

Perfil molecular de adenocarcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el período de 2019 - 2024

Ciclo Metodología Científica II - 2024 Grupo N°4

Instituciones: Universidad de la República Uruguay, Facultad de Medicina, Unidad Académica Clínica Quirúrgica A, Unidad Académica de Oncología, Unidad Académica Departamento Básico de Medicina, Departamento de Anatomía Patológica, Metodología Científica II - 2024.

Investigadores: Melanihe Alfonso¹, Valentin Benítez¹, Francisco Bertullo Miró¹, Gastón Mederos¹, Ignacio Ortega¹, Iris Pereira¹.

Orientadores: Dahiana Amarillo^{2,3}, Edward Delgado⁴, Ulises Parada⁴, Agustín Felipez⁵

Filiaciones:

1 - Ciclo de Metodología Científica II, 2024. Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo, Uruguay.

2 - Unidad Académica de Oncología, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay.

3- Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay

4 - Unidad Académica Clínica Quirúrgica A, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay.

5- Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Graphical abstract	6
Introducción	7
Objetivos	12
Metodología	13
Resultados	15
Discusión	25
Referencias bibliográficas	29
Agradecimientos	31
Anexo 1: Clasificación TNM para el cáncer gástrico	32
Anexo 2: Inmunohistoquímica	33
Anexo 3: Diccionario de variables	35
Anexo 4: Consentimiento informado telefónico	40
Anexo 4: Consentimiento informado telefónico subrogado	42
Anexo 5: Tabla de sobrevida	46

Índice de figuras

Tabla I - Caracterización de la población	16
Figura 1 - Gráficas de las opciones terapéuticas.	18
Figura 2 - Prevalencia de PD-L1	19
Figura 3 - Prevalencia de Her2/Neu	19
Figura 4 - Prevalencia de MSI	20
Figura 5 - Curva de sobrevida general.....	20
Figura 6 - Curvas de sobrevida según TNM y Tratamiento quirúrgico	22
Figura 7 - Curvas de sobrevida según expresión de marcadores moleculares....	22

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
CPS	Puntaje positivo combinado	MSI	Inestabilidad microsatelital
dMMR	Genes de reparación de apareamiento de errores	MSI-H	Inestabilidad microsatelital alta.
FISH	Hibridación fluorescente in situ	PD-L1	Receptor de muerte programada 1
HER2/neu:	Receptor del factor de crecimiento humano 2	SVG	Sobrevida Global
IHQ	Inmunohistoquímica	UGE	Unión gastroesofágica.

Resumen

El cáncer gástrico es el cuarto en frecuencia y tercero en causa de muerte a nivel mundial. En nuestro medio generalmente se presenta en etapas avanzadas. En los últimos años el surgimiento de las terapias dirigidas, en asociación a quimioterapia ha demostrado un aumento significativo de la sobrevida en pacientes con una enfermedad diseminada.

Objetivo: Realizar una descripción epidemiológica, clínica, patológica y molecular de los tumores gástricos y de la unión gastroesofágica en una cohorte retrospectiva en el periodo del 1 de enero de 2019 al 31 de octubre de 2024 en el Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en un periodo de 5 años. Se recabaron los datos de todos los pacientes diagnosticados y tratados por cáncer gástrico en el Hospital de Clínicas Dr.

Manuel Quintela, los cuales presentaron una muestra archivada en el Departamento de Anatomía Patológica.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 59 pacientes. En 26 de ellos se logró analizar PD-L1 con 10 pacientes positivos y 16 negativos. La expresión de Her-2/neu se obtuvo en 49 pacientes con 28 score 0, 4 Her-2/neu +, 9 Her2/neu ++ y 8 Her2/neu +++. La inestabilidad microsatelital se analizó en 34 pacientes, 10 presentaron MSI-H/dMMR y 24 baja probabilidad de MSI. Los resultados para inestabilidad microsatelital se analizaron con la ausencia de 4 proteínas: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. De 10 pacientes que presentaron MSI-H/dMMR, MLH1 se perdió en 7 pacientes; MSH2, en 7 pacientes; MSH6 en 5 pacientes y PMS2, en 8 pacientes.

Conclusiones: Se realizó una caracterización epidemiológica y molecular de los pacientes con adenocarcinoma gástrico. Se destaca que es el primer estudio en Uruguay en realizar la caracterización molecular de los adenocarcinomas gástricos.

Palabras clave: cáncer gástrico, datos de vida real, PD-L1, Her2/neu, inestabilidad microsatelital, Uruguay.

Abstract:

Gastric cancer is the fourth most common and third cause of death worldwide. In our environment it is presented in advanced stages. Over the last years, the emergence of targeted therapies, in association with chemotherapy, has shown a significant increase in survival in patients with advanced disease.

Objective: To perform an epidemiological, clinical, pathological and molecular description of gastric and gastroesophageal junction tumors in a retrospective cohort in the period from January 1, 2019 to October 31, 2024 at the Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Methodology: A descriptive, observational and retrospective study was accomplished over a period of 5 years. Data was collected from all patients diagnosed and treated for gastric cancer at the Hospital de Clínicas Dr. Manuel

Quintela, who presented a sample compiled in the Departamento de Anatomía Patológica.

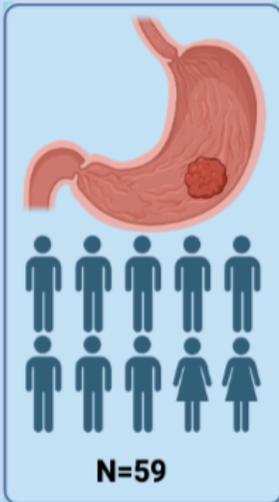
Results: A sample of 59 patients was obtained. In 26 patients, PD-L1 was analyzed with 10 positive patients and 16 negative ones. Her-2/neu expression was obtained in 49 patients with 28 score 0 patients, 4 Her-2/neu + patients, 9 Her2/neu ++ patients and 8 Her2/neu +++ patients. MSI was analyzed in 34 patients, 10 of them had MSI-H/dMMR and 24 of them had a low probability of MSI. The results for microsatellite instability were analyzed through the absence of 4 proteins: MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2. Among 10 patients who had MSI-H/dMMR, MLH1 was lost in 7 patients, MSH2 in 7 patients, MSH6 in 5 patients and PMS2 in 8 patients.

Conclusions: An epidemiological and molecular characterization of patients with gastric adenocarcinoma was accomplished. It emphasizes this is the first investigation to achieve the gastric adenocarcinoma molecular characterization.

