



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN CARCINOMA GÁSTRICO
EN UN HOSPITAL GENERAL DE LIMA, PERÚ
MICROSATELLITE INSTABILITY IN GASTRIC CARCINOMA IN A
GENERAL HOSPITAL IN LIMA, PERU**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

ALUMNOS

STEFANY NICOLE VALDIVIA LÓPEZ

DERIAM EFRAIN ESPINAL MEDINA

YAMILE NINET RODRÍGUEZ ANGELES

ASESORES:

DR. CÉSAR AUGUSTO CHIAN GARCÍA

LIMA-PERÚ

2021

JURADOS

Presidente: Dr. Jaime Augusto Caceres Pizarro

Vocal: Dr. Hermes Wignard Tejada Benavides

Secretario: Dr. Eduar Alban Bravo Paredes

Fecha de sustentación: 23 de Mayo de 2021

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Médico Cirujano

César Augusto Chian García

Departamento académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo

ORCID: 0000-0002-4550-8655

DEDICATORIAS

A mi familia por el apoyo incondicional que siempre me han brindado, pero sobre todo al de mis padres Emilia y Jaime, cuya entrega por su familia me ha permitido alcanzar todos mis logros.

A mis padres, Nancy y Daniel, por su apoyo incondicional y sacrificio durante todos estos años. A mis hermanos, Daniela y Alonso, quienes son mi principal fuente de motivación para seguir adelante.

A mis padres, por todo el apoyo brindado durante la carrera de medicina, porque su esfuerzo y dedicación se vea reflejado en todos mis logros.

AGRADECIMIENTOS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO

A nuestro asesor, por el gran apoyo, enseñanzas y tiempo brindado, los cuales nos ha permitido superar las dificultades en el camino y concluir con éxito este proyecto.

Al Doctor Phillipe Delvenne, Jefe del servicio de Patología del Hospital Universitario CHU de Liege, Bélgica y al Dr Jorge Arrese quienes gestionaron el procesamiento de las muestras en el Hospital Universitario CHU de Liege.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores declaran que este trabajo de investigación es original. Se protegió la identidad de todos los pacientes al momento de analizar sus muestras. Se citaron las fuentes correspondientes, conforme las disposiciones legales sobre la protección a los derechos de autor.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	9
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	10
IV.	RESULTADOS	13
V.	DISCUSIÓN.....	15
VI.	CONCLUSIONES.....	19
VII.	DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	20
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
IX.	TABLAS Y FIGURAS.....	26

RESUMEN

Introducción: La inestabilidad de microsátélites (MSI) es uno de los 4 subtipos moleculares del cáncer gástrico. El diagnóstico puede hacerse por inmunohistoquímica, que ofrece sensibilidad y especificidad adecuadas.

Objetivos: Detectar MSI mediante inmunohistoquímica en muestras de gastrectomías de pacientes con cáncer gástrico del servicio de patología de un hospital III-1, Lima-Perú. Evaluar su asociación con edad, sexo, sobrevida, estadiaje TNM y clasificación histopatológica y de Lauren. Describir las características clínico-patológicas del MSI. **Materiales y métodos:** El tipo de estudio fue transversal analítico. Se realizó inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 en todas las muestras. Los resultados fueron analizados en términos de frecuencias y porcentajes y se buscó relación con las otras variables mediante la razón de probabilidades de prevalencias y Chi². La sobrevida se calculó por Mantel Cox. **Resultados:** De las 51 muestras validadas, se hallaron 15 (29,4%) casos de MSI. La relación entre el MSI y las características clínico-patológicas estudiadas: edad, sexo, clasificación de Lauren, estadiaje TNM, grado histopatológico y sobrevida, no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Se encontró una alta prevalencia del MSI en la localización antro-pilórica (85,7%), clasificación de Borrmann tipo 3 (79,6%), tipo intestinal (86%), bien y moderadamente diferenciado (73,4%) y tipo tubular (80%). **Conclusiones:** Se encontró una prevalencia del 29,4% de MSI. No se encontró una relación significativa entre la presencia de MSI y las variables estudiadas.

Palabras clave: cáncer gástrico, inestabilidad de microsátélites, inmunohistoquímica y reparación de mal apareamiento.

SUMMARY

Introduction: Microsatellite instability (MSI) is one of the 4 molecular subtypes of gastric cancer. The diagnosis can be made by immunohistochemistry, which offers adequate sensitivity and specificity. **Objectives:** To detect MSI by immunohistochemistry in gastrectomy samples from patients with gastric carcinoma in the pathology department of a III-1 hospital, Lima-Peru. To evaluate its association with age, sex, survival, TNM staging and histopathological and Lauren classification. Describe the clinicopathological features of MSI. **Materials and methods:** The study design was analytical cross-sectional. Immunohistochemistry for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 was performed on all samples. Frequencies and percentages and relationships were calculated for all categoric variables and associations with MSI were sought using prevalence odds ratio and the Chi-squared test. Continuous data was analyzed with means and SD. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. **Results:** Of the 51 samples validated, 15 (29.4%) cases of MSI were found. The relationship between MSI and the clinicopathological characteristics studied: age, sex, Lauren classification, TNM staging, histopathological grade and survival, were not statistically significant ($p > 0.05$). Prevalence of MSI was found in the antro-pyloric location (85.7%), Borrmann type 3 classification (79.6%), intestinal type (86%), well and moderately differentiated (73.4%) and tubular type (80%). **Conclusions:** A 29.4% prevalence of MSI was found among patients with cancer gastric who had a gastrectomy. No significant relationship was found between the presence of MSI and the variables studied. **Key words:** gastric cancer, microsatellite instability, immunohistochemistry and mismatch repair.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las principales causas de malignidad a nivel mundial. De acuerdo al “Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer” (IARC, por sus siglas en inglés) es la quinta neoplasia más frecuente y la cuarta con mayor mortalidad en el mundo (1). En el año 2020, se estimó 1 089 103 casos nuevos y 768 793 muertes debido al cáncer gástrico. Esta neoplasia es más frecuente en Asia oriental, sin embargo, en Sudamérica también tiene una incidencia importante de 12,7% y 6,9%, en varones y mujeres, respectivamente(1). La predominancia sobre el sexo masculino se repite a nivel mundial, siendo el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer gástrico desde el nacimiento hasta los 74 años de 1,9% en varones y 0,79% en mujeres, representando 2,2 veces más probabilidades de diagnóstico en varones (1,2). En el Perú, el cáncer gástrico continúa siendo una de las entidades más agresivas, colocándose como la neoplasia con mayor mortalidad en el 2018 (13,9%), probablemente asociado a la falta de diagnóstico precoz, especialistas y al alto costo en nuestro país (1,3). Según el boletín epidemiológico del 2018 del Ministerio de Salud del Perú (MINSA), se registraron 835 casos nuevos de cáncer gástrico en el periodo de enero a diciembre del 2018 en 47 establecimientos de salud a nivel nacional (4). Se ha observado mayores tasas de mortalidad en ciudades de la sierra central como Huánuco, Huancavelica y Junín (5).

