



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**DETECCIÓN MOLECULAR DEL VIRUS EPSTEIN BARR
EN CARCINOMAS GÁSTRICOS Y SUS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS EN UN
HOSPITAL GENERAL DE LIMA, PERÚ**

**MOLECULAR DETECTION OF EPSTEIN BARR VIRUS
IN GASTRIC CARCINOMAS AND IT'S CLINICAL-
PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN A GENERAL
HOSPITAL IN LIMA, PERU**

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

**AUTOR:
ROBERTO VILLALOBOS ULFE**

**ASESOR:
CESAR AUGUSTO CHIAN GARCÍA**

LIMA – PERÚ

2021

JURADO

Presidente: Médico Cirujano Jaime Cok García
Vocal: Médico Cirujano Juan Carlos Samame Pérez Vargas
Secretario: Médico Cirujano Elena Zoraida Tapia Egoavil

Fecha de Sustentación: 21 de Mayo del 2021

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Médico Cirujano

Cesar Augusto Chian García

Departamento académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo

ORCID: 0000-0002-4550-8655

DEDICATORIA, AGRADECIMIENTOS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Dedicado a todas las personas que hicieron posible la realización de este proyecto. Especial agradecimiento al Doctor Phillipe Delvenne, Jefe del servicio de Patología del Hospital Universitario CHU de Liege, Bélgica, y al Doctor Jorge Arrese, quienes facilitaron las conversaciones con el Hospital Universitario CHU de Liege, para poder financiar este proyecto de investigación y aportaron sus conocimientos y habilidades en el análisis de las muestras utilizadas para este proyecto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El presente proyecto es un Trabajo de Investigación de Grado original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así esta citado explícitamente en el texto. No ha sido enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente. Declaro no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDO

<i>INTRODUCCIÓN</i>	<i>1</i>
<i>OBJETIVOS</i>	<i>6</i>
<i>MATERIALES Y MÉTODOS</i>	<i>7</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>10</i>
<i>DISCUSIÓN</i>	<i>13</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>16</i>
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>18</i>

RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma gástrico (CG) es uno de los cánceres de mayor prevalencia a nivel mundial y nacional, representando la segunda causa de mortalidad por cáncer en los años 2017-2018 en nuestro país. En la recientemente publicada clasificación molecular del CG destaca la asociación entre un subtipo de CG y el virus de Epstein-Barr (VEB). En el Perú hay muy pocas publicaciones que estudian esta relación y sus implicancias en el paciente. **Objetivo:** Detectar mediante CISH al VEB en carcinomas gástricos y describir las características clínico-patológicas del CG asociado a VEB. **Materiales y métodos:** Se realizará un estudio observacional descriptivo tomando como población personas adultas con diagnóstico de carcinoma gástrico a quienes se les haya realizado gastrectomía entre los años 2012 y 2015 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Los resultados del CISH para VEB se describirán según las diferentes variables como: Edad y sexo, localización del tumor, clasificación de Bormann, estadio clínico, linfocitos estromales intratumorales, tipo histológico, nivel de infiltración y sobrevida. **Resultados:** Se encontró que 5 (10%) de las 50 muestras analizadas fueron positivas para VEB. Entre los positivos se encontró más prevalencia de hombres, edad más avanzada, ubicación en antro-píloro, tipo células en anillo de sello, pobremente diferenciados, TILs alto, Estadio clínico 3 y Bormann 3. **Conclusiones:** Algunos resultados difieren con lo encontrado a nivel mundial, lo que indica que este tipo de Cáncer gástrico se puede comportar distinto, según la región; sin embargo, son necesarios mayores estudios con capacidad de encontrar correlación.

Palabras clave: Neoplasias gástricas; Herpesvirus Humano 4; Hibridación in situ; Epidemiología (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Background: Gastric carcinoma (GC) is one of the most prevalent cancers worldwide and nationally, representing the second cause of cancer mortality in the years 2017-2018 in our country. The recently published molecular classification of GC highlights the association between a GC subtype and the Epstein-Barr virus (EBV). In Peru there are few publications that study this relationship and its implications for the patient. **Objective:** Detect EBV by CISH and describe the clinicopathological characteristics of EBVaGC **Materials and methods:** A descriptive observational study will be carried out taking as population, adults with a diagnosis of gastric carcinoma who have undergone gastrectomy between 2012 and 2015 at the Archbishop Loayza National Hospital. The results of the CISH for EBV will be described according to the different variables such as: age and sex, tumor location, Bormann classification, clinical stage, tumor infiltrating lymphocytes, histological type, level of infiltration and survival. **Results:** It was found that 5 (10%) of the 50 samples analyzed were positive for EBV. Among the positives, there was a higher prevalence of men, older age, location in the antro-pylorus, signet ring cell type, poorly differentiated, high TILs, clinical stage 3 and Bormann 3. **Conclusions:** Some results differ from what was found at the worldwide, which indicates that this type of gastric cancer may behave differently,

depending on the region; however, further studies with the ability to find correlation are necessary.

Key words: Stomach Neoplasms; Herpesvirus 4, Human; In situ hybridization; Epidemiology (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un gran problema de salud a nivel mundial. Según las estadísticas de la OMS, el cáncer es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, correspondiendo a 9.6 millones de muertes el 2018 (1 de cada 6 muertes es por cáncer). El cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en incidencia mundial con 1.03 millones de casos en el 2018 y el tercer lugar en mortalidad con 783 000 muertes en el mismo año. Además, la mayor cantidad de casos reportados están en Asia oriental, Europa oriental y Sudamérica (1). A nivel nacional, según las estadísticas del Ministerio de Salud (MINSA), en el boletín epidemiológico del 2018, se señala que en el periodo de enero a diciembre del 2017 se registraron 837 casos de cáncer de estómago en 47 establecimientos de salud a nivel nacional, siendo la segunda causa de cáncer, más prevalente en varones que en mujeres, de los cuales más del 50% son diagnosticados por la presentación clínica, lo que evidencia un claro diagnóstico tardío (2). El carcinoma gástrico es un proceso maligno que compromete con mayor frecuencia el antro y la curvatura menor del estómago (3) y representa aproximadamente el 85% de neoplasias malignas del estómago (4).