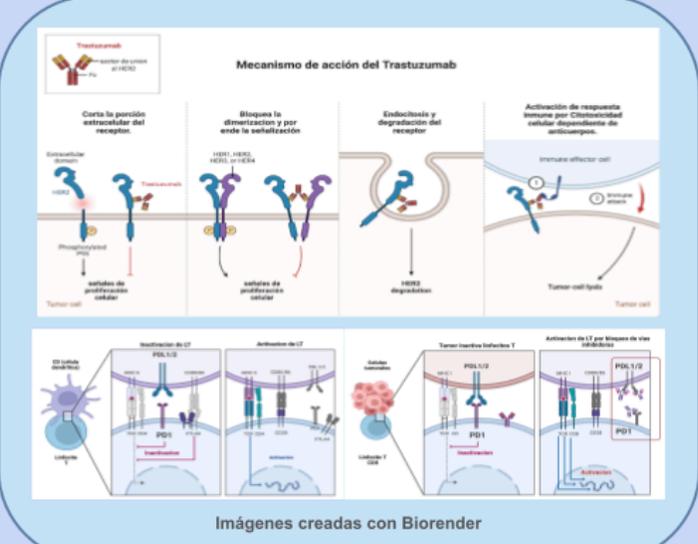
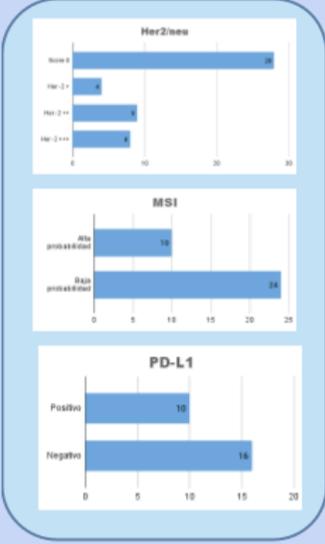
Key words: gastric cancer, real world data , PD-L1, Her2/neu, microsatellite instability, Uruguay.

Graphical Abstract:

Muestra estudiada con prevalencia de marcadores moleculares y su implicancia terapéutica



Hospital de Clínicas, Uruguay



Autores: Melanihe Alfonso, Valentín Benítez, Francisco Bertullo, Gastón Mederos, Ignacio Ortega, Iris Pereira; Dra Dahiana Amarillo, Dr Edward Delgado, Dr Ulises Parada.
 Instituciones: UDELAR, Facultad de Medicina, Servicio de Oncología, Clínica Quirúrgica A, Dto. Básico de Medicina.

Creado con Power Point

Introducción

El cáncer gástrico es el cuarto en frecuencia y tercero en causa de muerte a nivel mundial, con una incidencia y mortalidad en descenso. Uruguay cuenta con una tasa de incidencia de 9,2 en 100.000 casos en ambos sexos; se destaca una incidencia mayor en hombres que en mujeres (2:1) en edades entre los 50 a 70 años (con un pico en los 60). Se describe en Uruguay una mortalidad de 11,26 en 100.000 casos en hombres y 4,71 en 100.000 casos en mujeres. (1-3)

Esta patología presenta variaciones geográficas y étnicas en su incidencia. Esto sugiere que los factores ambientales desempeñan un papel crucial; los países limítrofes al océano pácifico como Chile, Japón o Corea se consideran zonas de alta incidencia. (4,5)

La infección por *H. pylori* se considera un carcinógeno grupo 1 por la OMS, siendo la causa más común de gastritis y se asocia con un aumento significativo del riesgo de adenocarcinoma gástrico distal, ocasionando un 89% de los cánceres gástricos extra cardiales; su erradicación se vincula a una disminución de su incidencia. El consumo elevado de sal y alimentos conservados provocan formación de compuestos N-nitrosos que aumentan el riesgo de cáncer gástrico. A su vez una dieta rica en frutas y verduras tiene un rol protector. Un índice de masa corporal (IMC) elevado está relacionado con un aumento en el riesgo de cáncer gástrico, particularmente en el cardias y UGE. El tabaquismo también aumenta el riesgo a nivel del cuerpo y antro debido a gastritis, y a nivel de UGE por ERGE. (1,6)

A pesar de la disminución general en la incidencia del cáncer gástrico se ha observado un aumento significativo en la incidencia del cáncer del cardias y la UGE; estos últimos presentan similitudes con el adenocarcinoma esofágico. Los tumores del cardias no se asocian a formas graves de gastritis (que incluyen atrofia y/o metaplasia). Factores como tabaquismo y alcoholismo tienen un rol más relevante en el desarrollo de tumores cardiales en comparación con los cánceres distales. (1,6)

En nuestro medio generalmente se presenta en etapas avanzadas; la clínica suele ser inespecífica y puede manifestarse de forma insidiosa, obstructiva o ulcerosa. El cáncer gástrico en etapas tempranas es asintomático e infrecuente. Su diagnóstico es de presunción clínica, endoscópica y de confirmación anatomopatológica. La endoscopia permite la valoración macroscópica de la lesión, determinar su topografía (proximal o distal) y realizar la biopsia. El estudio histológico de la muestra se informa mediante la clasificación histomorfológica de Lauren que divide el adenocarcinoma gástrico en un tipo intestinal (formador de glándulas) o en un tipo difuso (compuesto por células en anillo de sello que favorecen la invasión a tejidos circundantes). (2,7)

Para su estadificación se utiliza la 8va edición de la clasificación TNM del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (Anexo 1); el pronóstico tiene correlación directa con el estadio al momento del diagnóstico. (8)

El cáncer gástrico se trata de forma interdisciplinaria, con distintas opciones terapéuticas como el tratamiento endoscópico, quirúrgico, la quimioterapia, la radioterapia y, en los últimos años, la terapia dirigida. Estas opciones pueden ser complementarias y su elección depende del estadio de la enfermedad, así como del estado general del paciente y de marcadores moleculares. (2,9,10)

La resección endoscópica sólo es viable en etapas precoces, cuyo hallazgo es sumamente infrecuente en nuestro medio. El tratamiento quirúrgico implica la resección del tumor con márgenes negativos, asociada a una linfadenectomía. La técnica quirúrgica depende de la topografía de la lesión, estadio tumoral, histomorfolología y grado de diferenciación. En lesiones proximales frecuentemente se realiza gastrectomía total y en lesiones distales se puede realizar una gastrectomía subtotal. La quimioterapia puede administrarse de forma neoadyuvante, adyuvante o en plan perioperatorio (etapa prequirúrgica, cirugía y etapa postquirúrgica). La radioterapia adyuvante junto con quimioterapia (plan MacDonald) ha mostrado reducir la tasa de mortalidad, siendo de elección en pacientes clínicamente estables que no recibieron

tratamiento perioperatorio. Además se utiliza para paliación sintomática en estadios avanzados. (2,9-11)

En los últimos años han surgido estudios que clasifican al cáncer gástrico según su expresión molecular. Uno de estos estudios fue el creado por el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), que clasifica el cáncer gástrico en cuatro subtipos moleculares:

A) Genéticamente estable: 20% de los cánceres gástricos, con diagnóstico en edades más tempranas, subtipo difuso y localizaciones más distales. Se destacan las mutaciones en CDH1, inactivantes en ARID1A y RhoA. (1,12,13)

B) Con inestabilidad cromosómica: 50% de los cánceres gástricos. Predomina en la UGE y presenta una morfología intestinal con mutaciones TP53, alteraciones en EGFR y Her2/neu. (1,12,13)

C) Con inestabilidad microsatelital (MSI-H/dMMR): 22% de los cánceres gástricos. La MSI-H es la consecuencia de un déficit en la reparación de las moléculas del ADN, que conlleva una alta frecuencia de mutaciones. (1,6,13)

D) Con infección del virus Epstein-Barr (EBV): 9% de los cánceres gástricos, con mayor prevalencia en hombres. (1,12,13)