En la carcinogénesis de esta neoplasia se involucran diversos factores de riesgo tanto intrínsecos (factores genéticos) como extrínsecos (mutaciones o lesiones pre

malignas). Los factores más conocidos para el desarrollo de cáncer gástrico son el tabaquismo, ingesta crónica de alcohol, dietas con alto contenido de nitratos, nitritos y sal, anemia perniciosa, gastrectomías, enfermedad de Menetrier o gastropatía hipertrófica, obesidad, sexo masculino, edad mayor de 50 años, nivel socioeconómico bajo y la infección por *Helicobacter pylori*, siendo este último uno de los más importantes (2,3).

El 95 % de las neoplasias malignas gástricas corresponden a adenocarcinomas, mientras que el 5% restante son linfomas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), leiomiomas y tumores neuroendocrinos (6). El adenocarcinoma es una patología muy variada y multifactorial con diferentes fenotipos por lo que se han descrito diversas clasificaciones (Tabla 1)(7). La clasificación histológica más usada es la de Lauren, la cual divide el cáncer gástrico de acuerdo al patrón de crecimiento y tipo histológico en intestinal, difuso, mixto e indeterminado (8). El tipo intestinal es el más común, con un 54% de todos los casos, localizado predominantemente en el antro y en la curvatura menor del estómago, es 2 veces más frecuente en varones que en mujeres y se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas con diferenciación glandular (7,8). El tipo difuso es más frecuente en personas jóvenes, tanto en varones como en mujeres y presenta células con pobre diferenciación y cohesión deficiente o ausente debido a la falta de expresión de la proteína E-cadherina llevando a una pérdida de la elasticidad de la misma llamada linitis plástica (6–8). El tipo intestinal se encuentra asociado a factores exógenos, es decir ambientales;

mientras que, el tipo difuso está asociado a factores endógenos, hereditarios o genéticos (6).

La integración de las características clínicas e histopatológicas junto con las genómicas y moleculares ha permitido clasificar al cáncer gástrico en 4 subtipos. Esta es la clasificación del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA por sus siglas en inglés) basada en 6 mecanismos moleculares (análisis de variación del número de copias, análisis de secuenciación del exoma, perfil de metilación del ADN, secuenciación del ARNm, secuenciación de micro-ARN y arrays de fase reversa) la cual permite dividirlos en los siguientes 4 subtipos moleculares: Inestabilidad cromosomal, estabilidad genómica, tumores Epstein-barr Virus positivos (EBV +) y el más importante para este estudio, la inestabilidad de microsatélites (MSI “Microsatellite Instability”) (9).

La inestabilidad de microsatélites se presenta en un 15-30% de todos los casos de adenocarcinoma gástrico. Está mayormente relacionado con el tipo intestinal de la clasificación de Lauren, predomina en el sexo femenino y en edades más avanzadas (>65 años). Se suele localizar en la parte distal del estómago, especialmente en el píloro y cuerpo gástrico (9).

Los microsatélites son secuencias de nucleótidos altamente repetitivas, cortas y distribuidas a lo largo del genoma en regiones codificantes y no codificantes (10). Pueden tener un rango de 1-6 pares de bases, es decir, repeticiones del mismo nucleótido (mononucleótidos) o hasta 6 nucleótidos distintos

(hexanucleótidos)(11). Poseen diversas cualidades entre las cuales resaltan su elevado grado de polimorfismo, lo cual les permite ser mutables durante la recombinación; servir como marcadores moleculares en distintas poblaciones y ser útiles en estudios genéticos. Por último, pueden ser detectados y estudiados por inmunohistoquímica, existiendo una correlación cercana al 100% entre los resultados con la prueba molecular correspondiente (12).

Durante la replicación del ADN, existen zonas que pueden sufrir inserciones o deleciones de algunos nucleótidos formando bucles y generando la ausencia del nucleótido complementario en la secuencia. La ADN polimerasa continúa replicando sin notar esta falla y uniendo pares de nucleótidos en las secuencias del genoma, la cual, al terminar de formar las hebras, nota la variación del número de nucleótidos. Es aquí cuando los mecanismos de reparación del ADN actúan, a fin de reconstruir la hebra y corregir el número de copias. Esta maquinaria se llama sistema de reparación de apareamientos erróneos o mismatch repair (MMR). Este sistema cuenta con 4 proteínas responsables: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 agrupadas en complejos heterodiméricos: MSH2/MSH6, MSH2/MSH3 cuya función es la detección inicial de las deleciones o inserciones en la replicación, es decir, el error y el MLH1/PMS2 que repara al extraer los nucleótidos desiguales, permitiendo así la resíntesis (11).

La inestabilidad de microsatélites está caracterizada por el cambio en la longitud (elongación o acortamiento) de los microsatélites (13)(9). Este cambio se da por una alteración en la MMR que lleva a inserciones o deleciones de nucleótidos en

estas secuencias repetitivas, mayormente dentro de la fase S del ciclo celular. Por un lado, la alteración de la MMR se puede producir por mutaciones de la línea germinal de sus genes codificantes, bajo el contexto hereditario (11,13). Por otro, se ha visto casos esporádicos en los que se producen un silenciamiento en la expresión de los mismos genes producto de la metilación epigenética de las islas CpG (regiones promotoras para la expresión de dichas proteínas) (13).

La relación entre el MSI y el proceso de carcinogénesis fue primero estudiada en relación al cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCPNH) o Síndrome Lynch. En un estudio se describió deleciones en secuencias repetitivas y, en otro, alteraciones en la actividad de las proteínas reparadoras del emparejamiento del ADN como parte del desarrollo neoplásico (14,15) . Posteriormente, Thibodeau *et al.* fueron los primeros en utilizar el término “inestabilidad de microsatélites” para las alteraciones en la longitud de las secuencias repetidas (microsatélites) presentes en tejido neoplásico en comparación con tejido sin alteración. Es así como surge el reconocimiento de la relación entre el fenotipo de inestabilidad de microsatélites y el adenocarcinoma colorrectal (16).

Para estudiar el mecanismo de la relación mencionada anteriormente, se usaron pruebas como la inmunohistoquímica (IHC) que pudo detectar una pérdida de la expresión de las proteínas MLH1 y MSH2 en pacientes con adenocarcinoma colorrectal y MSI (17,18). En el mismo sentido, se detectaron mutaciones en las

líneas germinativas de los genes, hPMS1 y hPMS2, codificadores de otras proteínas parte de la misma maquinaria (19).

De manera simultánea a los hallazgos mencionados, se sostuvo que podría haber una relación entre el fenotipo de MSI y el adenocarcinoma. Mironov *et al.* estudiaron la relación entre la presencia de alteraciones de microsatélites caracterizadas por secuencias poli-CA y el cáncer gástrico y que sería un factor independiente al relacionado con el gen p53 (20). Asimismo, Halling *et al.* demostraron que en las neoplasias gástricas hay una pérdida de la expresión de las proteínas MLH1 y MSH2 como parte del fenotipo de MSI (21). En otro estudio, se detectó que pacientes con mutaciones de MSH6 estaban particularmente en mayor riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal y endometrial (11). En síntesis, se plantea que la deficiencia o inactivación de algunas de las proteínas del MMR puede desencadenar el proceso de MSI (22).