Hay diferentes formas de clasificar el CG. En la Figura 1 se mencionan algunas de las más importantes (8, 9). La clasificación molecular, propuesta por el grupo TCGA (The Cancer Genome Atlas) en base a seis tipos de estudios 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 fase reversa de arreglo de proteínas), divide al CG en cuatro tipos (Figura

1), siendo el más importante para este estudio el grupo relacionado con el virus de Epstein Barr, que representaría aproximadamente el 10% de los CG y se caracteriza por la sobreexpresión de *PD-L1* y mutación del gen *PIK3CA* (9).

El virus de Epstein Barr (VEB) pertenece a la familia de los Gamma herpesviridae (herpesvirus 4). Es considerado un parásito de los linfocitos B (linfotrófico), el cual es el principal hospedador de este virus, ya que estas células expresan el receptor *C3d* (también llamado CR2 o CD21) donde el VEB se une mediante su proteína de envoltura *gp350*. El virus llega a los linfocitos B (LB) a partir de la saliva, donde este, infecta a las células epiteliales y llega hasta los linfocitos B vírgenes situadas en las amígdalas faríngeas. El VEB se une a los LB por el receptor C3d el cual se activa y estimula la proliferación celular, luego el VEB activa proteínas de transformación y latencia, entre las cuales están el antígeno nuclear del Epstein Barr (*EBNA*) 1, 2, 3A, 3B y 3C; proteínas latentes (*PL*); proteínas latentes de membrana (*PLM*) 1 y 2; moléculas de ARN codificadas por el VEB (*EBER*) 1 y 2. Estos antígenos generan una cascada de activación la cual modifica el ADN celular y culmina en la formación de proteínas víricas, como el antígeno precoz (*AP*), el cual inhibe la apoptosis celular; antígeno de cápside vírica (*VCA*) y antígeno de membrana (*AM*); estos últimos generan mayor proliferación de LB e inhiben la respuesta de los TH1. (10)

Hay 3 métodos más utilizados para la detección del virus de Epstein Barr: Las Pruebas serológicas, Ensayo de avidez de IgG y Pruebas moleculares. Las últimas mencionadas son más sensibles y específicas que los métodos antes descritos, sin

embargo, tienen el mismo problema de variabilidad entre distintos laboratorios ya que tampoco están estandarizados. Entre los más estudiados y reportados están: Hibridación in situ (ISH), Ensayos basados en proteínas o ARN, PCR cuantitativo en tiempo real (qRT-PCR) para detección de ADN del VEB, Southern Blot y Dot Blot. La utilización de estos métodos se basa en la detección del ADN del VEB y la carga viral. Estos métodos permiten utilizar varios tipos de tejido como muestras para ser analizados, como sangre periférica, células polimorfonucleares, saliva, plasma, tejido tumoral, linfocitos, etc. (15, 16)

El mecanismo patogénico de la infección por VEB en los carcinomas epiteliales no se conoce en su totalidad; sin embargo, varios estudios han demostrado la presencia de infección por VEB en un 16% de todos los CG y en un 89% de los CG parecidos a linfoepiteliomas (lympho-epithelioma-like gastric carcinomas). En este último tipo de CG se ha encontrado transcripción de genes de latencia tipo II del VEB (*EBER*, *EBNA-1*, *LMPs* y *BARTs*). Se sabe además, que el VEB por si mismo no puede producir transformación maligna completa, para ello se requieren otros eventos, los más estudiados y más importantes hasta la fecha son la hipermetilación del genoma, silenciamiento del *p16/CDKN2A*, mutaciones del *PIK3CA* y amplificación del *JACK2*, *PD-L1* y *PD-L2*. De todos estos la silenciamiento del gen *p16/CDKN2A* es la mutación más frecuentemente hallada en todos los carcinomas epiteliales asociados a infección por VEB reportados, el cual es muy importante para la permanencia del VEB en las células epiteliales. La ampliación del *PD-L1* y *PD-L2* indican lo esencial de la evasión inmunológica para el desarrollo del proceso de malignidad. En conclusión, el mecanismo exacto por el cual el VEB

inicia una cascada hacia la transformación maligna en las células epiteliales gástricas infectadas no está claro; sin embargo, se conocen varios de los productos intermediarios en la oncogénesis de las células epiteliales relacionadas con genes del VEB. (20) Algunos autores mencionan también que los carcinomas epiteliales asociados a VEB pueden ser una manifestación tardía de la infección por *Helicobacter pylori*; sin embargo, esta teoría aún no ha sido bien descrita. (20)

Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) son aquellos linfocitos que llegan desde la sangre y se depositan en el estroma intratumoral como respuesta inmune a antígenos liberados por el tumor (21). Estos se han visto muy relacionados con Carcinomas asociados al virus Epstein Barr. Múltiples estudios han demostrado que a mayor densidad de TILs, especialmente aquellos CD3+, CD8+, CD20+ y CD45RO+, mejor es el pronóstico en cuanto a supervivencia en distintos tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal, orofaríngeo, melanoma, ovárico, cervical, etc. (22). La asociación entre TILs y la supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico está pobremente estudiada; sin embargo, se han desarrollado algunos estudios, como el realizado por (HE Lee, et. al. 2008) que demuestran que la alta densidad de TILs, sobre todo los que expresan CD3+, CD8+ y CD45RO+, están asociados a menor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos y con mejor supervivencia en comparación con aquellos que presentan baja densidad de TILs. (22). En un estudio realizado por Chiaravalli AM, et. al. (2006) demostraron que el EBVaGC está relacionado a una alta densidad de TILs CD3+ y CD8+, lo que dio como resultado menos casos de metástasis ganglionar y mayor supervivencia. (23). Cabe destacar que se consideran TILs a las células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas)

que se encuentren en el estroma intratumoral y en el borde estromal intratumoral.
(24).