En 2015 estas clasificaciones fueron tomadas por el Grupo de Investigación Asiático del Cáncer (ACRG) creando cuatro nuevos subtipos basados en nuevas técnicas de estudio genético:

A) Tipo mesenquimatoso con microsatélites estables (MSE): 15% de los grupos, estadios avanzados, edades más tempranas y con subtipos histológicos difusos. (1,14)

B) TP53 Activo: Aproximadamente 36% de los cánceres gástricos. (1,14)

C) TP53 Inactivo: 26% de los cánceres gástricos. Posible asociación con la infección por el EBV. (1,14)

D) Con inestabilidad microsatelital (MSI): Aproximadamente un 23% de los casos. Ocurre en estadios iniciales a nivel distal con histología intestinal. (1,14)

La inestabilidad microsatelital previamente mencionada corresponde a secuencias de ADN repetitivas que se replican de forma inestable cuando hay fallas en el sistema de reparación del ADN por errores de emparejamiento. Cuando se da esta condición, se dice que la inestabilidad de microsatélites es alta (MSI-H o dMMR). Los principales genes que se ven afectados (y por ende, falta la expresión de su proteína) son los que codifican para MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6, y que llamaremos como genes MMR (genes de reparación de apareamiento de errores) y a su pérdida dMMR (déficit en los genes MMR). La condición de MSI-H, que es lo mismo que decir dMMR (déficit en las proteínas de MMR), se debe tanto a mutaciones hereditarias como esporádicas en estos genes y está presente aproximadamente en el 2-4% de todos los cánceres, siendo 9% para los cánceres gástricos. Un ejemplo de IHQ para MSI-H/dMMR se adjunta en el Anexo 2. (15,16)

El TCGA y el ACRG concluyeron que el subtipo MSI-H/dMMR presenta mejor pronóstico, ya que tiene una mayor respuesta a fármacos de terapia dirigida como el Pembrolizumab o Nivolumab, demostrado en el ensayo KEYNOTE-158 que evidenció beneficios clínicos significativos y de larga duración por su uso, con toxicidad manejable en pacientes con cánceres no colorrectales avanzados con MSI-H o con dMMR. Esto estaría relacionado con que la deficiencia en estas proteínas que reparan el ADN generan acumulación de mutaciones, lo que vuelve a los tumores más inmunogénicos y, por ende, más respondedores a la inmunoterapia. (1,11,12)

Los estudios mencionados han sido clave para entender el perfil molecular del cáncer gástrico, identificando nuevas dianas terapéuticas y profundizando en su biología. Sin embargo, este conocimiento tuvo que traducirse en herramientas prácticas y accesibles para su aplicación clínica. El desafío fue extrapolar estos hallazgos hacia indicadores fáciles de medir y, sobre todo, con impacto directo en el manejo de los pacientes. Gracias a esto, pudieron identificarse los siguientes biomarcadores, que permitieron el surgimiento de dianas terapéuticas:

1) Sobreexpresión de Her2/neu: Es un receptor transmembrana tirosin kinasa de la familia EGFR que se encarga de regular el crecimiento celular. Una amplificación de su expresión se encuentra presente en el 10-20% de los adenocarcinomas gástricos; se asocia a inestabilidad cromosómica y a los carcinomas de la UGE. El análisis de este marcador se realiza mediante inmunohistoquímica (IHQ), se consideran positivos cuando presentan una inmunotinción +++, negativos cuando la IHQ es 0 o + e indeterminados cuando presentan IHQ ++, debiendo confirmar la amplificación mediante estudios de hibridación. Un ejemplo de la IHQ se adjunta en el Anexo 2. Los pacientes con Her2/neu positivo podrían tener un beneficio con Trastuzumab o Trastuzumab derruxtecan, anticuerpos monoclonales dirigidos a Her2/neu. Por sí misma, la sobreexpresión de este receptor no ha sido identificada como un factor pronóstico en esta enfermedad. (1,9)

2) Sobreexpresión de PD-L1: El Receptor de Muerte Programada 1 (PD-1) es clave en la regulación de la respuesta inmunitaria, siendo uno de los principales puntos de control o "checkpoints inmunes". Las células tumorales se aprovechan de este receptor, sobreexpresando de forma aberrante dos ligandos (PD-L1 y PD-L2) para inactivar a los linfocitos y así evadir al sistema inmune. Su expresión se estudia a través de técnicas de IHQ que informan su positividad mediante el Combined Positive Score (CPS). Se consideran valores menores a 1 como baja, 1-5 leve, 6-10 moderada y mayores a 10 elevada expresión (ver Anexo 2). Los anticuerpos monoclonales utilizados en cáncer gástrico son el Nivolumab y el Pembrolizumab, que tienen ambos como diana PD-1, dando una actividad antitumoral potente y duradera. En el estudio KEYNOTE-590 se demostró un aumento de la supervivencia global al asociar el uso de Pembrolizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que únicamente fueron tratados con quimioterapia, especialmente en aquellos que presentaron un $CPS \geq 10$. En el ensayo CheckMate-649 se concluyó que el uso de Nivolumab asociado a quimioterapia en pacientes con $CPS \geq 5$ presentó una mayor supervivencia en comparación con pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Estos resultados fueron similares a los demostrados con el

Pembrolizumab en KEYNOTE-590. En ambos estudios se vieron mejores resultados ante MSI-H/dMMR. (1,10,17-19)

El estudio KEYNOTE-811 demostró que en los pacientes con cáncer gastroesofágico metastásico Her2/neu positivos y CPS ≥ 1 el tratamiento combinado con Trastuzumab, Pembrolizumab y quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión de enfermedad, en comparación con el uso de Trastuzumab y quimioterapia. (20)

Con base en todo lo mencionado, se visualiza que los estudios sobre los subtipos moleculares del cáncer gástrico han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas, que combinadas con quimioterapia han mejorado significativamente la sobrevida global y la calidad de vida en pacientes con enfermedad avanzada. Actualmente en Uruguay no se cuenta con estudios que describan el perfil molecular del cáncer gástrico. Este trabajo busca aproximarse al conocimiento de dicho perfil a nivel nacional a través de una muestra, para evaluar qué pacientes podrían eventualmente beneficiarse de estas nuevas terapéuticas, lo cual además de valor científico, podría utilizarse para la implementación de políticas sanitarias.

Objetivos

Objetivo general:

- Realizar una descripción epidemiológica, clínica, patológica y molecular de los tumores gástricos y de la unión gastroesofágica en una cohorte retrospectiva en el período del 1 de enero de 2019 al 31 de octubre de 2024 en el Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela.

Objetivos específicos:

- Valorar la expresión de Her2/neu en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica.
- Valorar la expresión de PD-L1 en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica.

- Estudiar la proporción de pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica que presentan inestabilidad de microsátélites o dMMR.
- Realizar un análisis de sobrevida en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica en una cohorte retrospectiva del Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en un periodo de 5 años desde el 1 de enero de 2019 al 31 de octubre de 2024. Durante este período se recabaron todos los datos de pacientes diagnosticados y tratados por cáncer gástrico en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, los cuales presentaron una muestra archivada en el Departamento de Anatomía Patológica.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica.
- Mayores de 18 años.
- Asistidos en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el período comprendido entre el 1 enero de 2019 y 31 de octubre de 2024.
- Tratados en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela con una muestra archivada en el Departamento de Anatomía Patológica.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años.
- Con diagnóstico de cáncer gástrico que no tengan una muestra archivada en el Departamento de Anatomía Patológica.