Dentro de las posibles causas de la inestabilidad de microsatélites, la más frecuente es la hipermetilación de las islas CpG de regiones promotoras por lo que se produce un silenciamiento de los genes codificantes de la MMR. Fleisher *et al.* reportaron un fenómeno de silenciamiento en la región promotora del gen hMLH1 en adenocarcinoma tanto en fenotipos MSI-High y MSI-Low. Además, tal silenciamiento sería la causa de la falta de expresión de MLH1 y por consiguiente la pérdida de la función reparadora del MMR, llevando al fenotipo MSI (23). Resultados similares se encontraron en un estudio donde el 100% de los casos de MSI, se encontró metilación de la región promotora del gen hMLH1 y 90% de

ellos pérdida en la expresión de la proteína MLH1 (24). Asimismo, se ha encontrado este proceso de metilación del gen hMLH1 y el fenotipo MSI-High en regiones adyacentes del tejido neoplásico, así como en zonas donde hay metaplasia, por lo que se sostiene que el MSI participa en el proceso de evolución de metaplasia intestinal a adenocarcinoma. Entonces se podría usar como un método adicional para poder detectar lesiones premalignas (25). Finalmente, en un estudio se reportó que en más del 50% de las muestras de cáncer gástrico con MSI se presentó una hipermetilación epigenética del promotor de MLH1, un 12-15% de muestras con mutaciones en los genes hMLH1 y hMSH2 y alteraciones genéticas y epigenéticas desconocidas como posibles causas de los casos restantes (11).

La inestabilidad de microsatélites puede dividirse en alta (MSI-H “High”) y baja (MSI-L “Low”) respecto a la actividad tumoral. Se diferencian por presentar distintas respuestas celulares por tanto distinta sobrevida, pronóstico y tratamiento. Las fallas en la reparación de ADN no detectadas o reparadas pueden causar un proceso neoplásico, que a su vez producen una respuesta inmune mediante la producción de neo-antígenos que en el caso del subtipo MSI-H, se presenta de manera exagerada debido a la alta carga mutacional que lo caracteriza. Las células T generan una infiltración alrededor del tumor y, para contrarrestar esta respuesta inmune, el tumor produce una gran cantidad de moléculas que controlan esta respuesta como el PD-L1, LAG3, IDO y el CTLA-4. Estos últimos, son importantes al momento del uso de quimioterapéuticos, ya que estos estarán dirigidos a bloquear la inhibición por parte de los puntos de control del sistema

inmune, favoreciendo una mayor respuesta inmunológica que destruye tejido tumoral. Esto hace que el tipo MSI-H tenga un mejor pronóstico (11).

El diagnóstico de la inestabilidad por microsátélites puede hacerse mediante 3 métodos: reacción en cadena de polimerasa (PCR), inmunohistoquímica y secuenciación de nueva generación. De estas, el PCR es considerada la mejor prueba, sin embargo, tiene algunas limitaciones como costo, complejidad de laboratorio, personal entrenado, entre otros. Es por ello, que en algunos estudios se propone a la inmunohistoquímica como una prueba alternativa por presentar diversos beneficios, entre los que destacan, una sensibilidad mayor de 90% y especificidad mayor de 95% (13,26). Adicionalmente, tiene un bajo costo, fácil implementación y permite la detección de las proteínas que podrían estar mutadas como causa del MSI (27).

Se ha encontrado una relación significativa entre la génesis del adenocarcinoma y la inestabilidad de microsátélites, por lo que su detección tiene implicancias significativas en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Sin embargo, en el Perú no hay ninguna publicación que estudie su frecuencia, prevalencia y sus implicaciones clínico- patológicas en el cáncer gástrico. Por ello, el objetivo de este estudio es detectar la inestabilidad de microsátélites mediante inmunohistoquímica en muestras de gastrectomías de adenocarcinoma del servicio de patología de un hospital III-1, Lima-Perú y describir sus características clínico- patológicas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Detectar la inestabilidad de microsatélites mediante inmunohistoquímica en muestras de gastrectomías de adenocarcinoma del servicio de patología de un hospital III-1, Lima-Perú.

Objetivos secundarios

Evaluar la asociación de MSI con edad, sexo, sobrevida, estadiaje TNM, clasificación histopatológica y de Lauren.

Describir las características clínicas de la inestabilidad de microsatélites en el adenocarcinoma (edad, sexo y sobrevida).

Describir las características patológicas de la inestabilidad de microsatélites en el adenocarcinoma (localización del tumor, tamaño del tumor, clasificación de Bormann, grado histológico, clasificación de la OMS, clasificación de Lauren y estadiaje TNM).

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente estudio fue transversal analítico. Nuestra población fueron los pacientes con el diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico sometidos a gastrectomía desde 01 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2015, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Se incluyeron a 54 pacientes cuyas muestras se encontraron disponibles en el servicio de Anatomía Patológica.

Definimos la presencia de inestabilidad de microsátélites mediante la presencia de uno o más de los marcadores MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 detectados por inmunohistoquímica. Se describieron las características clínico-patológicas de los pacientes.

Los 54 casos son provenientes del departamento de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Se usaron las órdenes originales de la remisión de las piezas operatorias como fuente de datos clínicos y los informes anatómo-patológicos. Para la identificación de las muestras se usó el protocolo de examinación de gastrectomías de pacientes con adenocarcinoma del Colegio Americano de Patólogos (Anexo 1). Por cada caso se seleccionó una lámina y un bloque de parafina como material representativo de la lesión y fue procesado por métodos de inmunohistoquímica. Este material fue remitido al Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Liege – Centro Hospitalario Universitario de Liege para su procesamiento, contando con la autorización previa del jefe de dicho departamento. Esto se realizó con el equipo BenchMark ULTRA

IHC/ISH System (Ventana Medical System) y se basó en el protocolo del laboratorio ROCHE® utilizando los siguientes marcadores: MSH2. Roche 760-5093. Clona G219-M29; MSH6. Roche 760-5092. Clona SP83; PMS2. Roche 760-5094. Clona A16-5; MLH1. Roche 760-5091. Clona M1 para la detección de MSI.

Las láminas fueron remitidas a Lima una vez terminado el procesamiento. La lectura e interpretación de las pruebas de inmunohistoquímica fueron realizadas por el docente asesor, anatómo-patólogo con experiencia en el reporte de inmunohistoquímica de inestabilidad de microsatélites en tumores. La ausencia total de la expresión inmunohistoquímica en los núcleos de las células neoplásicas (ausencia de tinción) de al menos una proteína parte del MMR fue considerada como evidencia de inestabilidad de microsatélite (imagen 1 y 2). De acuerdo a los protocolos de trabajo de inmunohistoquímica del laboratorio, cada vez que se realizó el procesamiento de un marcador, se incluyó controles positivos y negativos como parte del sistema de control interno de la calidad.