El carcinoma gástrico (CG) es uno de los cánceres más prevalentes a nivel mundial y nacional ocupando la 2da causa de mortalidad en 2017-2018. Uno de los campos más estudiados en la actualidad es la biología molecular del desarrollo del CG el cual ha logrado demostrar varios mecanismos implicados en su patogenia, entre ellos se ha encontrado asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB); sin embargo, en nuestro país hay muy pocas publicaciones que han estudiado esta relación y sus implicancias clínicas y patológicas en el paciente, lo cual indica que hay un gran desconocimiento sobre el tema en el Perú. Es relevante ya que encontrar al VEB en CG indica un mejor pronóstico y mayor sobrevida de los pacientes y al haber muy pocos estudios en el Perú, no se sabe con certeza que porcentaje de pacientes con CG expresan VEB. La factibilidad del proyecto se sustenta en la existencia de una base de datos de casos de 54 gastrectomías del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de los años 2012 y 2015 ya seleccionados, con datos clínicos, patológicos y de sobrevida recolectados y tabulados (formaron parte de otro proyecto de investigación), requiriéndose incorporar a la base de datos el conteo de la densidad de TILs y la realización de la prueba CISH para la determinación de VEB.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Detectar la expresión del virus Epstein-Barr (VEB) en gastrectomías de carcinoma gástrico.

Objetivos secundarios

1. Describir las características patológicas del carcinoma gástrico asociado a VEB (Tipo histológico según clasificación de la OMS, grado histológico, TILs)
2. Describir las características clínicas del carcinoma gástrico asociado a VEB (Edad, genero, localización del tumor, estadio clínico, clasificación de Bormann, tiempo de sobrevida)

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción del estudio

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo transversal. Los casos corresponden a gastrectomías realizadas en pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los años 2012 y 2015.

Criterios de inclusión: Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico tratados por gastrectomía total o parcial en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el 1ro de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2015. Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio casos en los que no se pudo disponer del material de anatomía patológica.

En el periodo de estudio se tiene registradas 54 gastrectomías por cáncer gástrico en el Departamento de Patología el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que constituyeron nuestro grupo de estudio.

Detección molecular del Virus Epstein Barr

Los casos son parte de una cohorte previamente identificada, estando el material (láminas y bloques de parafina) separados y listos para su estudio. Se trabajó, asimismo, con las fichas originales de envío de las piezas operatorias y con los informes anatomopatológicos respectivos. En caso de información faltante, se buscó en las respectivas historias clínicas.

Para la recolección de los datos patológicos se utilizó el protocolo de reporte de carcinoma gástrico del College of American Pathologists

El procedimiento de este estudio consistió en la identificación del antígeno EBER del VEB utilizando CISH. El procesamiento de las muestras se hizo de acuerdo a los protocolos del laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Liege “CHU de Liege”, Bélgica, que utiliza el sistema de detección del laboratorio *ROCHE®*. La evaluación histológica se realizó de modo independiente por dos patólogos, quienes informaron cada caso como positivo o negativo. En caso de discordancia, revisaron conjuntamente el caso para emitir un juicio consensuado.

Determinación de linfocitos estromales intratumorales (TILs)

Para la determinación de los TILs, se seleccionó una lámina representativa (dentro del total de láminas que constituyen parte del estudio patológico de las gastrectomías). La representatividad de la lámina estuvo definida por la mayor cantidad posible de tumor y reacción celular asociada y fue definida por uno de los patólogos a cargo de la investigación.

La medición del TILs se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía realizada por R. Salgado y col. en el 2014 (33). Primero se determinó el área del estroma intratumoral ocupada por células inflamatorias mononucleares y que esten dentro de los bordes del tumor. Solo se cuantificaron las células mononucleares, excluyéndose las polimorfonucleares. Como menciona esta guía, no nos

concentramos en los Hot Spots, sino se reviso toda el área del estroma intratumoral para tener un porcentaje adecuado.

Los casos fueron evaluados por 2 patólogos, quienes puntuaron la densidad de TILs, en un área determinada en el estroma intratumoral, en rangos de porcentajes de 10 en 10 (0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90), no se puede llegar al 100% ya que en el estroma intratumoral hay otro tipo de tejidos (granulocitos, necrosis, etc.). En caso de discordancia, revisaron conjuntamente el caso para emitir un juicio consensuado. Posteriormente se dividirán las muestras en 3 categorías: < 10% (baja densidad), 10-40% (densidad moderada) y 41-90% (alta densidad) (33). Para la lectura del TILs ambos patólogos revisaron las láminas en cortes estándar (4-5 micras de espesor) con tinción de H-E a un aumento de 10x buscando exclusivamente linfocitos (mononucleares) en el estroma tumoral.

Plan de análisis

Los resultados del CISH fueron analizados en términos de frecuencias y porcentajes. Los resultados se presentaran en tablas de frecuencia y gráficos de barras utilizando el programa Microsoft Excel. Se presentarán las características clínicas y patológicas tanto del total de muestras, así como de los casos positivos de CISH para VEB.

RESULTADOS

Cuatro casos fueron excluidos del estudio por no presentar suficiente material representativo en los bloques de parafina. De los 50 casos en los que se realizó CISH, se obtuvieron 5 casos positivos (10%) y 45 negativos (90%) para VEB.

Dentro de las características patológicas se analizó el tipo histológico (Clasificación de la OMS), Grado histológico y TILs (*Tabla 1*). En cuanto al tipo histológico, en el total de muestras (50 muestras con CISH) se obtuvo que 32 eran tipo Tubular (64%), 3 eran de tipo Papilar (6%), 1 era tipo Mucinoso (2%), 8 eran tipo Células en anillo de sello (16%) y 6 eran de tipo mixto (12%). Además de los 5 casos positivos, 2 eran tipo Células en anillo de sello (40%), 2 eran tipo Mixto (40%) y solo 1 era tipo Tubular (20%).

Respecto al grado histológico, se obtuvo que, de las 50 muestras procesadas por CISH, 3 fueron bien diferenciados (6%), 26 fueron moderadamente diferenciados (52%), 21 fueron pobremente diferenciados (42%) y ninguno fue indiferenciado. En cuanto a las muestras positivas para VEB, los 5 casos fueron pobremente diferenciados (100%).

En cuanto a TILs se obtuvo que, de las 50 muestras en las que se realizó CISH, 21 casos tuvieron un resultado de TILs bajo (42%), 22 fueron TILs moderado (44%) y 7 dieron TILs alto (14%). Además, se vio que, de los 5 casos positivos para VEB, 3 fueron TILs alto (60%), 1 fue moderado (20%) y 1 fue bajo (20%).