El servicio de Anatomía Patológica filtró las endoscopias patológicas y de forma anonimizada se obtuvieron los datos para la solicitud del consentimiento informado de los pacientes seleccionados y, posteriormente, se accedió a su historia clínica. A partir de esto, se creó una base de datos anonimizada en la que se analizaron diferentes variables con la intención de caracterizar la

población, los tratamientos recibidos y el perfil molecular del cáncer gástrico. Dichas variables se muestran en el Anexo 3.

Para la base de datos se utilizó una hoja de cálculo de Excel®. Posteriormente, se subieron los datos en el programa de análisis estadístico JASP para la caracterización de las variables. Se analizó la sobrevida mediante la realización del método de Kepler-Meier. La comparación de la sobrevida fue realizada en los distintos grupos mediante test de Log Rank. Se utilizó un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

En los últimos años, el Departamento de Anatomía Patológica realiza de forma rutinaria el análisis inmunohistoquímico de Her2/neu y de la inestabilidad microsatelital. Se solicitó al Servicio de Anatomía Patológica que las muestras que no presentaran estos marcadores fueran reevaluadas. El PD-L1 se estudió con la colaboración de Laboratorio Cibeles, ATGen y laboratorio CLC, y estuvo a cargo de la Prof. Agda. Andrea Cristiani.

Los informes de los resultados para Her2/neu se consideraron positivos con una inmunotinción ++++. En casos que la inmunohistoquímica marcara una inmunotinción de ++ se consideraron indeterminados. Si bien esto debería confirmarse mediante FISH (Fluorescent In Situ Hybridation) o algún otro método de determinación de la amplificación, no se contó con financiamiento para su cobertura, por lo que solo se evaluó el nivel de expresión por IHQ.

Los resultados para inestabilidad microsatelital se analizaron con la ausencia de 4 proteínas: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Si dos de estas proteínas se encontraban ausentes se consideraba MSI-H/dMMR.

En cuanto a la notificación de PD-L1 se informó a través del Combined Positive Score (CPS), en donde se consideraron valores menores a 1 como baja expresión, 1-5 leve expresión, 6-10 moderada expresión y mayores a 10 elevada expresión.

Aspectos éticos

Esta investigación se encontró enmarcada dentro del Decreto N° 158/19 y registrada en el MSP con el N° MSP: 9062126 y contó con la aprobación del

Comité de Ética del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Los consentimientos informados empleados en el estudio cumplieron con lo dispuesto en la Ley N° 18.335 sobre derechos y obligaciones de pacientes y usuarios de los servicios de salud, en su Artículo 12, reglamentado por el Decreto N° 274/010.

Se consideró la Ordenanza N° 827/016 que ampara la confidencialidad de los datos recabados en esta encuesta y está alineada con la Ley N° 18.331 de Protección de Datos Personales.

Los consentimientos informados solicitados por vía telefónica fueron registrados mediante la lectura de su contenido a los pacientes, y, en caso de aceptación, se procedió a revisar la historia clínica y se accedió a la muestra archivada en el Departamento de Anatomía Patológica. En caso de pacientes fallecidos, se buscó el consentimiento de un familiar cercano, que se adjunta en el Anexo 4.

La base de datos utilizada contenía muestras no disociadas identificables y fue de acceso exclusivo para los investigadores.

Resultados

Se incluyeron un total de 59 pacientes. Las características de la población se muestran en la tabla I, con 13 pacientes del sexo femenino y 46 de sexo masculino. La mediana de la edad de diagnóstico fue de 63 años, con un mínimo de 22 y un máximo de 80 años. Respecto a la procedencia, 35 de estos pacientes provinieron de Montevideo, 23 del interior del país y 1 del extranjero.

Se analizaron como factores de riesgo la presencia de tabaquismo que presentó una frecuencia absoluta de 39 pacientes (66,1%), alcoholismo con 22 pacientes (37,3%), hipertensión arterial con 16 pacientes (27,1%), diabetes mellitus con 9 pacientes (15,3%), ERGE con 10 pacientes (16,9%) y la infección por H. Pylori se presentó en 3 pacientes (5,1%).

Con respecto a la topografía tumoral se clasificó a la variable en cuatro grupos: Proximales cuando el tumor se localizaba en la UGE (localizados a 2 cm proximal o distal a la UGE anatómica), cardias y fundus gástrico; mesogástricos cuando el tumor se localizaba en el cuerpo gástrico; distales cuando el tumor se encontraba localizado en antro y píloro; difusos cuando la topografía del tumor incluía a más de uno de los grupos anteriores. Los resultados fueron 21 tumores proximales (35,6%), 8 tumores mesogástricos (13,6%), 24 tumores distales (40,7%), 3 tumores difusos (5,1%) y 3 censuras (5,1%).

Para la estadificación tumoral al momento del diagnóstico, se utilizó la 8va edición de la clasificación TNM de la AJCC y UICC. Se obtuvieron 17 pacientes con enfermedad localizada con estadios I, II y III (28,81%), 40 pacientes con enfermedad metastásica estadio IV (67,80%) y 2 censuras (3,39%). (8)

Para la variable "Tipo histológico" se utilizó la clasificación histomorfológica de Lauren. Los pacientes que presentaron un tumor de tipo intestinal fueron 25 (42,40%), y aquellos que presentaron un tumor de tipo difuso fueron 34 (57,60%).

Tabla I - Caracterización de la población			
n = 59		Fr. abs.	Fr. rel.
Sexo			
	Femenino	13	22
	Masculino	46	78
Edad de Diagnóstico			
	Media	61.119	
	Mediana	63	
	Desvío típico	12.978	
Procedencia			
	Capital	35	59,30

Interior	23	39,00
Extranjero	1	1,70
Factores de riesgo		
Tabaquismo	39	66,10
Alcoholismo	22	37,30
Hipertensión arterial	16	27,10
Diabetes Mellitus	9	15,30
ERGE	10	16,90
Infección por H. pylori	3	5,10
Topografía		
Proximal	21	35,60
Mesogástrico	8	13,60
Distal	24	40,70
Difuso	3	5,10
s/d	3	5,10
TNM		
Localizado	17	28,81
Metastásico	40	67,80
s/d	2	3,39
Histología		
Tipo Intestinal	25	42,40
Tipo Difuso	34	57,60

Para analizar el tratamiento recibido, clasificamos en dos grupos: Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y los que no recibieron tratamiento quirúrgico (como se aprecia en la figura 1A).

Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico fueron 21 (35,6%). A 13 (61,9%) se les indicó una gastrectomía subtotal, a 7 (33,3%) una

gastrectomía total y a 1 (4,76%) una esofagectomía. Esto se representa en la figura 1C.