Se calculó la prevalencia de la inestabilidad de microsatélites en nuestra población estudiada. Además, evaluamos una posible asociación de MSI con las variables edad, sexo, clasificación de Lauren, estadio TNM, grado histológico y sobrevida. La variable edad fue analizada mediante la diferencia de medias y la prueba T-student para muestras independiente. Las variables binarias fueron analizadas mediante la razón de probabilidades de prevalencias (en inglés prevalence odds

ratio) y la prueba Chi-cuadrado. Las variables categóricas clasificación de Lauren, estadio TNM y grado histológico fueron convertidas a binarias porque algunas categorías no tenían participantes ($n=0$), lo que dificultaba el uso de pruebas estadísticas. Las nuevas categorías pueden verse en la tabla 2. Por último, analizamos la sobrevida mediante un análisis de supervivencia usando la prueba de Mantel Cox. Se calcularon los meses de sobrevida utilizando el estado vital de los pacientes según la base de datos de la RENIEC sobre estado vital de los pacientes; en caso de fallecimiento, se registró la fecha correspondiente y así se determinó el tiempo (en meses) entre la cirugía y la muerte. Para el análisis de esta variable se usó el método de Mantel Cox. Todo los análisis estadísticos fue realizado en el programa BlueSky Statistics (Versión 7.30). Se usó el nivel de significancia alfa de 0,05.

RESULTADOS

Características clínico-patológicas y estatus del MSI

De las 54 muestras sometidas a inmunohistoquímica, 3 fueron excluidas por no poder determinar o no la presencia de inestabilidad. En la tabla 3 se muestra que el estudio estuvo compuesto de 51 casos de pacientes gastrectomizados por adenocarcinoma, de estos 25 (49,0%) fueron mujeres y 26 (51,0%) varones. La edad promedio fue 65 años \pm 11,6 años (media + DE) , con 28 (56,0%) participantes \leq 65 años y 22 (44,0%) $>$ 65. En relación a las características más frecuentes halladas en las muestras se obtuvieron que: 41/49 (83,7%) estaban ubicados en el antro píloro, 41/51 (80,4%) pertenecían al tipo 3 según Borrmann, 36/51 (70,6%) casos fueron del tipo intestinal, 47/51 (92,2%) casos moderado y pobremente diferenciados y 32/51 (62,7%) del tipo tubular. Finalmente, según el estadiaje TNM, 21/51 (41,2%) fueron estadio 3, 15/51 (29,4%) estadio 2 y 12/51 (23,5%) estadio 1.

En el estudio se encontró 15 casos de inestabilidad de microsatélites que se traduce en una prevalencia de 29,4%. En la tabla 4 se muestra los patrones de MSI encontrados. De ellos, 7 (46,7%) presentaron ausencia del PMS2; 4 (26,7%) casos, ausencia de MLH1 y PMS2; 2 (13,3%) casos, ausencia de MSH2, MLH1 y PMS2; 1 (6,7%) caso, pérdida de la expresión de MSH2, MSH6 y PMS2 y finalmente, 1 (6,7%) caso mostró ausencia de todas las proteínas estudiadas.

Se encontró una alta prevalencia del MSI en la localización antro-pilórica (85,7%), clasificación de Borrmann tipo 3 (79,6%), tipo intestinal (86%), bien y moderadamente diferenciado (73,4%) y tipo tubular (80%).

Asociación entre el estatus MSI y las características clínico-patológicas

En este estudio se decidió evaluar la relación entre la MSI y algunas variables como la edad, sexo, sobrevida, clasificación de Lauren, Grado histológico y estadio TNM, cuya selección se basó en los hallazgos significativos encontrados en estudios previos. En la tabla 5 se muestra que ninguna de las variables estudiadas tuvo asociación con MSI ($p > 0,05$).

En la figura 3 se muestra las curvas de sobrevida de Kaplan Meier por el método de Kaplan-Meier, en la cual no se evidenció una diferencia significativa entre los grupos con y sin MSI (HR 0,9401; $p = 0,84$, IC 95% , 0,51-1,73).

DISCUSIÓN

MSI y características clínico-patológicas

En el presente estudio, se utilizó inmunohistoquímica para la detección de inestabilidad de microsatélites en muestras de pacientes con adenocarcinoma, debido a la alta sensibilidad y especificidad de este método y al menor costo en relación a las pruebas moleculares (26). La prevalencia de MSI dentro de los 51 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma evaluados en este estudio fue de 29,4%, similar a la observada en diferentes estudios, entre el 15-30% (9,28).

En nuestro estudio, no se encontró una relación significativa entre MSI y la edad, con una prevalencia similar en ambos grupos respecto a la media. Sin embargo, se encontró una relación con una edad mayor a 65 años (29,30). Por otro lado, a pesar de que en otros estudios se encontró una relación con el género femenino (26,29), nuestro análisis no mostró una significancia estadística.

Respecto al fenotipo del adenocarcinoma, se ha demostrado que existe una relación entre la presencia del MSI y el tipo intestinal, según la clasificación de Lauren (29). De manera similar, en nuestro trabajo se observó una tendencia por este tipo con una prevalencia del 86.7% de los casos de MSI, a pesar de no encontrarse una diferencia significativa. Adicionalmente, se observó una alta prevalencia del grado histológico bien y moderadamente diferenciado (73,4%) en el grupo de MSI, similar a lo reportado previamente (26). El 80% de los casos de MSI pertenecieron a la clasificación tubular según la OMS, lo cual tiene relación

con los hallazgos según Zhang *et al*, que describen a la mayoría de los casos hallados de MSI con características similares a un subtipo de adenocarcinoma tubular (31). Finalmente, no se encontró una diferencia significativa entre MSI y estadiaje TNM.

MSI y sobrevida

Debido a resultados discordantes en diferentes publicaciones, aún no se ha logrado determinar el valor pronóstico de la inestabilidad de microsatélites en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma. A pesar de que el presente estudio no encontró asociación de forma significativa entre el fenotipo MSI y una mejor sobrevida (HR 0,94, IC 95%, 0.51 a 1.73; $p= 0.84$) como se observa en la curva de Kaplan – Meier (figura 3), existen otros estudios que sí hallaron esta relación. De acuerdo a Polom *et al*, en 13 estudios recopilados en su meta – análisis encontraron mayor sobrevida en el grupo MSI (30). Resultados que se condicen con los de Haron *et al*, los que reflejan que la mayor expresión de MLH1 y MSH2 se asoció con peor pronóstico (32). Así como, Espíritu *et al*, que identificaron la asociación entre la pérdida de expresión de MLH1, MSH6 y PMS2 con una mejor sobrevida (13). Además, Zhang *et al*, indicaron que la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer gástrico en estadio II fue mayor al presentar inestabilidad por microsatélites. Aunque no se mostró una diferencia significativa en la sobrevida total, al igual que en los pacientes en estadio I y III (29). Particularmente, Mathiak *et al*, en una cohorte de 482 pacientes, no solo mostraron mayor sobrevida en el grupo MSI, sino que encontraron un significativo menor número de metástasis a ganglios en este grupo (33).

Implicancias clínicas del estudio y siguientes pasos

La detección del MSI representa una herramienta útil en relación al tratamiento quimioterapéutico del adenocarcinoma puesto que se puede realizar un bloqueo programado de ciertas moléculas, como el PDL1, contribuyendo a la destrucción del tejido tumoral, lo cual se traduce en una mejora en la supervivencia de los pacientes (29). Por tal motivo, es necesario establecer un perfil clínico-patológico de aquellos que se beneficiarían de un estudio de MSI, ya que no sería conveniente realizarlo de manera rutinaria debido a que no tiene una alta prevalencia.

