



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

SUBTIPOS MOLECULARES EN CÁNCER GÁSTRICO
METASTÁSICO Y SU SIGNIFICANCIA PRONOSTICA EN
PACIENTES DE UN HOSPITAL GENERAL DE LIMA - PERÚ
DEL 2018-2021

MOLECULAR SUBTYPES OF METASTATIC GASTRIC
CANCER AND THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN
PATIENTS OF A GENERAL HOSPITAL IN LIMA – PERÚ
2018-2021

PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLOGICA

AUTORES

CARLOS ALFREDO ALVARADO TOLENTINO

ASESORES

HERMES WIGNARD TEJADA BENAVIDES

LIMA - PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	5
III. MATERIAL Y MÉTODO	7
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	14
V. CRONOGRAMA	17
VI. ANEXOS	18

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico sigue siendo una de las neoplasias con mayor mortalidad en todo el mundo y con picos de mayor incidencia y mortalidad en Asia y Latinoamérica. Uno de los mayores avances recientes es el uso de terapia Target e inmunoterapia sin conseguir cambios tan importantes como en otras neoplasias. Se han propuesto dos tipos de clasificación molecular con similitudes entre ellas, una estudiada por TheCancerGenome Atlas (TCGA) y otra por AsianCancerResearchGroup (ACRG) dividiendo los tumores en base a características moleculares que nos permiten optimizar tratamientos y predecir resultados

Objetivos: Describir la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en base a los subtipos moleculares en cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021

Metodología: Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, tipo cohorte retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en los años 2018 al 2021. Se utilizarán medidas de análisis descriptivo y para el análisis bivariado se usará el Test Log-rank, Breslow o Tarone-ware de acuerdo a la naturaleza de las variables; se construirá un modelo de riesgos proporcionales de COX para estudiar las variables de impacto en la supervivencia

Palabras clave: Cáncer gástrico, cáncer de estomago, neoplasias gástricas

I. INTRODUCCION

El cáncer gástrico sigue siendo una de las neoplasias con mayor mortalidad en todo el mundo y con picos de mayor incidencia y mortalidad en Asia y Latinoamérica, siendo en Peru la neoplasia con mayor mortalidad (1, 2); por tanto, es un problema de salud pública mundial. A pesar de los avances en la investigación y aparición de nuevas terapias target y de la inmunoterapia, el panorama no ha mejorado tanto como en otras neoplasias (3).

Uno de los mayores avances recientes es el uso de terapia Target anti HER2 con Trastuzumab (3), con resultados alentadores, pero sin impacto tan marcado como en cáncer de mama (4). Además, se ha estudiado el PDL-1 como biomarcador para el uso de inmunoterapia con Pembrolizumab también con resultados positivos (5), pero sin el mismo beneficio que en otras neoplasias (6, 7). Así mismo se ha estudiado otros biomarcadores como infección por Epstein Barr que suelen tener mejor respuesta a la inmunoterapia, pero no se encuentra protocolizado (8).

Históricamente el cáncer gástrico se clasificaba de acuerdo con Lauren (9), con 2 subtipos, intestinal y difuso, cada uno con características histológicas propias y con diferente pronóstico y demás características epidemiológicas, además se cuenta con una clasificación endoscopia de Boermann (10) que sirve para identificar el tipo de lesión local en cáncer gástrico avanzado. Además, se cuenta con la clasificación histológica de la OMS (11) pero sin marcar diferencias importantes al momento de decidir tratamiento.

El mayor predictor de respuesta a tratamiento y recaídas actual es el estadio clínico basado en el TNM (12). Pero aun así existe mucha variabilidad dentro de estadios similares, por lo que se ve la necesidad de una clasificación más precisa con valor terapéutico y pronóstica.

Se han propuesto dos tipos de clasificación molecular con similitudes entre ellas, una estudiada por TheCancerGenome Atlas (TCGA) (13) y otra por AsianCancerResearchGroup (ACRG) (14) siendo la primera la más aceptada al momento, pero aún no se cuenta con un estándar mundial ni se usa de manera rutinaria, ambas se basan en estudios genéticos basados en secuenciación de nueva generación (NGS) agrupando los tumores en base a las mutaciones más frecuentes y características similares.