Dentro de las características clínicas se evaluó la edad, el sexo, la localización del tumor, el estadio clínico, la clasificación de bormann y la sobrevida (*Tabla 2*). La edad promedio de los 50 pacientes a los cuales se le realizó el CISH fue de 65 años (*Figura 2*). En los 5 casos positivos se obtuvieron las siguientes edades, 80, 50, 70, 87 y 78 años, teniendo un promedio de 73 años. Mientras que en los casos negativos el promedio de edad fue 64 años. También se obtuvo que la mitad de los 50 pacientes eran hombres y la otra mitad mujeres, en los 5 casos positivos hubo 4 hombres y 1 mujer.

Respecto a la localización del tumor, la localización más frecuente de las muestras procesadas (50 casos) fueron antro-píloro con 39 casos (78%), seguido del fondo cuerpo con 9 casos (18%) y 2 casos no se pudo encontrar la descripción de la localización. En los casos positivos, 3 se ubicaron en el antro-píloro (60%), 1 en fondo-cuerpo (20%) y en un caso no se encontro la descripción de la localización (20%).

En cuanto al estadio clínico, en el total de muestras estudiadas (50 muestras) se vió que 12 pacientes estaban en estadio 1 (24%), 15 en estadio 2 (30%), 20 en estadio 3 (40%) y 3 en estadio 4 (6%). En los casos positivos, 3 pacientes se encontraban en estadio 3 (60%), 1 paciente en estadio 2 (20%), y 1 paciente en estadio 1 (20%).

Sobre la calificación de Bormann, respecto a la muestra a la que se realizó CISH (50 casos) se obtuvo que 5 casos fueron Bormann 1 (10%), 4 fueron Bormann 2

(8%), 40 fueron Bormann 3 (80%) y 1 fue Bormann 4 (2%). Entre los casos positivos, obtuvimos que los 5 casos fueron Bormann 3 (100%).

Finalmente respecto al promedio de sobrevida, no se pudo encontrar la sobrevida de 3 pacientes y se excluyeron aquellos a los que no se realizó CISH, por lo que el promedio del total de la muestra procesada (47) fue 31.21 meses, en los casos negativos el promedio fue 31.38 meses, mientras que en los casos positivos (5) el tiempo promedio de sobrevida fue 29.8 meses. Hasta los 36 meses los casos positivos para VEB tienen más porcentaje de pacientes que sobreviven posterior al diagnóstico patológico, sin embargo, luego de los 48 meses hay mayor porcentaje de pacientes que sobreviven en el grupo de los VEB- (*Tabla 5*).

DISCUSIÓN

Dentro de nuestra muestra de 50 gastrectomías a las que se realizó CISH, solo 5 casos dieron positivos para el virus de Epstein Barr (10%) lo cual coincide con lo descrito mundialmente, ya que se ha descrito que, del total de CG, el 10% o menos se asocia a VEB. (9)

En cuanto a las características patológicas, tenemos que 4 de los casos positivos fueron anillo de sello y mixtos, lo cual no es esperado, ya que el EBVaGC es descrito como un tipo menos agresivo, por lo que se esperaba que sea más prevalente en los CG tubulares, debido a que estos suelen ser mejor diferenciados (9). El grado histológico tampoco era esperado que los 5 casos sean pobremente diferenciados, ya que estudios previos demostraron que el EBVaGC suele asociarse a un mayor grado de diferenciación. Finalmente se obtuvo que 3 de los 5 casos tuvieron un grado de TILs alto, lo cual, si era esperado ya que la literatura ha demostrado que el EBVaGC está relacionado a un mayor grado de TILs, lo que a su vez se relaciona a mayor sobrevida (22).

El promedio de edad en los casos positivos es mayor que en los casos negativos, lo que concuerda con estudios que han demostrado que este tipo de CG suelen aparecer a mayor edad. En este estudio se obtuvo que de los 5 casos positivos 4 fueron hombres, lo cual coincide con estudios previos (26)(27)(28). La localización era esperada que la mayoría se ubiquen en antro o píloro, ya que son las ubicaciones más frecuentes en general del CG. En cuanto al estadio clínico, obtuvimos que ninguno de los 5 casos fueron estadio IV, es decir ninguno se asoció a metástasis,

lo cual es concordante con estudios a nivel mundial y la mayoría (3/5) estaban en estadio III, lo cual ha sido descrito en algunos estudios previos (26). También se obtuvo que los 5 casos fueron grado 3 en la clasificación de Bormann (ulcerativo infiltrante) lo que indica una progresión intermedia en el desarrollo del CG, además es el grado en el cual llegan la mayoría de los pacientes al hospital. Finalmente se obtuvo que el promedio de sobrevida de los casos positivos para VEB fue menor que en los casos positivos que en los negativos, esto no era esperado ya que se sabe que la positividad de VEB en CG se asocia a mayor sobrevida, sin embargo, por el pequeño número de muestra de los casos positivos, este hallazgo era bastante probable.

Al ser este un estudio puramente descriptivo, no se pueden sacar conclusiones en base a los hallazgos; sin embargo, es un avance muy importante en cuanto al estudio del carcinoma gástrico y debido al conocimiento mundial de que el EBVaGC se asocia a mayor sobrevida y mejor pronóstico, este tipo de estudios es indispensable para poder realizar nuevos estudios más grandes, en los que se puedan sacar conclusiones. Además, debido al tipo de estudio no se puede hallar asociación entre las variables. Tampoco se pueden realizar pruebas estadísticas para hallar correlación entre las variables, en este caso, debido al número de muestra insuficiente en los casos positivos, por lo que los resultados no serían significativamente estadísticos y probablemente los resultados se deban al azar.