Se clasificaron en aquellos que lo recibieron como única opción terapéutica y los que recibieron un tratamiento complementario (planes de neoadyuvancia, tratamiento perioperatorio y adyuvancia). De estos, 10 pacientes (47,62%) recibieron la cirugía como única opción terapéutica. Por otra parte, 11 pacientes (52,38%) recibieron un tratamiento complementario asociado a la cirugía.

Con respecto a los tratamientos complementarios, 9 pacientes siguieron tratamiento perioperatorio, 3 siguieron un plan de neoadyuvancia y 7 siguieron un plan de adyuvancia (2 RT/QT y el resto QT). En relación al tratamiento perioperatorio (9), solamente 5 completaron el plan, los 4 restantes no realizaron el tratamiento quirúrgico. Esto se muestra en la figura 1B.

El grupo de pacientes que no recibió tratamiento quirúrgico se dividió en tres grupos: Los que recibieron quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa y los que recibieron tratamiento de soporte exclusivo. Esto se representa en la figura 1D.

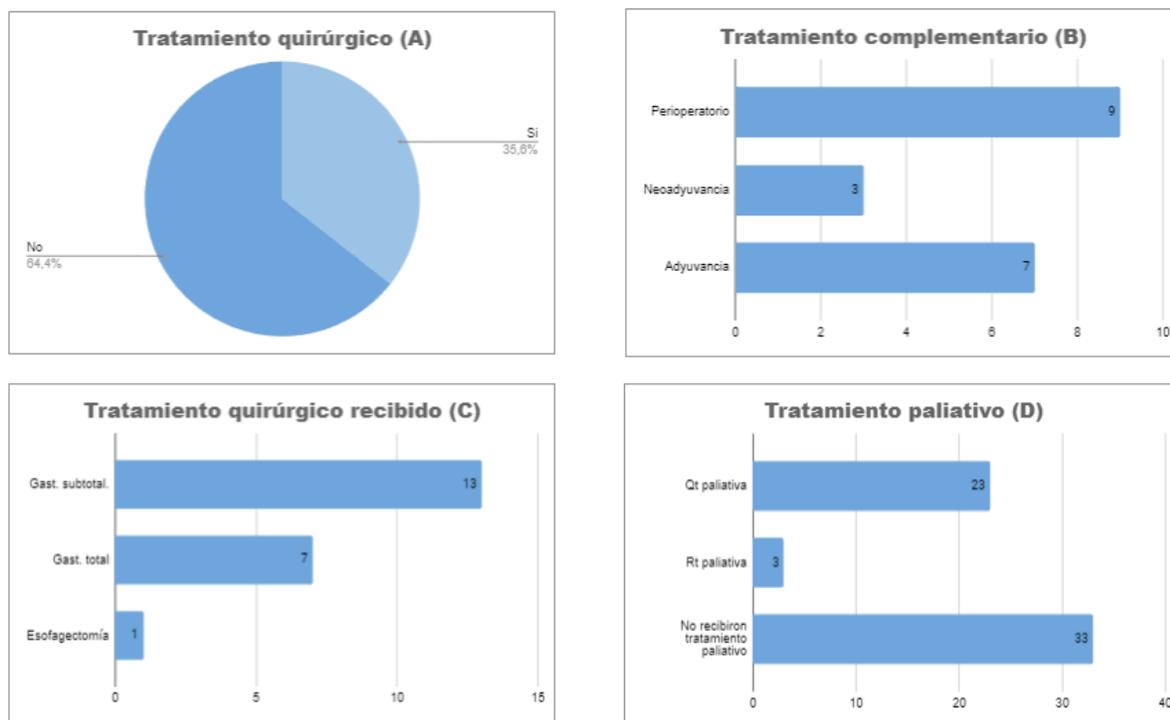


Fig. 1 (A) Pacientes que recibieron o no tratamiento quirúrgico. (B) Pacientes que recibieron tratamiento complementario. (C) Técnica quirúrgica indicada. (D) pacientes que recibieron tratamiento paliativo.

De las 59 muestras totales se estudió la expresión de PD-L1 en 26. De estos, 10 fueron positivos y 16 fueron negativos. Los 26 pacientes se informaron en base al CPS: 16 pacientes con CPS menor a 1; 5 con CPS 1-5; 3 con CPS 6-10 y 2 con CPS mayor a 10. Los resultados se muestran en la figura 2.

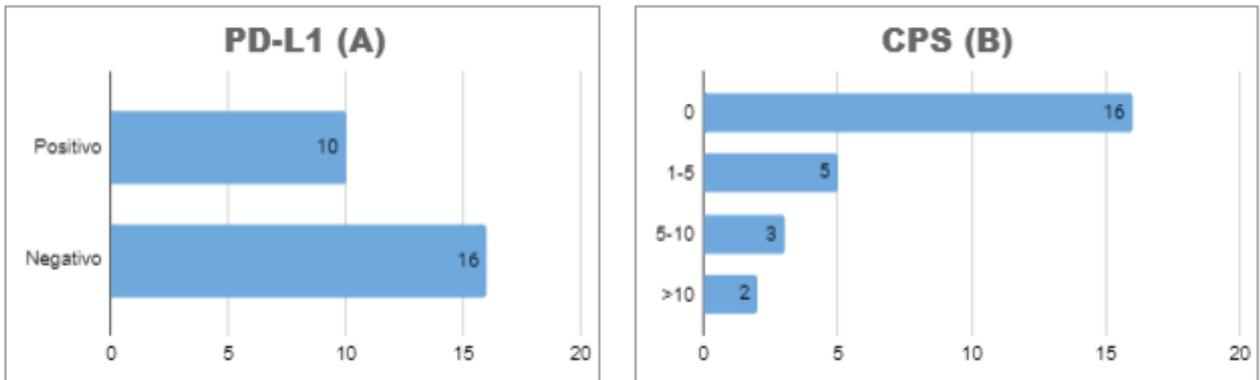


Fig. 2 (A) Descripción de pacientes PD-L1 positivos y negativos. (B) Resultados de CPS en los pacientes PD-L1 positivos.

Del total de los 59 pacientes en estudio, se evaluó la expresión de Her-2/neu en 49. Se obtuvieron 28 score 0 (57,14%), 4 Her-2/neu + (8,16%), 9 Her2/neu ++ (18,37%%), 8 Her2/neu +++ (16,33%%), como se ve en la figura 3.

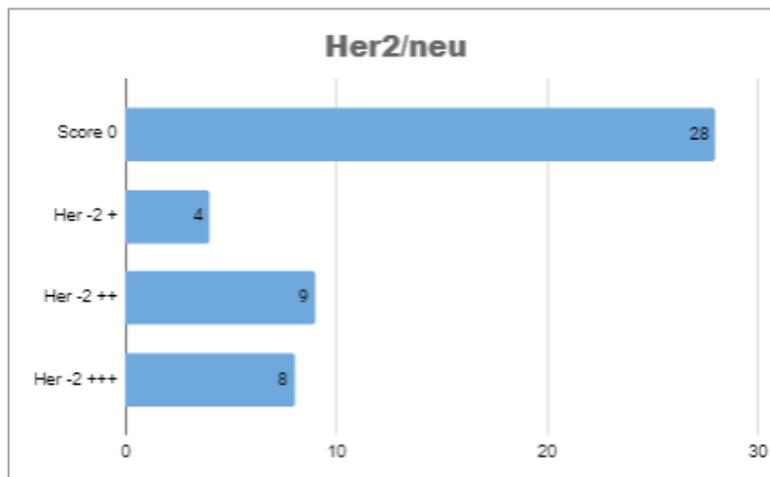


Fig. 3 Proporción de la expresión de Her2/neu medida por IHQ.