La clasificación de TCGA considera 4 subtipos moleculares; el primero, los Epstein Barr (EBV+) positivos definidos por la presencia de ADN viral en el tumor; el segundo, Inestabilidad de microsatélites (MSI), que se define por las mutaciones de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; el tercero el genómicamente estable (GS) y el cuarto grupo inestabilidad cromosómica (CIN), está desarrollada en Estados Unidos es actualmente la más usada con fines de investigación puesto que no ha sido estandarizado para su uso (13).

La clasificación ACRG (14) se divide en 4 grupos, inestabilidad de microsatélites, transición epitelial-mesenquimal, TP53 mutado y TP53 no mutado, siendo desarrollada en Asia donde se cuenta con una incidencia mucho mayor al resto de países occidentales de Europa o Estados Unidos, solo comparable con algunos países latinoamericanos que cuentan con incidencia similar.

Según los estudios los subtipos moleculares predicen la agresividad del tumor y la respuesta a algunas terapias (13, 14), pero la principal limitante es que los estudios originales se han realizado con métodos diagnósticos que no se encuentran al alcance para aplicarlos de manera masiva como es el caso de los subtipos moleculares del cáncer de mama que se ha estandarizado basándose principalmente en técnicas de inmunohistoquímica ampliamente reproducibles y económicas (15-17)

Existen múltiples estudios a nivel mundial para hacer la tipificación molecular con métodos alternativos más sencillos, usando principalmente inmunohistoquímica, si bien no se puede hallar las mutaciones específicas estudiadas por secuenciamiento directo, nos permite aproximar a que subtipo pertenece para indicador pronostico (15-17).

En este estudio se usará la clasificación TCGA por ser la más aceptada actualmente, el primer grupo EBV+ tiene una frecuencia estudiada de 9-10% además de ser más frecuente en hombres, el tumor se suele localizar en el fondo o en el cuerpo gástrico, y presenta el PIK3CA como una de las mutaciones más frecuentes, además de que cuenta con un aumento de las células inmunes. El segundo grupo de MSI se presenta con una frecuencia de 20-22%, es predominante en mujeres, adultos mayores y suelen ser tumores hipermutados. El tercer grupo GS con frecuencia de 18-20% se caracteriza por ser principalmente de histología difusa y presentarse en pacientes más jóvenes. El cuarto grupo CIN, es el más frecuente 48-50%, con histología intestinal, se localiza en unión gastro esofágica o cardias, y su mutación más frecuente se da en TP53 (15-17).

Como ya se ha visto en estudios previos, algunos grupos son más sensibles o resistentes a los tratamientos quimioterapéuticos o donde se puede aplicar terapia target e incluso inmunoterapia para mejorar resultados (15-17).

II. OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Describir la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en base a los subtipos moleculares en cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021

SECUNDARIOS

- Describir la frecuencia de los subtipos moleculares en cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021
- Describir la sobrevida global en base a las alteraciones de EBV, P53, HER2, inestabilidad de microsatélites, PDL1 y e-cadherina en cáncer gástrico metastásico diagnosticado en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021
- Describir la sobrevida libre de progresión en base a las alteraciones de EBV, P53, HER2, inestabilidad de microsatélites, PDL1 y e-cadherina en cáncer gástrico metastásico diagnosticado en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021
- Describir la frecuencia de las alteraciones de EBV, P53, HER2, inestabilidad de microsatélites, PDL1 y e-cadherina en cáncer gástrico metastásico diagnosticado en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021
- Describir la sobrevida global en base al tipo histológico del cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021

- Describir la sobrevida libre de progresión en base al tipo histológico del cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021
- Describir la frecuencia de los tipos histológicos del cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2018 – 2021

III. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, tipo cohorte retrospectivo

Población:

Los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico diagnosticados en el hospital Cayetano Heredia en los años 2018 al 2021