La importancia de este estudio radica en la implicancia clínica que tiene realizar pruebas auxiliares para demostrar infección por VEB en pacientes con carcinoma

gástrico, ya que estos tipos de CG tienen mejor sobrevida posterior a la gastrectomía especialmente en estadios tempranos, en comparación con los otros tipos moleculares de CG (35). Además, este estudio permite generar estudios más concluyentes sobre EVBaGC, lo cual permitiría una mayor comprensión del comportamiento de este tipo de cáncer en nuestro medio. Las limitaciones de este estudio radican en que es de tipo descriptivo y el tamaño de muestra en los casos positivos es muy pequeña por lo que no se pudo hallar asociación entre las variables y no se pueden sacar conclusiones en base relación entre los resultados.

Este es el segundo estudio en el Perú, el cual ha encontrado casos de carcinoma gástrico tipo anillo de sello asociado a infección por VEB, algo que no se esperaba ya que difiere del modelo de la clasificación molecular lo que amerita mayores estudios a futuro.

Se realizó la comparación de nuestros resultados con los publicados por otros estudios similares. (*Tabla 3 y Tabla 4*). Donde cabe recalcar que tanto nuestro estudio como el publicado por Beltrán Gárate B y col., obtuvieron una inusual asociación entre el CG tipo anillo de sello o pobremente cohesivo y la presencia de VEB, lo cual difiere del modelo molecular y amerita mayores estudios para determinar por que se produce esta asociación y en que frecuencia se produce en nuestro medio. Además resaltar que la hibridación in situ es el método diagnóstico más utilizado por la mayoría de estos estudios.

CONCLUSIONES

Al haber poca información sobre el EVBaGC tanto a nivel mundial, como en Sudamérica, especialmente en el Perú, se requieren hacer más estudios con mayor profundidad, para comprender como se comporta el VEB en la etiología y progresión del CG, así mismo se necesita mejorar las técnicas de diagnóstico precoz de CG en el Perú, ya que es en los estadios tempranos en donde la detección del VEB es más importante, ya que se ha demostrado una sobrevida de 90% en EVBaGC al ser operados en estadios tempranos (35). Además hemos visto que en nuestra muestra la mayoría de pacientes fueron diagnosticados en estadios tardíos.

En este estudio se revisaron publicaciones a nivel mundial, donde los resultados contrastaban mucho entre ellos, así como con este estudio, esto indica que el comportamiento de este tipo de cáncer es distinto en cada región donde se realizó el estudio. Un ejemplo de ello es la asociación entre carcinoma gástrico anillo de sello y VEB, lo cual es una de nuestras conclusiones más relevantes y amerita mayores estudios.

La nueva clasificación molecular permite una mayor comprensión de la biología y patogénia del CG y tener un enfoque clínico más actualizado y preciso, al demostrar el tipo de CG, el médico tratante puede entender mejor el curso de la enfermedad y tomar mejores decisiones en cuanto la posibilidad de realizar o no gastrectomía y que grupo se puede beneficiar más. Además, esta clasificación ha desvelado nueva información sobre la etiopatogénia, por lo que se pueden desarrollar nuevos tratamientos más conservadores, por ejemplo, en el caso de EVBaGC, se ha

demostrado que en este tipo de CG esta relacionado a un alto grado de mutaciones, por lo que se pueden desarrollar nuevas terapias inmunológicas.

Debido a la alta incidencia y prevalencia del cáncer gástrico en nuestro medio, es muy importante el desarrollo de nuevas formas de diagnóstico precoz y oportuno, ya que esto permitiría un tratamiento quirúrgico temprano en estadios iniciales, lo cual sería más beneficioso para los pacientes con EVBaGC. Además, se ha demostrado que los métodos moleculares de detección de VEB como CISH son mas sensibles y específicos, por lo cual estos métodos deberían ser más accesibles en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Cancer [Internet]. Cancer. 2018 [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ramos MW. Situación epidemiológica del cáncer de acuerdo a la vigilancia epidemiológica de cáncer basada en registros hospitalarios. Enero-diciembre 2017. Boletín Epidemiológico del Perú. 2018; 27 (31): 703-705
3. Wilson J, Brounwald E y cols. Harrison' s Principios de Medicina Interna 18° edición. 2012. Vol.1, p. 765-766.
4. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):219–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639638>
5. E. C. Smyth, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, M. Verheij, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, W. Allum, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, D. Cunningham, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, A. Cervantes, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, September 2016, Pages v38–v49, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
6. Aitziber Gil-Negrete, Gil I, Garmendia M, et. al. Protocolos de actuación para el manejo de cáncer gástrico [Internet]. País Vasco: Hospital Universitario Donostia; 2013 Oct p. 23. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/eu_hdon/adjuntos/Protocolo54_Cancer_Gastrico.pdf

7. Wilson J, Brounwald E y cols. Harrison' s Principios de Medicina Interna 18° edición. 2012. Vol.1, p. 766-767.
8. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2019 May 6];19(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321162/>
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 [Internet]. 2017 May 15 [cited 2019 May 6];9(5):194–208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434387/>
10. PatrickR. Murray, PhD., Ken S. Rosenthal, PhD., George S. Kobayashi, PhD., Michael A. Pfaller, MD. 2013. "MICROBIOLOGÍA MÉDICA"., 7^{ma} Edición., Ed. Elsevier. p. 472
11. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. Front Oncol [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2019 May 7];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008310/>
12. Urbina MET, Castañeda JC, Saavedra PJO. Pancreatitis, Miocarditis y Nefritis Intersticial asociadas a infección aguda por el Virus de Epstein Barr. Rev Gastroenterol Perú; 2009; 29-4: 367-373. :7.
13. PatrickR. Murray, PhD., Ken S. Rosenthal, PhD., George S. Kobayashi, PhD., Michael A. Pfaller, MD. 2013. "MICROBIOLOGÍA MÉDICA"., 7^{ma} Edición., Ed. Elsevier. p. 473-474

14. Epstein-barr | Mononucleosis | Laboratory Testing | Mono | CDC [Internet]. 2019 [cited 2019 May 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
15. Hess RD. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. J Clin Microbiol [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 May 8];42(8):3381–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497621/>
16. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. Front Oncol [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2019 May 8];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008310/>
17. Mahjoub F, Shahsiah R, Ardalan FA, Iravanloo G, Sani MN, Zarei A, et al. Detection of Epstein Barr Virus by Chromogenic In Situ Hybridization in cases of extra-hepatic biliary atresia. Diagn Pathol [Internet]. 2008 Apr 28 [cited 2019 May 8];3:19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2424033/>
18. Madrid MA, Lo RW. Chromogenic in situ hybridization (CISH): a novel alternative in screening archival breast cancer tissue samples for HER-2/neu status. Breast Cancer Res [Internet]. 2004 [cited 2019 May 8];6(5):R593–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549176/>
19. Saikia A, Raphael V, Shunyu N-B, Khonglah Y, Mishra J, Jitani A-K, et al. Analysis of Epstein Barr Virus Encoded RNA Expression in

