clinical Epidemiology 2003;56(1): 1-9.
5. RENIEC. Registros Nacionales de Defunciones. RENIEC, 2004.
6. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse type of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2004;128(7): 765-70.
7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at histo-clinical classification. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica 1965;64: 31-49.
8. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of esophageal and gastric tumors. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag; 1989.
9. Juvenal Sánchez Lihon. Avances en Patología del Cáncer del Estómago. Acta Cancerológica 2011;39(2): 3
10. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric

epithelium in active chronic gastritis (Letter). *The Lancet* 1983;321(8336):1273.

**11.** Lancet. *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1989;334(8670): 1019-1020.

**12.** León B. Raúl, Recavarren A. Sixto y Ramírez R. Alberto. Peruvian contribution to the investigation of *Helicobacter pylori*. *Revista Médica Herediana* 1991;2(4): 173-181.

**13.** Gilman RH, León –Barúa R, Cok J, Ramírez-Ramos A, Recavarren- Arce S, Spira WM, Stephensen CB, Barreda C, Quevedo N, Rodríguez C. Rapad. Identification of pyloric campylobacter in Peruvians with gastritis. *Digestive Diseases and Science* 1986;31: 1089-1094.

**14.** León-Barúa R, Recavarren S, Spira WM, Ramírez-Ramos A., Gilman RH, Watanabe J, Cok J. Topology of *Campylobacter pylori* gastric infection and histopathology lesions. *American Journal of Gastroenterology* 1987;82:938.

**15.** Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Berendson R, Gilman RH, Ramírez-Ramos A, Rodríguez C, Spira WM . *Helicobacter pylori* and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1991;26(181): 51-57.

**16.** León-Barúa R. El *Campylobacter* pilórico y la patología esófago-gastro-duodenal. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 1985;15(): 129-131.

**17.** IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carinogenic Risks to Humans 1994; 61:1-241.

**18.** Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, Van Kamp

G,Kok A, Kurz-Pohlmann E, Pels NF, Meuwissen SG. Helicobacter pyloriserology in patients with gastric carcinoma. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993;28: 433-437.

**19.** Estevens J, Fidalgo P, Tendeiro T, Chagas C, Ferra A, Leitao CN, Mira FC. Anti-Helicobacter pylori antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case control study. European Journal of Cancer Prevention 1993;2(5): 377-380.

**20.** Guy D Eslick. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. World Journal of Gastroenterology 2006;12(19): 2991-2999. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/2991.asp> (accessed 1 November 2011).

**21.** Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Kikuchi S, Yamauchi H. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. Tohoku Journal of Experimental Medicine 1998;186(2): 121-130.

**22.** Gang-Shi Wang, Meng-Wei Wang, Ben-Yan Wu, Xin-Yan Yang, Wei-Hua Wang, Wei-Di You LINE-1 family member GCRG123 gene is up-regulated in human gastric signet-ring cell carcinoma. World Journal of Gastroenterology 2008;14(5): 758-763.

**23.** Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by sub site and histologic type. International Journal of Cancer 2002; 101(6): 560-566.

**24.** Piscoya-Rivera A, Bussalleu A, Comparación de los hallazgos

histopatológicos entre las biopsias de la mucosa gástrica no neoplásica de pacientes con cáncer gástrico y las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes dispépticos sin cáncer gástrico. Rev. Gastroenterología Perú 2001;21(7): 107-114

**25.** Kono S, Hirohata T. Cancer Causes and Control. Nutrition and StomachCancer 1996 (7): 41-55

**26.** Gilman RH, León-Barúa R, Ramírez-Ramos A, Recavarren S, Cok J, Spira WM, Watanabe J. Campylobacter pyloridis fails to colonize sites of adenocarcinoma but not adjacent on-cancerous tissue in patients with gastric cancer. Gastroenterology 1987; 92: 1406.

**27.** Payet-Meza E, Tesis para optar el grado de Maestría en Medicina, 2004(165): 1-165

**28.** Raúl Pilco C, Eduardo Payet M, Eduardo Cáceres G. Cáncer Gástrico en Lima Metropolitana. Revista de Gastroenterología del Perú 2006;26(4): 377-384.