De los 59 pacientes se logró analizar la inestabilidad microsatelital en 34. Los informes mostraron que 10 presentaron MSI-H/dMMR y 24 sin esta condición. De los 10 pacientes que presentaron MSI-H/dMMR se analizó la distribución de las proteínas del sistema MMR pérdidas, informando la pérdida de MLH1 en 7 pacientes, de MSH2 en 7 pacientes, MSH6 en 5 pacientes y PMS2 en 8 pacientes. Esto se ve representado en la figura 4.

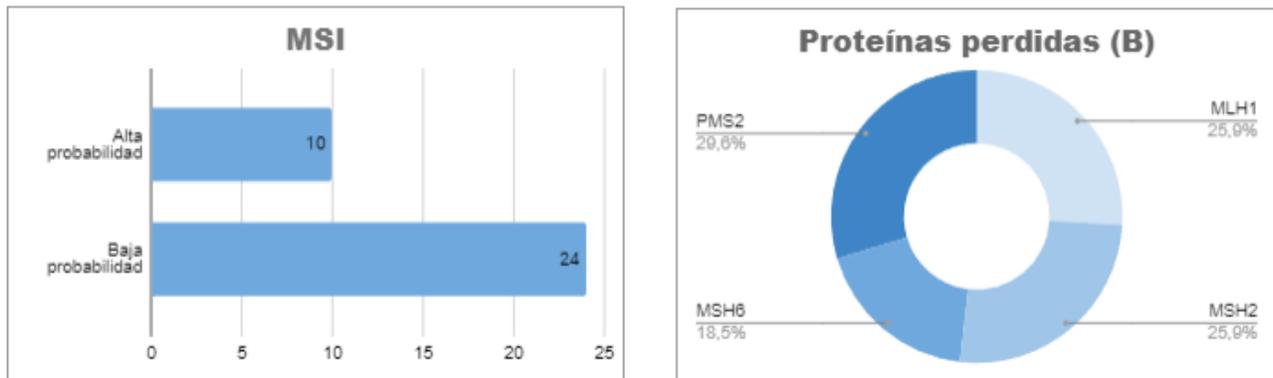


Fig. 4 (A) Proporción de pacientes con alta y baja probabilidad de inestabilidad. (B) Descripción de las proteínas perdidas.

Con respecto al análisis de la sobrevida global (SVG) en estos pacientes, se obtuvo una mediana de SVG de 6,63 meses (IC de 95% 3,13-11,98). Para la obtención de este resultado fueron registrados 47 eventos (pacientes fallecidos) y fueron excluidas 3 censuras. En la figura 5 se muestra la curva de sobrevida.

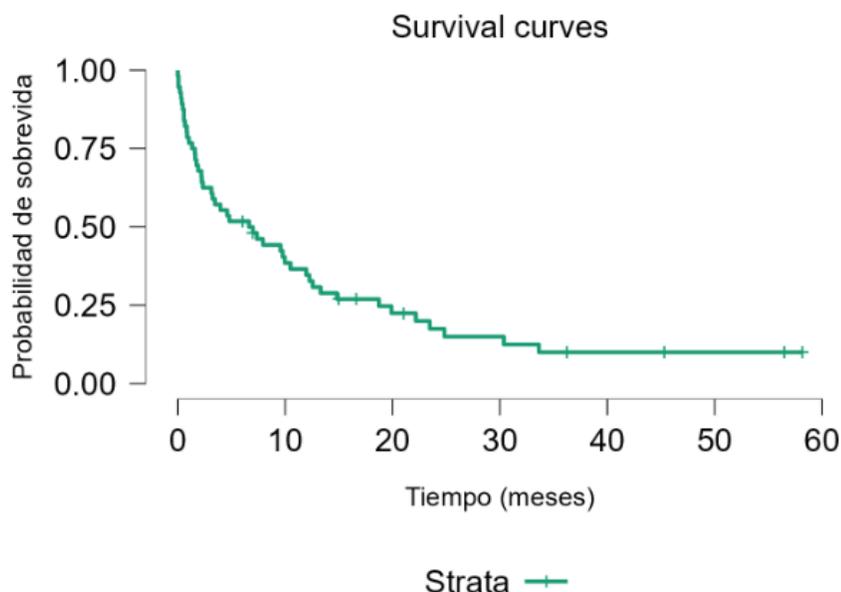


Fig. 5 Análisis de sobrevida general

En cuanto a la comparación SVG en diferentes subgrupos (Anexo 5), en el género masculino se obtuvo una mediana de SVG de 7 meses, mientras que en el femenino fue de 9,567 meses (valor p 0,071). Con relación a la procedencia, los pacientes del interior del país presentaron una mediana de SVG mayor, 9,767 meses, en comparación con los pacientes de Montevideo con 4,6 meses (valor p 0,097).

Con respecto al análisis del tipo histológico, los pacientes de tipo difuso presentaron una mediana de SVG de 7 meses, en comparación con los pacientes de tipo intestinal que presentaron una mediana de 9,567 meses (valor p 0,381).

En referencia al TNM, los pacientes que presentaron enfermedad localizada tuvieron una mediana de SVG mayor, de 30,367 meses, en contraposición a los que presentaron una enfermedad metastásica, de 3,133 meses (valor p <0,001). De todos los pacientes con enfermedad diseminada, solamente 3 realizaron quimioterapia; este último grupo presentó una SVG de 22,167 meses (valor p de 0,160).

Se observó que los pacientes operados presentaron una mediana de SVG mayor, de 23,467 meses; en comparación con los que no se realizaron un procedimiento quirúrgico, de 2,233 meses (valor p <0,001). Si se contrastan los pacientes que solo realizaron tratamiento quirúrgico, versus los que asociaron tratamiento complementario, se observa una mediana de SVG de 23,46 meses y 24,853 meses, respectivamente (valor p 0,692).

Los pacientes que presentaron PD-L1 positivo tuvieron una mediana de SVG mayor, de 8,933 meses, en contraste con los pacientes PD-L1 negativo que presentaron una mediana de SVG de 2,6 meses (valor p 0,484).

Sobre el análisis de la expresión de Her2/neu, los pacientes con Her2/neu +++ presentaron una mediana de SVG de 0,85 meses; Her2/neu ++ 3,233 meses; Her2/neu + 15,350 meses y los pacientes con Her2/neu score 0 presentaron una mediana de SVG de 10,50 meses (valor p 0,003).

Los pacientes con MSI-H/dMMR presentaron una mediana de SVG mayor, que fue de 5,48 meses. En contraste, los pacientes con baja probabilidad presentaron una mediana de SVG de 4,70 meses (valor p 0,190).

Las variables TNM y tratamiento quirúrgico se reflejan en las gráficas de sobrevida de la figura 6.