- Nasopharyngeal Carcinoma in North-Eastern India: A Chromogenic in Situ Hybridization Based Study. Iran J Otorhinolaryngol [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 May 8];28(87):267–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994986/>
20. Tsao S-W, Tsang CM, To K-F, Lo K-W. The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. J Pathol [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 May 9];235(2):323–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280676/>
21. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: A practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immunooncology biomarkers working group: Part 1: Assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. Adv Anat Pathol. 2017;24(5):235–51.
22. Lee HE, Chae SW, Lee YJ, Kim MA, Lee HS, Lee BL, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. Br J Cancer [Internet]. 2008 Nov 4 [cited 2019 May 12];99(10):1704–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584941/>
23. Chiaravalli, A.M., Feltri, M., Bertolini, V. et al. Virchows Arch. Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein–Barr

- virus infection. Virchows Archive [Internet]. 2006 [cited 2019 May 11];448: 344. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-005-0066-4>
24. Kang, B.W. & Seo, An & Yoon, Shinkyo & Bae, Han & Jeon, S.W. & Kwon, O.K. & Chung, Hae-Young & Yu, Winson & Kim, J.G.. (2015). Prognostic value of Tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 27. 10.1093/annonc/mdv610.
 25. Beltrán Gárate Brady, Camara Anais, Kapsoli Sánchez María del Carmen, Castro Uriol Denisse, Yábar Berrocal Alejandro. Impacto del virus Epstein Barr en el cáncer gástrico en el Perú. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2019 Oct [citado 2021 Mayo 07] ; 39(4): 319-322. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292019000400002&lng=es.
 26. Ribeiro J, Oliveira A, Malta M, Oliveira C, Silva F, Galaghar A, et al. Clinical and pathological characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Oct 28 [cited 2019 May 12];23(40):7292–302. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677199/>
 27. Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A., Fukayama, M."Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (Review)". *International Journal of Oncology* 46, no. 4 (2015): 1421-1434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2856>
 28. Lima Marcos Antonio Pereira de, Ferreira Márcia Valéria Pitombeira, Barros Marcos Aurélio Pessoa, Pardini Maria Inês de Moura Campos,

- Ferrasi Adriana Camargo, Rabenhorst Silvia Helena Barem. Detecção do vírus Epstein-Barr (EBV) em adenocarcinomas gástricos procedentes dos estados do Ceará e de São Paulo. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 May 12] ; 47(2): 171-179. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000200013&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442011000200013>.
29. Leila Z, Arabzadeh SA, Afshar RM, Afshar AA, Mollaei HR. Detection of Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus in Gastric Cancers in Kerman, Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(5):2423–8.
30. Truong CD, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2009 Feb 3 [cited 2019 May 12];28(1):14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2642773/>
31. Ognjenovic L, Shumkovski A, Gjoshev S, Volchevski G, Trajkovski G, Karadzov Z, et al. EBV Positive Gastric Carcinomas and Their Clinicopathological Characteristics. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2019 May 12];6(10):1829–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236033/>
32. Cáncer de estómago - Estadios [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-est%C3%B3mago/estadios>

33. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruner G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 May 22];26(2):259–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267863/>
34. Wilkinson DG, editor. *In situ hybridization: a practical approach*. Oxford ; New York: IRL Press at Oxford University Press; 1992. 163 p. (The Practical approach series).
35. Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Shimokuri K, Kobayashi Y, Sasaki S, et al. Clinical importance of Epstein–Barr virus-associated gastric cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2018;10(6). Disponible en: <https://www.mdpi.com/resolver?pii=cancers10060167>
36. Beltrán Gárate B, Camara A, Kapsoli Sánchez M del C, Castro Uriol D, Yábar Berrocal A. Impacto del virus Epstein Barr en el cáncer gástrico en el Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(4):319–22.
37. Chumpitaz Aguirre A. Prevalencia de Epstein-Barr Virus y *Helicobacter pylori* como agentes causantes de adenocarcinoma gástrico en el INEN, Lima - Perú [Internet]. 121.49.87. [citado el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: http://168.121.49.87/bitstream/handle/URP/1690/Chumpitaz_a.pdf?sequence=1&isAllowed=y
38. Corvalán A, Akiba S, Valenzuela MT, Cumsille MA, Koriyama C, Argandoña J, et al. Clinical and molecular features of cardiac gastric cancer associated to Epstein Barr virus. *Rev Med Chil*. 2005;133(7):753–60.

ANEXOS

Tabla 1: Distribución de características patológicas de los casos positivos y negativos de VEB

Características patológicas	Casos positivos (VEB+)	Casos negativos (VEB-)	Casos totales (N = 50)
Tipo histológico			
Tubular	1 (10%)	31 (68.89%)	32 (64%)
Papilar	0	3 (6.67%)	3 (6%)
Mucinoso	0	1 (2.22%)	1 (2%)
Células en anillo de sello	2 (40%)	6 (13.33%)	8 (16%)
Mixto	2 (40%)	4 (8.89%)	6 (12%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>
Grado histológico			
Bien diferenciado	0	3 (6.67%)	3 (6%)
Moderadamente diferenciado	0	26 (57.77%)	26 (52%)
Pobremente diferenciado	5 (100%)	16 (35.56%)	21 (42%)
Indiferenciado	0	0	0
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>
TILs			
Bajo (0-10%)	1 (20%)	20 (44.44%)	21 (42%)
Moderado (11-40%)	1 (20%)	21 (46.67%)	22 (44%)
Alto (41-90%)	3 (60%)	4 (8.89%)	7 (14%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>

Tabla 2: Distribución de características clínicas de los casos positivos y negativos de VEB