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de cáncer gástrico histopatológico
- Estadio clínico IV o recurrente
- Estudio completo de subtipo molecular

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Menores de 18 años
- Estadios clínicos I, II y III

Definición operacional de variables:

	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Categorías	Valores
Variables dependientes	Sobrevida global	Numérica Continua	Tiempo de sobrevida del paciente posterior al diagnóstico patológico	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
	Sobrevida libre de progresión	Numérica Continua	Tiempo de sobrevida del paciente posterior al diagnóstico patológico hasta la progresión de la enfermedad	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
	Sexo	Dicotómica		Masculino	1

Variables independientes			Sexo del paciente	Femenino	2
	Fecha de nacimiento	Fecha	Fecha de nacimiento	Fecha	Fecha
	Edad	Numérica Discreta	Edad del paciente al momento del diagnóstico patológico	Enteros Positivos	Enteros Positivos
	Sitio de metástasis	Categórica Nominal	Sitio anatómico de metástasis	Peritoneo	0
				Hígado	1
				Pulmón	2
				Peritoneo + hígado	3
Peritoneo + hígado + pulmón				4	

				Otros	5
	Tipo histológico	Categoría Nominal	Tipo histológico de cáncer gástrico en diagnóstico patológico	Adenocarcinoma	0
				Carcinoma de células en anillo de sello	1
				Otros	3
	Clasificación de Lauren	Categoría Nominal	Tipo de cáncer	Difuso	0
				Intestinal	1
				Mixto	2
	EBV RNA ISH (EBER)	Categoría Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
			Resultado test	Positivo	0

	Inmunohistoquímica P53	Categórica Nominal		Negativo	1
	Amplificación HER2	Categórica Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
	Inestabilidad de microsatélites por inmunohistoquímica	Categórica Nominal	Resultado test	Estable	0
				Inestable	1
	Inmunohistoquímica E-cadherina	Categórica Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
	Inmunohistoquímica de PDL1	Categórica Nominal	Resultado test	>1%	0
				<1%	1

Procedimientos y Técnicas:

Para obtener la información se recolectará de las Historias clínicas las variables solicitadas. (fecha de nacimiento, edad, sexo, diagnóstico histológico, sitio de metástasis, clasificación de Lauren, fecha de diagnóstico, fecha de defunción, fecha de progresión, resultado de Epstein Barr en tejido tumoral por técnica EBV RNA ISH (EBER), inmunohistoquímica de P53, inmunohistoquímica HER2 y confirmación con ISH o FISH en caso de ser necesario, inestabilidad de microsatélites por inmunohistoquímica (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), inmunohistoquímica de PDL1 e inmunohistoquímica de e-cadherina.

Para la clasificación molecular se separa en los positivos a EBV como el primer subtipo, lo que tengan inestabilidad de microsatélites como segundo subtipo, para el tercer grupo (genómicamente estable) se incluyeron el tipo difuso negativos para los grupos previos, y para el cuarto grupo (genómicamente inestables) se incluyó los tipo intestinal o mixto negativos para los grupos previos) (15-17).

Por la relevancia de las mutaciones se valorará el TP53, HER2 y e-cadherina para evaluar frecuencia e impacto en supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Se recibió ambas bases de datos en el programa Excel y para realizar el análisis de datos se usará STATA v16.

Aspectos éticos del estudio

- Este estudio no presenta riesgo para los pacientes ya que se trabajará con datos existentes en las historias clínicas y no se estudian poblaciones vulnerables o

protegidas, por eso se presentará a los comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del hospital Cayetano Heredia para exoneración de revisión.

- La base de datos que se recibirá no contará con ninguna variable que permita identificación de los pacientes.