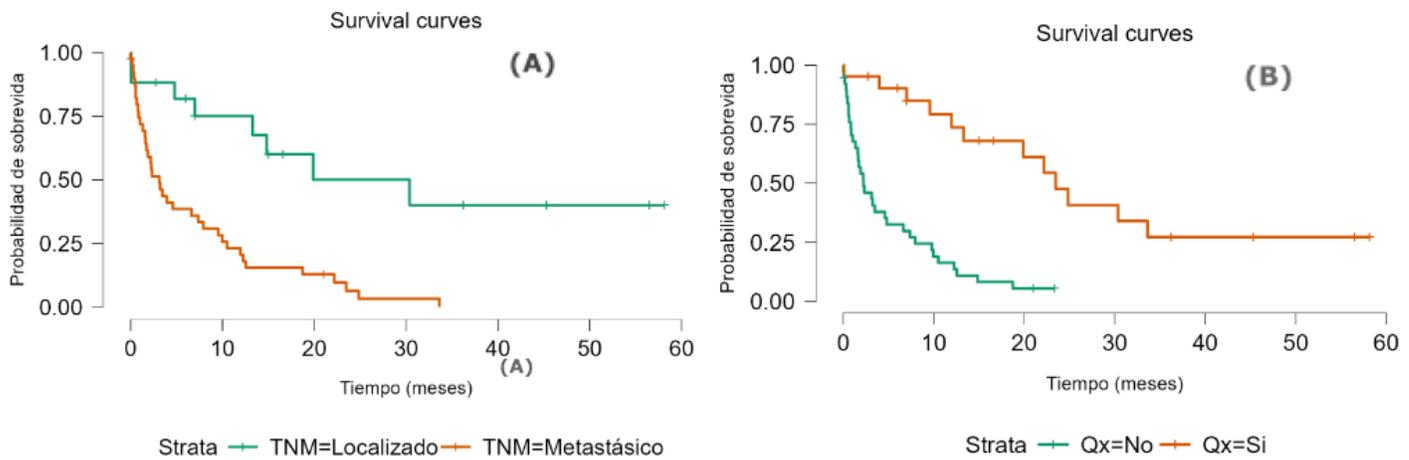


Fig. 6 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier según (A) TNM al momento del diagnóstico y (B) realización de tratamiento quirúrgico

Las variables Her2/neu, MSI-H/dMMR y PD-L1 se muestran en las gráficas de sobrevida de la figura 7.

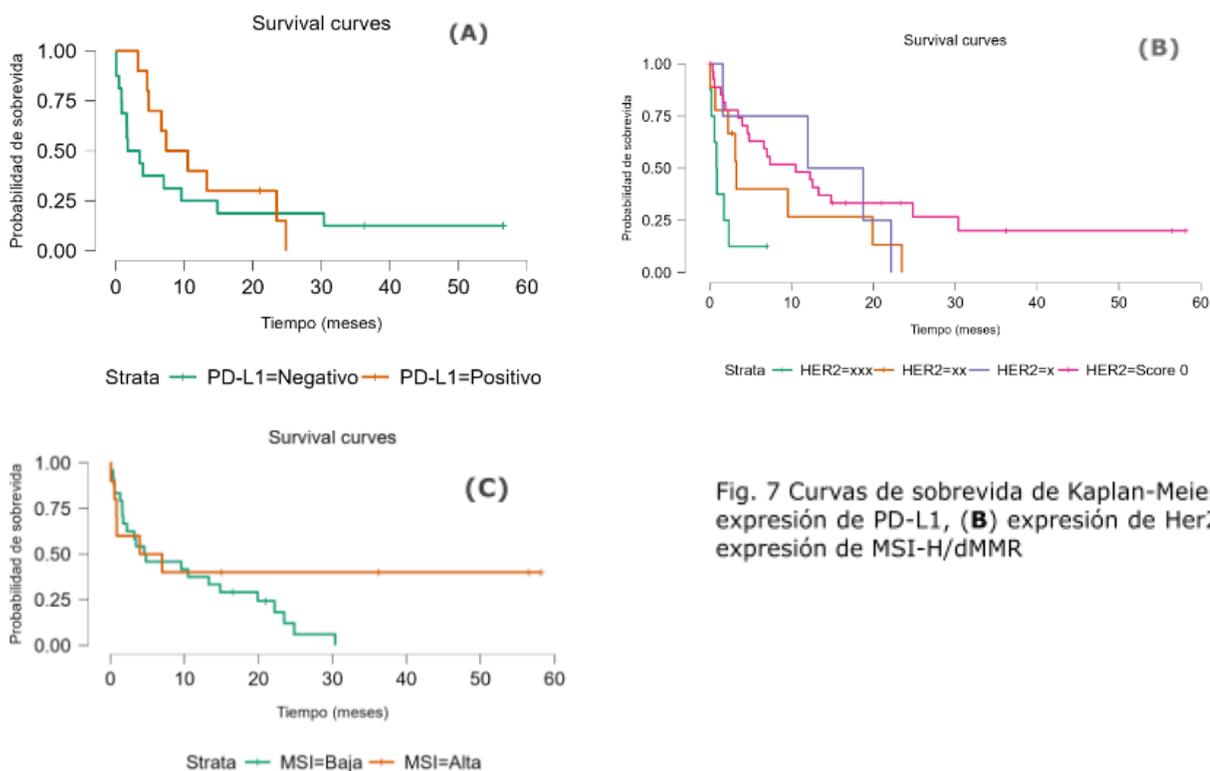


Fig. 7 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier según (A) expresión de PD-L1, (B) expresión de Her2/neu y (C) expresión de MSI-H/dMMR

Discusión

Este es el primer estudio realizado en Uruguay que evalúa el perfil molecular de los cánceres gástricos, lo que permitiría identificar pacientes candidatos a nuevas opciones terapéuticas en vistas a mejorar la SVG.

En relación con las características epidemiológicas, se encontró una mayor incidencia en hombres y una mediana de edad de 63 años, siguiendo la misma tendencia que se ve a nivel mundial y en datos obtenidos previamente en nuestro medio. Pontillo y colaboradores describieron una mayor incidencia en hombres (2:1) con un pico de incidencia a los 60 años; un estudio realizado por B. Freile y colaboradores describieron en una cohorte de LATAM una mediana de edad de diagnóstico de 63 años. (2,21-23)

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, nuestra población presentó una alta incidencia de tabaquismo (66,1%) mientras que la presencia de ERGE se vio solo en el 16,90% de los pacientes analizados. Esto podría estar relacionado al perfil epidemiológico de la población hospitalaria reclutada en este estudio. Por otra parte, la infección por *H. pylori* estuvo presente únicamente en el 5% de los pacientes, lo que no se corresponde con lo esperado según las cifras de incidencia mundiales (89% de los tumores extra cardiales); esto podría deberse a una búsqueda deficiente de la bacteria en nuestro medio, pero también a la gran prevalencia de otros factores de riesgo que generan gastritis atrófica en la población reclutada. (6)

En cuanto a la localización tumoral, la muestra en estudio presentó valores similares de tumores localizados a nivel distal y proximal, con un leve predominio de los tumores distales. Esto no es comparable con los resultados obtenidos en estudios internacionales, sobre todo en países occidentales, en donde se ha visto un incremento de la incidencia de los tumores proximales vinculado al aumento de la prevalencia de obesidad y consecuentemente de la incidencia de ERGE. Esto nuevamente podría asociarse al predominio de factores de riesgo asociados a la gastritis atrófica, que es factor de riesgo para neoplasias gástricas distales.