Características clínicas	Casos positivos (VEB+)	Casos negativos (VEB-)	Casos totales (N = 50)
Género			
Masculino	4 (80%)	21 (46.67%)	25 (50%)
Femenino	1 (20%)	24 (53.33%)	25 (50%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>
Localización del tumor			
Antro-píloro	3 (60%)	36 (80%)	39 (78%)
Fondo-cuerpo	1 (20%)	8 (17.78%)	9 (18%)
Sin descripción	1 (20%)	1 (2.22%)	2 (4%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>
Estadio clínico			
Estadio 1	1 (20%)	11 (24.44%)	12 (24%)
Estadio 2	1 (20%)	14 (31.11%)	15 (30%)
Estadio 3	3 (60%)	17 (37.78%)	20 (40%)
Estadio 4	0	3 (6.67%)	3 (6%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>
Clasificación de Bormann			
Grado 1	0	5 (11.11%)	5 (10%)
Grado 2	0	4 (8.89%)	4 (8%)
Grado 3	5 (100%)	35 (77.78%)	40 (80%)
Grado 4	0	1 (2.22%)	1 (2%)
<i>Total</i>	<i>5 (100%)</i>	<i>45 (100%)</i>	<i>50 (100%)</i>

Tabla 3: Comparación de resultados entre estudios similares I

Características	Este estudio	Estudio 1	Estudio 2
Autores	Villalobos Ulfe, Chian García	Chumpitaz Aguirre (37)	Alejandro Corvalan y col. (38)
Título del estudio	Detección molecular del Virus Epstein Barr en Carcinomas Gástricos y sus características clínico-patológicas en un Hospital general de Lima, Perú	Prevalencia de Epstein Barr Virus y Helicobacter pylori como agentes causantes de adenocarcinoma gástrico en el INEN, Lima - Perú	Características clínico-moleculares del cáncer gástrico cardial asociado al virus Epstein Barr (Chile)
Año de publicación		2018	2005
Método utilizado para detección de VEB	Hibridación in situ cromogénica	qPCR	Hibridación in situ
Nº de casos positivos / Total de muestra	5/50 (10%)	15/150 (10%)	22/93 (23.6%)
Tipo histológico más frecuente	Células en anillo de sello - OMS (4/5)	Intestinal – Mixto – Lauren (100% en VEB+ Hp-)	Difuso – Lauren (13/22)
Grado histológico más frecuente	Pobrementemente diferenciado (5/5)	Moderadamente diferenciado (50%)	No se evaluó
Densidad de TILs más frecuente	Alta (3/5)	No se evaluó	No se evaluó
Promedio de edad	73 años	67 años	63,2 años
Estadio clínico más frecuente	Estadio 3 (3/5)	III-IV (72.7%)	T2-T4 (16/22)
Borman más frecuente	Grado 3 (5/5)	No se evaluó	Grado 3 (11/22)
Sobrevida	30 meses	No se evaluó	62.8% a 72 meses

Este cuadro muestra las características de los casos VEB+ de los diferentes estudios

Tabla 4: Comparación de resultados entre estudios similares II

Características	Estudio 3	Estudio 4	Estudio 5
Autores	Brady Beltrán Gárate y col. (36)	Marcos Antonio Pereira de Lima y col. (28)	Camtu D. Truong y col. (30)
Título del estudio	Impacto del virus Epstein Barr en el cáncer gástrico en el Perú	Detección del Virus Epstein Barr (EBV) en adenocarcinomas gástricos procedentes de los estados de Caerá y de Sao Paulo	Características del Cáncer Gástrico asociado al Virus Epstein Barr: Un estudio de 235 casos en un centro oncológico integral en EE.UU
Año de publicación	2019	2011	2009
Método utilizado para detección de VEB	Hibridación in situ cromogénica	Hibridación in situ	Hibridación in situ
Nº de casos positivos / Total de muestra	9/111 (8.1%)	11/160 (6.9%)	12/235 (23.6%)
Tipo histológico más frecuente	1º: Tubular - OMS (5/9) 2º: Pobremente cohesivo (4/9)	Intestinal – Lauren (10/11)	Intestinal – Lauren
Grado histológico más frecuente	No se evaluó	Moderadamente diferenciado (7/11)	Pobremente diferenciado (8/12)
Densidad de TILs más frecuente	No se evaluó	No se evaluó	No se evaluó
Promedio de edad	71 años (mediana)	≥ 65 años	< 65 años
Estadio clínico más frecuente	Estadio 4 (3/9)	III (6/11)	III-IV (7/12)
Borman más frecuente	No se evaluó	No se evaluó	No se evaluó
Sobrevida	33.5% a 5 años	No se evaluó	Mayor en VEB+

Este cuadro muestra las características de los casos VEB+ de los diferentes estudios

Tabla 5: Sobrevida entre 1 a 5 años en los casos positivos y negativos para VEB

Sobrevida (meses)	VEB+ (N=5)	VEB- (N=42)
12	3 (60%)	25 (59.52%)
24	3 (60%)	19 (45.23%)
36	1 (40%)	14 (33.33%)
48	1 (20%)	13 (30.95%)
60	1 (20%)	12 (28.57%)

Área	Clasificación	Tipos
Anatómica	Bormann	Polipoide
		Ulcerado
		Ulcerado-infiltrante
		Linitis plástica
Histológica	OMS	Papilar
		Tubular
		Mucinoso
		Celulas en anillo de sello
Topográfica	Lauren	Tipo intestinal
		Tipo difuso
	Ming	Tipo expansivo
		Tipo infiltrativo
	Nakamura	Diferenciado
		Indiferenciado
	Proximal	UGE*, cardias y fondo
	Distal	Cuerpo y antro
Extensión de la enfermedad	Temprano	Tipo I (polipoide), IIa (elevado), IIb (plano), IIc (erosionada), III (ulcerado)
	Avanzado	Localmente avanzado, metastásico
Molecular	TCGA	Inestabilidad cromosómica
		Estabilidad genómica
		Inestabilidad del microsatélite
		Epstein Barr virus