En el Protocolo para el reporte de resultados de biomarcadores estudiados en muestras de pacientes con adenocarcinoma de colon y recto (“Template for reporting results of biomarkers testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum”) del Colegio Americano de Patólogos, se realizó una interpretación de los patrones de inestabilidad encontrados por inmunohistoquímica y su relación con el Síndrome de Lynch. Estos resultados se podrían extrapolar a nuestros datos encontrados ya que no existe recomendaciones específicas para el cáncer de estómago. En tal sentido, se puede sugerir que los 7 casos de MSI que presentaron pérdida única del PMS2, tendrían una alta probabilidad de padecer Síndrome de Lynch por lo que estaría indicado un estudio de delección/duplicación de la línea germinal del marcador ausente. Se encontró un caso de ausencia de MSH2, MSH6 y PMS2, que según el protocolo la ausencia de los dos primeros marcadores tendría la misma indicación mencionada. Ante la ausencia de MLH1 y PMS2, encontrado en 5 casos, requeriría un test para la

metilación del promotor MLH1 y de encontrarse positivo podría estar relacionado a Síndrome de Lynch. En el único caso hallado con la pérdida de los 4 marcadores estudiados, la probabilidad de padecer este síndrome sería mayor (34).

Fortalezas y limitaciones

Este estudio es el primero en realizarse en el Perú y uno de los pocos en la región por lo que marca un primer paso para el desarrollo de futuras investigaciones en este campo. Así mismo, la inmunohistoquímica, propone un método diagnóstico alternativo con alta sensibilidad y especificidad, así como bajo costo y fácil implementación por lo que sugiere un método eficaz y confiable para la detección de inestabilidad y disminuiría la necesidad de uso de pruebas moleculares.

Nuestro trabajo de investigación presentó algunas limitaciones. Por un lado, no se contó con un tamaño de muestra amplio lo que pudo influenciar en los resultados, al encontrarse asociaciones no significativas entre las variables estudiadas. Por otro lado, no podemos asegurar que la muerte de nuestros participantes fue necesariamente y/o únicamente al cáncer gástrico debido a que no se ha podido realizar un seguimiento por lo que más estudios controlados con un mayor tamaño muestral son necesarios para poder comprender mejor el impacto y la mortalidad de esta enfermedad. Desconocemos tratamientos posteriores, más allá de las gastrectomías, que pudieron afectar la supervivencia.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio encontró una prevalencia del MSI del 29,4%. No se encontró una asociación significativa entre el fenotipo de inestabilidad de microsatélites con respecto a la edad, sexo, supervivencia de los pacientes, clasificación de Lauren, estadiaje TNM y grado de diferenciación histopatológica.

Se encontró una alta prevalencia del MSI en la localización antro-pilórica, clasificación de Borrmann tipo 3, tipo intestinal, bien y moderadamente diferenciado y tipo tubular.

Se ha relacionado al MSI con un mejor pronóstico y una serie de características clínico-patológicas que ayudarían a identificar a los pacientes que se beneficiarían de estos estudios. Por lo que se sugiere ampliar las investigaciones con un mayor número de casos y un seguimiento más controlado para determinar la implicancia del MSI en el tratamiento y pronóstico del cáncer gástrico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Stomach cancer: Globocan 2018. Glob cancer Obs [Internet]. 2018;876:1-2. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38.
3. Torres-Román JS, Grados-Sánchez O. Cáncer gástrico en el Perú: una realidad susceptible de cambio. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2015;35(3):2015.
4. MW R. Situación epidemiológica del cáncer de acuerdo a la vigilancia epidemiológica de cáncer basada en registros hospitalarios. *Boletín Epidemiológico del Perú*. 2018;27:365-93.
5. Tolentino CA, Ojeda DV. Investigación original / Original research Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico en el Perú. *Pan Am J Public Heal Rev Panam Salud Publica Rev Panam Salud Publica*. 2015;3737(33):133-9.
6. Kim YB, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS, et al. Microsatellite instability of gastric and colorectal cancers as a predictor of synchronous gastric or colorectal neoplasms. *Gut Liver*. 2016;10(2):220-7.
7. Cisło M, Filip AA, Offerhaus GJA, Ciseł B, Rawicz-Pruszyński K, Skierucha M, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: From Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018;9(27):19427-42.
8. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncol Lett*. 2016;11(5):2959-64.

9. Garattini SK, Basile D, Cattaneo M, Fanotto V, Ongaro E, Bonotto M, et al. Molecular classifications of gastric cancers: Novel insights and possible future applications. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(5):194-208.
10. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537-43.
11. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018;75(22):4151-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2906-9>
12. Aranguren-Méndez JA, Román-Bravo R, Isea W, Villasmil Y, Jordana J. Enviar correspondencia a Los microsatélites (STR's), marcadores moleculares de ADN por excelencia para programas de conservación: una revisión Microsatellites (STR's), ADN Molecular Markers for Excellency for conservation programs: A review. Vol. 13, *Arch. Latinoam. Prod. Anim*. 2005.
13. Ciências D, Paulo S. Estudo imuno-histoquímico de enzimas de correção dos erros de pareamento do DNA em adenocarcinomas gástricos e suas relações com características clínico- patológicas e prognóstico Tese apresentada à Faculdade de Medicina da. *Patologia (Mex)*. 2009;
14. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993;363(6429):558-61.