Plan de análisis:

Análisis estadístico:

Estadísticas descriptivas:

- Medidas de tendencia central: Media, Mediana
- Medidas de dispersión: Desviación estándar, coeficiente de variación Intervalos de confianza al 95%, rango, cuartiles
- El tiempo de sobrevida global y sobrevida libre de progresión será descrito a partir de métodos no paramétricos: Kaplan-Meier

Inferencia estadística:

- Para análisis bivariado: Test Log-rank, Breslow o Tarone-ware de acuerdo con la naturaleza de las variables.
- Se tomará nivel de confianza de 95% y se asumirán valores estadísticamente significativos si valor de $p < 0.05$.
- Se construirá un modelo de riesgos proporcionales de COX para estudiar las variables de impacto en la sobrevida.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- I. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet GastroenterolHepatol*. 2020;5(1):42–54.
- II. Tolentino CA, Ojeda DV. Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico en el Perú, 2009-2010. *RevPanam Salud Publica*. 2015;37:133–9.
- III. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;(caac.21657). Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21657>
- IV. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breastcancer. *NatRevDisPrimers*. 2019;5(1):66.
- V. Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer. *Oncol Lett*. 2019;18(6):5681–90.
- VI. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: Current landscape and future perspectives. *Immune Netw*. 2020;20(1):e10.
- VII. Kuryk L, Bertinato L, Staniszewska M, Pancer K, Wieczorek M, Salmaso S, et al. From conventional therapies to immunotherapy: Melanoma treatment in review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3057.
- VIII. Xie T, Liu Y, Zhang Z, Zhang X, Gong J, Qi C, et al. Positive status of Epstein-Barr virus as a biomarker for gastric cancer immunotherapy: A

- prospective observational study: A prospective observational study. *J Immunother.* 2020;43(4):139–44.
- IX. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
- X. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251–61.
- XI. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5679–84.
- XII. Ji X, Bu Z-D, Yan Y, Li Z-Y, Wu A-W, Zhang L-H, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *GastricCancer.* 2018;21(4):643–52.
- XIII. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202–9.
- XIV. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *NatMed.* 2015;21(5):449–56

- XV. Díaz Del Arco C, Estrada Muñoz L, Molina Roldán E, Cerón Nieto MÁ, Ortega Medina L, García Gómez de Las Heras S, et al. Immunohistochemical classification of gastric cancer based on new molecular biomarkers: a potential predictor of survival. *VirchowsArch.* 2018;473(6):687–95.
- XVI. Birkman E-M, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *VirchowsArch.* 2018;472(3):369–82.
- XVII. Yoon J-Y, Sy K, Brezden-Masley C, Streutker CJ. Histo- and immunohistochemistry-based estimation of the TCGA and ACRG molecular subtypes for gastric carcinoma and their prognostic significance: A single-institution study. *PLoSOne.* 2019;14(12):e0224812.

V.CRONOGRAMA

	2021					
Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre
Diseño del Proyecto	x					
Aprobación proyecto		x	x			
Recolección de Datos				X		
Análisis de Datos					x	
Elaboración del Informe final						x

VI.ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE PACIENTE		
HC PACIENTE		
FECHA DE NACIMIENTO		
SEXO		
EDAD		AÑOS
SOBREVIDA GLOBAL		MESES
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION		MESES
MARCAR CON ASPA		
SITIO DE METASTASIS	PERITONEO	
	HIGADO	
	PULMON	
	PERITONEO + HIGADO	
	PERITONEO + HIGADO + PULMON	
	OTROS	
TIPO HISTOLOGICO	ADENOCARCINOMA	
	CARCINOMA DE CELULAS DE ANILLO DE SELLO	
	OTROS	
CLASIFICACION DE LAUREN	DIFUSO	
	INTESTINAL	
	MIXTO	
EBV RNA ISH (EBER	POSITIVO	NEGATIVO
INMUNOHISTOQUIMICA P53	POSITIVO	NEGATIVO
AMPLIFICACION HER2	POSITIVO	NEGATIVO
INESTABILIDAD DE MICROSATELITES POR INMUNOHISTOQUIMICA	ESTABLE	INESTABLE
INMUNOHISTOQUIMICA E-CADHERINA	POSITIVO	NEGATIVO
INMUNOHISTOQUIMICA PDL1	>1%	<1%