*UGE: Unión gastro-esofágica

Figura 1. Clasificaciones más utilizadas para carcinoma gástrico

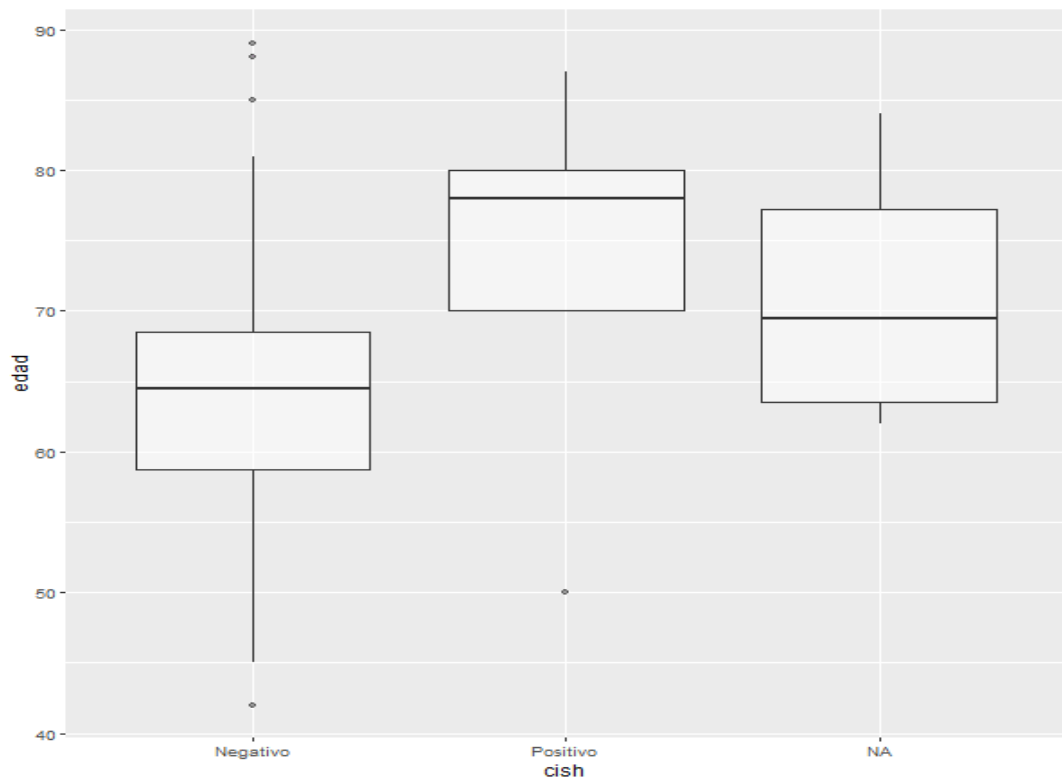


Figura 2: Boxplot de la distribución y media de edad en los casos positivos y negativos de VEB. *NA: Aquellos casos en los que no se pudo realizar CISH para VEB

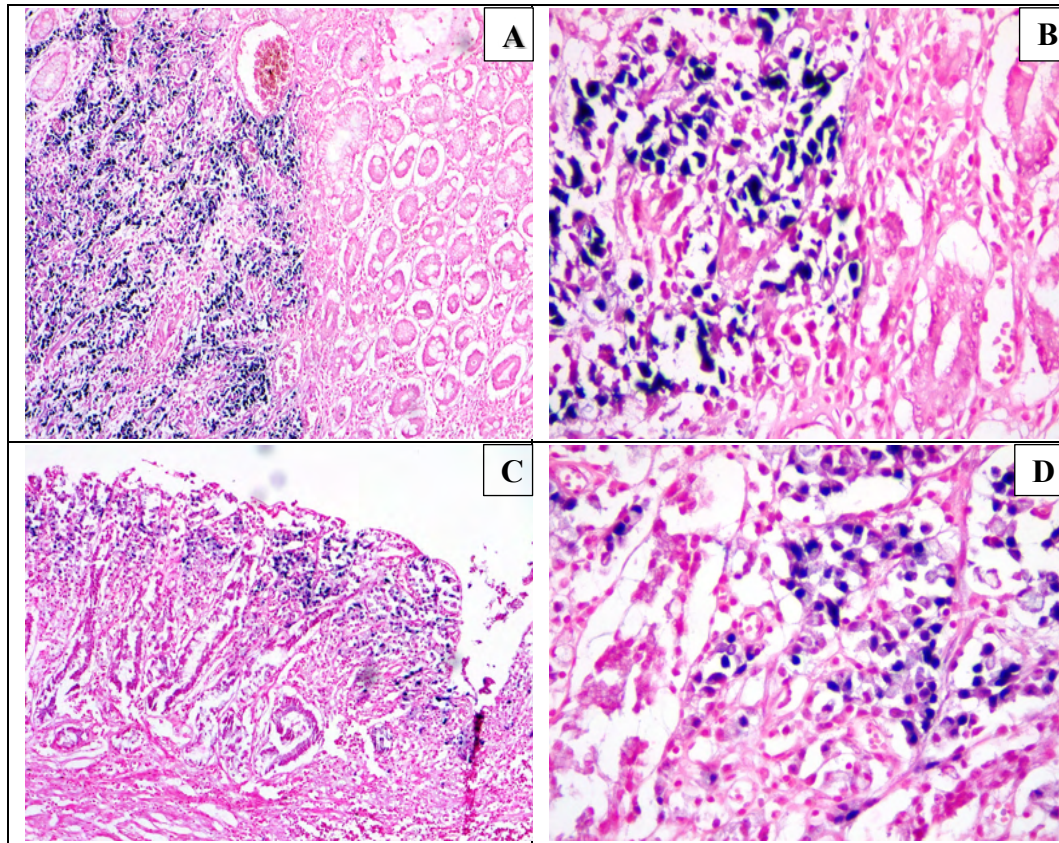


Figura 3: Dos casos positivos para VEB. **A y B:** Muestran el mismo caso de CISH EBER+ a distintos aumentos, donde se aprecia casi la totalidad de las células malignas infectadas por VEB. **C y D:** Muestran otro caso de CISH EBER+ a distintos aumentos, donde se aprecia que aproximadamente el 50% de las células malignas están infectadas por VEB. Ambos casos representan el CG tipo células en anillo de sello.