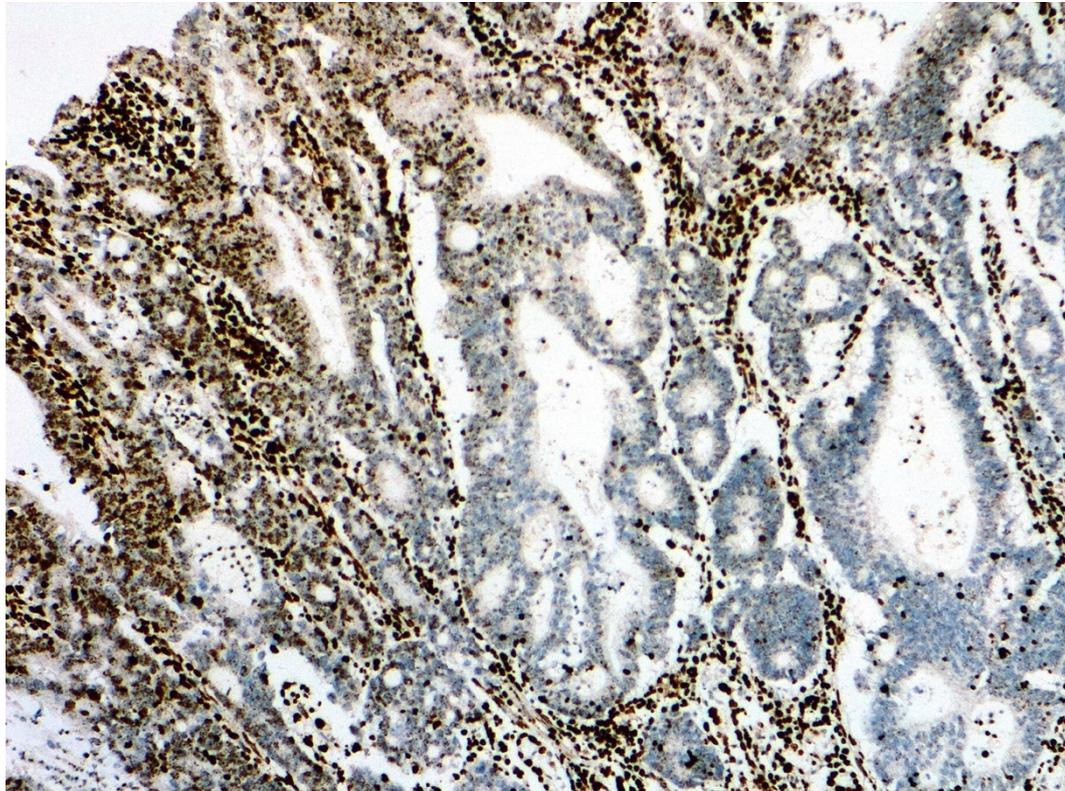
15. Strand M, Prolla TA, Liskay RM, Petes TD. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature*. 1993;365(6443):274-6.
16. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* (80-). 1993;260(5109):816-9.
17. Leach FS, Polyak K, Burrell M, Johnson KA, Hill D, Dunlop MG, et al. Expression of the human mismatch repair gene hMSH2 in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res*. 1996;56(2):235-40.
18. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Rüschoff J. Diagnostic microsatellite instability: Definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res*. 1997;57(21):4749-56.
19. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75(6):1215-25.
20. Potapova GI, Klimenkov AA, Omori Y, Yamasaki H. Alterations of (CA)_n DNA Repeats and Tumor Suppressor Genes in Human Gastric Cancer. *Cancer Res*. 1994;54(1):41-4.
21. Halling KC, Harper J, Moskaluk CA, Thibodeau SN, Petroni GR, Yustein AS, et al. Origin of microsatellite instability in gastric cancer. *Am J Pathol* [Internet]. 1999;155(1):205-11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65114-0)
22. Lee JH, Kim DK. Microsatellite instability of nuclear and mitochondrial DNAs in gastric carcinogenesis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(19):8027-34.

23. Oxyura WD, Barati A, Balmaki B. Short Communication Short Communication. 2006;2005(November 2005):2005-6.
24. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan ASY, Ho JCI. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res.* 1999;59(1):159-64.
25. Kang GH, Shim YH, Jung HY, Kim WH, Ro JY, Rhyu MG. CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma. *Cancer Res.* 2001;61(7):2847-51.
26. Bae YS, Kim H, Noh SH, Kim H. Usefulness of immunohistochemistry for microsatellite instability screening in gastric cancer. *Gut Liver.* 2015;9(5):629-35.
27. Ortiz C, Dongo-Pflucker K, Martín-Cruz L, Barletta Carrillo C, Mora-Alferez P, Arias A. Microsatellite instability in patients with diagnostic of colorectal cancer. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):15-22.
28. Hyung MS, Yeon SC, Sun HJ, Youn WK, Park YK, Sung WH, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol.* 2009;99(3):143-7.
29. Zhang Q, Wang L, Ni S, Tan C, Cai X, Huang D, et al. Clinicopathological features and prognostic value of mismatch repair protein deficiency in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(5):2579-87.
30. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.*

2018;105(3):159-67.

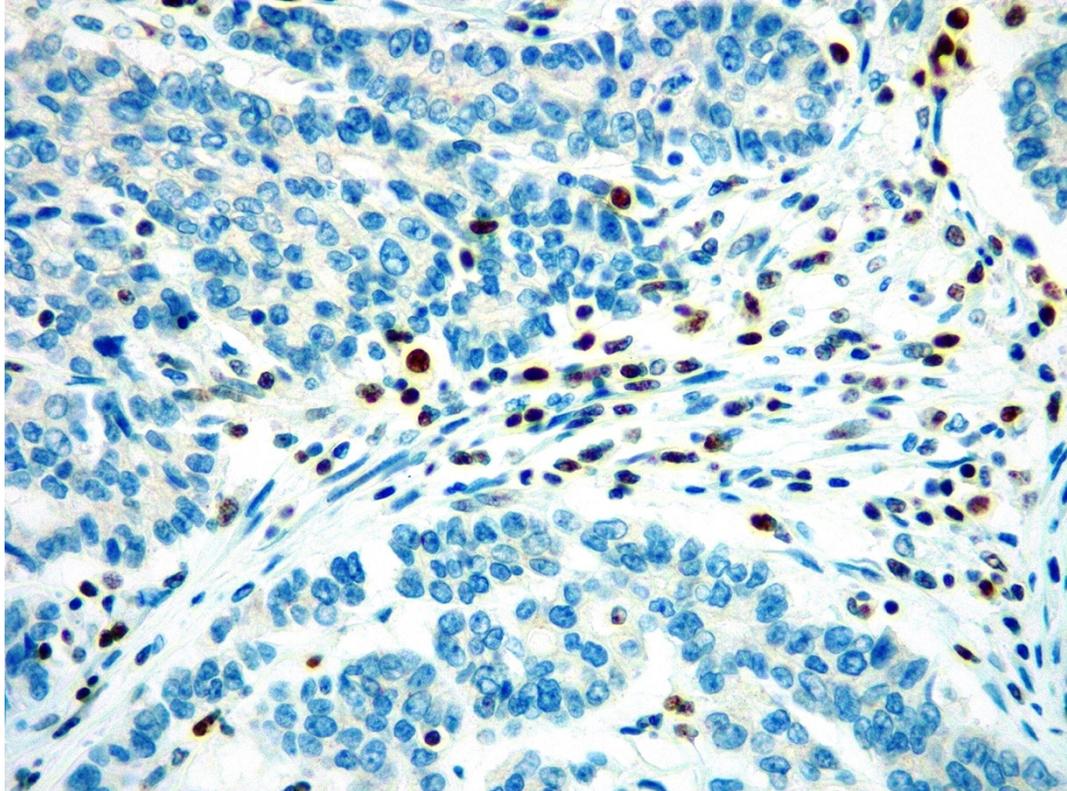
31. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Böger C, Krüger S, et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: Urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12-24.
32. Haron NH, Hanif EAM, Manaf MRA, Yaakub JA, Harun R, Mohamed R, et al. Microsatellite instability and altered expressions of MLH1 and MSH2 in gastric cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(2):509-17.
33. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Böger C, Krüger S, et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: Urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12-24.
34. Bartley AN, Hamilton SR, Alsabeh R, Ambinder EP, Berman M, Collins E, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):166-70.

Figura 1: Fotografía a 10x de la muestra número 45 procesada con el marcador MLH1.



Se observa que las células del adenocarcinoma no muestran expresión del anticuerpo, mientras que los núcleos de las células inflamatorias circundantes se colorean de marrón. Esto demuestra la pérdida de expresión del MLH1 en las células neoplásicas.

Figura 2: Fotografía a 40x de la muestra número 52 procesada con el marcador PMS2



Se observa que las células del adenocarcinoma no muestran expresión del anticuerpo, mientras que los núcleos de las células inflamatorias circundantes se colorean de marrón. Esto demuestra la pérdida de expresión del PMS2 en las células neoplásicas.

Figura 3: Curva de sobrevivencia por el método de Kaplan-Meier

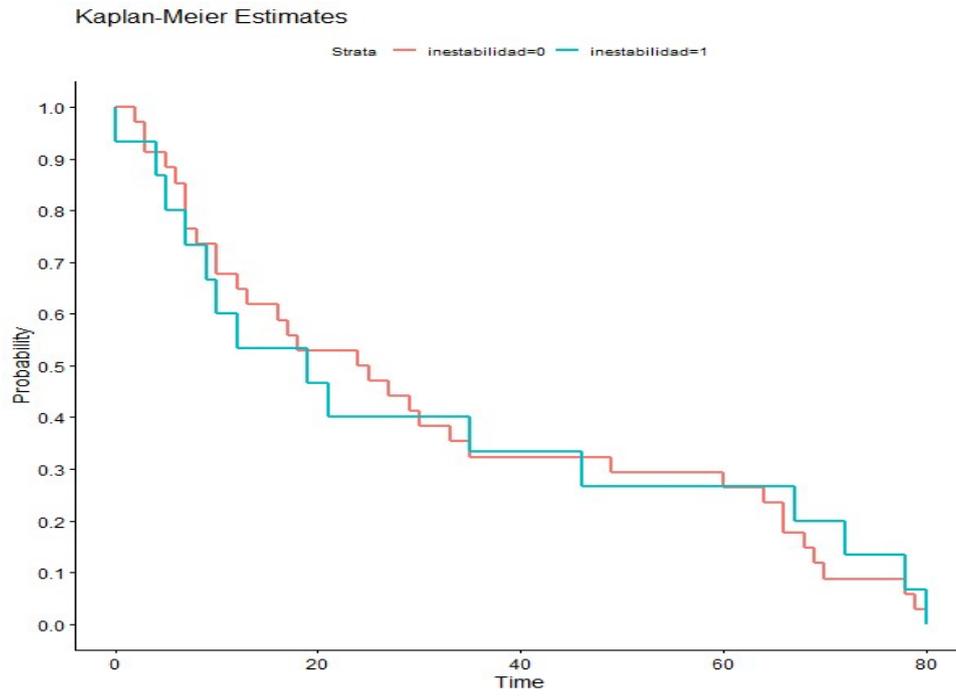


Tabla 1: Clasificaciones del Cáncer Gástrico

Área	Clasificación	Tipos
Anatómica	Bormann	Polipoide
		Ulcerado
		Ulcerado-infiltrativo
		Infiltración difusa
	Siewert- Stein	Tipo 1: Adenocarcinoma de esofágico distal
		Tipo II: Adenocarcinoma de los cardias
Histológica	Lauren	Tipo III: AdenoCarcinoma gástrico subcardial
		Intestinal
		Difuso
		Mixto
	OMS	Indeterminado
		Papilar
		Tubular
	Goseki	Mucinoso
		Células en anillo de sello
		Tipo 1: Túbulos bien diferenciados con poca mucina intracelular
Tipo II: Túbulos bien diferenciados con abundante mucina intracelular		
		Tipo III: Túbulos poco diferenciados con poca mucina intracelular

		Tipo IV: Túbulos poco diferenciados con abundante mucina intracelular
	Ming	Expansivo Infiltrativo
	Nakamura	Diferenciado Indiferenciado
Extensión de la enfermedad	Cáncer gástrico temprano	Tipo I: Polipoide, Tipo IIa: Elevado, Tipo IIb: Plano, Tipo IIc: Erosionado (Deprimido), Tipo III: Ulcerado
	Cáncer gástrico avanzado	Local o metastásico
Topográfico	Proximal	En la Unión gastro esofágica, cardias y fondo
	Distal	Cuerpo y antro
Molecular	TGCA	Inestabilidad cromosomal Inestabilidad de microsatélites Estabilidad genómica Virus de Epstein-Barr

Tabla 2: Clasificación binaria de las variables clasificación de Lauren, grado histológico y estadio TNM

Características		
clinicopatológicas	Clasificación recolectada	Clasificación Binaria
Clasificación		
Lauren	Intestinal	Intestinal/Mixto
	Mixto	
	Difuso	
	Otros	Difuso/Otros
Grado histológico	Bien diferenciado	Bien y moderamente
	Moderadamente diferenciado	diferenciado
	Pobremente diferenciado	Pobremente
		diferenciado e
	Indiferenciado	indiferenciado
Estadio TNM	1/A/B	
	2/A/B	No avanzado
	3/A/B/C	
	4	Avanzado

La clasificación binaria de estas variables se realizó tomando en cuenta similitudes o por grados. La variable clasificación de Lauren se agrupó los subtipos Intestinal/Mixto=1 al tener ciertas similitudes y los subtipos Difuso/Otros=2. Grado histológico: Bien/moderamente diferenciado=1 y Pobrementemente diferenciado/Indiferenciado=2. Estadio TNM: Estadio 1/2=no avanzado y 3/4=Avanzado

Tabla 3: Características clínico-patológica de los pacientes con adenocarcinoma

Características				
clínico- patológicas	n válidos		n (%)	MSI (%)
Todos los casos	51		51 (100)	15
Edad (media 65 años)	50	≤65	28 (56,0)	8(53,3)
	50	>65	22 (44,0)	7(46,7)
Sexo	51	Femenino	25 (49,0)	6 (40,0)
	51	Masculino	26 (51,0)	9 (60,0)
Localización	49	Antro-píloro	41 (83,7)	12(85,7)
	49	Fondo-cuerpo	8 (16,3)	2(14,3)
Borrmann	51	1	5 (9,8)	2(13,3)
	51	2	4 (7,8)	1(6,7)
	51	3	41 (80,4)	12(80,0)
	51	4	1 (2,0)	0(0,0)
Clasificación				
Lauren	51	Intestinal	36 (70,6)	13(86,7)
	51	Difuso	8 (15,7)	1(6,7)
	51	Mixto	6 (11,8)	0(0,0)
	51	Otros	1 (2,0)	1(6,7)
Grado histológico	51	Bien diferenciado	3 (5,9)	1(6,7)

		Moderadamente		
	51	diferenciado	26 (51,0)	10(66,7)
		Pobremente		
	51	diferenciado	21 (41,2)	4(26,7)
	51	Indiferenciado	1 (2,0)	0(0,0)
Clasificación				
OMS	51	Papilar	3 (5,9)	0(0,0)
	51	Tubular	32 (62,7)	12(80,0)
	51	Mucinoso	2 (3,9)	0(0,0)
		Pobremente cohesivo		
		(incluye células en		
	51	anillo)	7 (13,7)	1(6,7)
	51	Mixto	6 (11,8)	2(13,3)
	51	Neuroendocrino	0 (0,0)	0(0,0)
	51	Otros	1 (2,0)	0(0,0)
Estadio T	51	T1/a/b	9 (17,6)	2(13,3)
	51	T2	5 (9,8)	1(6,7)
	51	T3	21 (41,2)	7(46,7)
	51	T4	16 (31,4)	5(33,3)
Estadio N	51	N0	18 (35,3)	5(33,3)
	51	N1	12 (23,5)	6(40,0)
	51	N2	12 (23,5)	3(20,0)
	51	N3/a/b	9 (17,6)	1(6,7)
Estadio M	51	M0	49 (96,1)	13(86,7)

	51	M1	2 (3,9)	2(13,3)
Estadio TNM	51	1/A/B	12 (23,5)	3(20,0)
	51	2/A/B	15 (29,4)	5(33,3)
	51	3/A/B/C	21 (41,2)	5(33,3)
	51	4	3 (5,9)	2(13,3)
Sobrevida (media				
31 meses)	49	≤ 31	30 (61,2)	9(60,0)
	49	>31	19 (38,8)	6(40,0)

Tabla 4: Patrones de inestabilidad de microsatélites

Marcadores	MSH2	MLH1	MSH6	PMS2	N(%)
Estado de expresión					
	+	+	+	-	7(46,7)
	+	-	+	-	4(26,7)
	-	-	+	-	2(13,3)
	-	+	-	-	1(6,7)
	-	-	-	-	1(6,7)

Tabla 5: Relación entre MSI y las características clínico-patológicas

Características	n		n	P
clínico-patológicas	válidos		(%)	(IC95%)
Todos los casos	51			
Edad (media 65 años)	50	≤65	28 (56,0)	0,98 (-7,11-6,98)
		>65	22 (44,0)	
Sexo	51	Femenino	25 (49,9)	0,41 (0,49-5,69)
		Masculino	26 (51,0)	
Clasificación Lauren	51	Intestinal y mixto	42 (82,4)	0,47 (0,1-2,89)
		Difuso y otros	9 (17,7)	
Grado histológico	51	Bien y moderadamente diferenciado	29 (56,9)	0,13 (0,09-1,35)
		Pobrementemente diferenciado e indiferenciado	22 (43,2)	
Estadio TNM	51	Estadio 1 y 2	27 (52,9)	0,97 (0,29-3,27)
		Estadio 3 y 4	24 (47,1)	

Sobrevida (meses)	49	≤ 31	30 (61,2)	0,84
				(0,50-1,73)
		> 31	19 (38,8)	

p significativo <0,05.

ANEXO 1: Protocolo para la examinación de especímenes de pacientes con Adenocarcinoma gástrico del Colegio Americano de Patólogos



Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach

Version: Stomach 4.0.0.0

Protocol Posting Date: June 2017

Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual

For accreditation purposes, this protocol should be used for the following procedures AND tumor types:

Procedure	Description
Resection	Includes partial or complete gastrectomy
Tumor Type	Description
Carcinomas	Includes carcinomas involving the esophagogastric junction (EGJ) with tumor midpoint >2 cm into the proximal stomach and carcinomas of the cardia/proximal stomach without involvement of the EGJ even if tumor midpoint is ≤2 cm into the proximal stomach

This protocol is NOT required for accreditation purposes for the following:

Procedure
Excisional biopsy (includes endoscopic resection and polypectomy)
Primary resection specimen with no residual cancer (eg, following neoadjuvant therapy)
Recurrent tumor
Cytologic specimens

The following tumor types should NOT be reported using this protocol:

Tumor Type
Carcinoma involving the EGJ with center ≤2 cm into the proximal stomach (consider the Esophagus protocol)
Well-differentiated neuroendocrine tumor (consider the Stomach NET protocol)
Lymphoma (consider the Hodgkin or non-Hodgkin Lymphoma protocols)
Gastrointestinal stromal tumor (GIST) (consider the GIST protocol)
Non-GIST sarcoma (consider the Soft Tissue protocol)

Authors

Chanjuan Shi, MD, PhD*; Jordan Berlin, MD; Philip A. Branton, MD; Patrick L. Fitzgibbons, MD; Wendy L. Frankel, MD; Wayne L. Hofstetter, MD; Sanjay Kakar, MD; David Kelsen, MD; Veronica Klepeis, MD, PhD; Jason Talmadge Lewis, MD; Laura H. Tan, MD, PhD; Mary K. Washington, MD, PhD

With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees.

* Denotes primary author. All other contributing authors are listed alphabetically.

Disponible en: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-stomach-17protocol-4000.pdf>

ANEXO 2: Glosario de términos

Adenocarcinoma: Tipo de cáncer que se origina en las células glandulares (secretoras).

ADN polimerasa: Enzima fundamental en la replicación del ADN.

Deleción: Mutación en la cual se pierde material genético.

Epigenética: Cambios hereditarios por activación y desactivación de los genes sin alteración del ADN.

hMLH1: Gen codificador para la proteína MLH1.

hMSH2: Gen codificador para la proteína MSH2.

hMSH6: Gen codificador para la proteína MSH6.

hPMS2: Gen codificador para la proteína PMS2.

Inestabilidad de microsatélites (MSI): Alteración en el número de repeticiones de nucleótidos en las secuencias de ADN lo que provoca un cúmulo de errores genéticos en estas zonas.

Inmunohistoquímica: Prueba de laboratorio basado en el uso de anticuerpos para detectar antígenos (marcadores) en una muestra de tejido. Los anticuerpos van unidos a una enzima o un tinte fluorescente. Esta enzima o tinte se activa cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido.

Inserción: Mutación que implica la adición de material genético.

Línea germinal: Incluye las células sexuales productoras de gametos que son utilizadas por los organismos con reproducción sexual para transmitir los genes.

Maquinaria reparadora del ADN (MMR): Sistema de proteínas que se encarga de la reparación de los errores en la replicación del ADN.

Metaplasia: Cambio en la forma de las células que no suele ser normal en las células del tejido al que pertenecen.

Metilación: Proceso epigenético involucrado en la expresión genética.

Microsatélites: Secuencias de nucleótidos altamente repetidas, cortas que pueden encontrarse tanto en regiones codificantes y no codificantes. Pueden estar compuestas de 1 a 6 pares de bases repetidas.

MLH1: Proteína que forma parte de la MMR.

MSH2: Proteína que forma parte de la MMR.

MSH6: Proteína que forma parte de la MMR.

MSI-H: Inestabilidad de microsatélite con alta actividad tumoral. Presencia del 40% o más de los marcadores inestables (≥ 2).

MSI-L: Inestabilidad de microsatélite con baja actividad tumoral. Presencia de solo 1 marcador inestable.

Neoantígenos: Proteínas que se originan por mutaciones en el ADN de un tumor y expresadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Suelen ayudar a que el cuerpo produzca mayor respuesta inmune.

Nucleótidos: Elemento fundamental de los ácidos nucleicos. Forman el ADN y ARN.

PDL-1: Proteína que controla la respuesta inmune del cuerpo. Suele ser producida en mayor cantidad por ciertas células cancerosas.

PMS2: Proteína que forma parte de la MMR.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Reacción enzimática in vitro que amplifica una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos dando como resultado copias exactas de esta.

Secuenciación de nueva generación: Métodos que secuencian fragmentos de ADN en tiempo real y en paralelo, con el fin de conocer el orden exacto de los nucleótidos.