Respecto a la histología tumoral, se observó que el tipo difuso es más frecuente que el tipo intestinal. Esto es concordante con el declive mundial de la incidencia del tipo intestinal, mientras que la disminución de la incidencia del tipo difuso fue menos evidente. Las posibles diferencias etiopatogénicas entre estos subtipos histológicos son un área de estudio significativa a nivel mundial, y, por ende, también los factores que explican esta diferencia. (7)

En cuanto al estadio de la enfermedad al momento de diagnóstico, se vio que la mayoría de los pacientes de la muestra fueron diagnosticados en etapa metastásica. Esto puede ser resultado de la presentación inespecífica del cáncer gástrico precoz, la ausencia de métodos de prevención secundaria y la desigualdad sociocultural que aqueja a la población hospitalaria, con dificultades al acceso del sistema sanitario. En países de alta incidencia (Japón, Corea del Sur) se ha demostrado que la realización de métodos de *screening* en poblaciones de riesgo ha permitido el diagnóstico de la enfermedad en etapas precoces, lo que ha aumentado la sobrevida. De la región se destaca a Chile como una zona de alta incidencia, en donde un estudio realizado por los Tapia E., y colaboradores mostró que en su centro solo el 10% de los cánceres gástricos se diagnostican en estadio IV, y el resto en estadios más precoces (al tener más incidencia, la población se encuentra más informada y los diagnósticos se realizan de forma precoz). La tasa de incidencia en Uruguay no justifica la implementación de métodos de *screening*, por lo que el enfoque actual es la prevención primaria que reconoce factores de riesgo y realiza su tratamiento, sobre todo el de la infección por H. pylori, así como mayores campañas de concientización para esta patología. (24,25)

La positividad de PD-L1 en los pacientes analizados en este estudio fue de 38,46%. Un estudio realizado en Asia, Estados Unidos y Europa en el 2018 sobre la prevalencia de Her2/neu y PD-L1 en pacientes con adenocarcinoma gástrico mostró una positividad para PD-L1 de 37%, lo cual es similar a los resultados obtenidos en este estudio. (26).

En cuanto a la SVG se vio una tendencia a la mejoría en los pacientes PD-L1 positivos. Este análisis no fue estadísticamente significativo, probablemente

debido al n pequeño y que solamente un paciente recibió terapia dirigida con Nivolumab con una sobrevida de 22 meses al momento de la realización de este estudio, lo que aumentó la SVG de este grupo de pacientes. Esto respalda lo demostrado en los estudios KEYNOTE-590 y CheckMate-649. (18,19,26)

La sobreexpresión de Her2/neu se observó en un 16% de los pacientes analizados. Revisiones bibliográficas actuales demuestran que a nivel mundial la prevalencia de esta sobreexpresión en los adenocarcinomas gástricos es de 10 a 20%, lo cual es acorde a lo encontrado en este trabajo. (26,27)

No existen estudios que asocien de forma clara la sobreexpresión de Her2/neu con un impacto pronóstico en la SVG, pero sí lo asocian a una mayor tasa de recurrencia. En este estudio se vio que los pacientes Her2/neu positivos presentaron una mediana de SVG inferior. Debido al pequeño tamaño de la muestra y al hecho de que se trata de un análisis univariado, la presencia de sesgos es elevada, lo que le resta validez al análisis de este dato. Además, revisando este grupo de pacientes se observó que ninguno recibió tratamiento oncoespecífico dirigido, siendo un fármaco que no se encuentra incluido en el formulario terapéutico de medicamentos nacional. (1,27,28)

En cuanto a la inestabilidad microsatelital, se obtuvo que el 19% de los pacientes analizados presentaron MSI-H/dMMR. Un metaanálisis realizado en 2018 demostró una prevalencia de 9% de MSI-H/dMMR, cifra menor a la obtenida en este estudio. A lo largo de los años ha sido variable la manera de identificar esta condición, siendo diferente la manera de determinar inestabilidad de microsatélites (por PCR), que las dMMR (PCR o IHQ). La IHQ detecta la expresión de proteínas MMR, pero presenta limitaciones: mutaciones puntuales pueden producir proteínas no funcionales que la IHQ no detecta, generando falsos negativos (que no se encuentran si se busca la pérdida del gen por estudios de PCR). Problemas técnicos también pueden provocar falsos positivos o negativos. Además, la pérdida de una proteína MMR en IHQ no siempre se correlaciona con MSI-H en pruebas de PCR, debido a mutaciones que no afectan la estabilidad de los microsatélites o mecanismos epigenéticos que silencian los genes MMR sin inducir MSI. Estas inconsistencias

reflejan la dependencia de los resultados en la técnica empleada y subrayan la necesidad de estándares diagnósticos uniformes, además de explicar variaciones entre nuestros resultados con otros reportados. A pesar de que el análisis de SVG no fue estadísticamente significativo, se destaca que a los 40 meses únicamente se encontraban vivos pacientes con MSI-H/dMMR; esto es concordante con diversos estudios que destacan la importancia de la MSI-H/dMMR como un factor pronóstico de la SVG por un lado dado a una biología tumoral diferente, y que además son un grupo de alta respuesta a la inmunoterapia. (4,15,16)

La mediana de SVG de la población total fue de 6,62 meses; concordante con que la mayor parte de los pacientes son diagnosticados en etapas metastásicas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad localizada presentaron un mejor pronóstico en comparación con los que debutaron con metástasis. Esto se explica por la posibilidad de implementar un tratamiento curativo en el primer grupo. Contrastando con estudios internacionales, el trabajo realizado por C. Luchini y colaboradores destacó una mediana de SVG de 10,9 meses en pacientes con diagnóstico en estadio IV. Otro estudio realizado en Alemania (Luna y colaboradores) demostró en pacientes con enfermedad diseminada una mediana de SVG de 8,5 meses. Estas discordancias entre países desarrollados y zonas con menos recursos puede deberse a diferencias en el acceso al sistema de salud, a las técnicas de biología molecular y a los tratamientos dirigidos contra blancos moleculares. (4,29)

De los 40 pacientes en estadio IV solo 3 realizaron quimioterapia paliativa; este último grupo presentó una mediana de SVG de 22,167 meses en comparación con la mediana de SVG de 2,333 meses del otro grupo. La quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado enfrenta múltiples desafíos, tanto médicos como socioculturales. Complicaciones como obstrucción gástrica, hemorragias y perforaciones, junto con la malnutrición severa y el estado hipercatabólico de la enfermedad, y el deterioro funcional afectan la tolerancia a los regímenes terapéuticos y dificultan su administración. En países en desarrollo o poblaciones de bajos recursos como

las de esta muestra, las barreras socioeconómicas (acceso al sistema y a terapias dirigidas), agravan esta situación. Este dato invita a la reflexión acerca de la accesibilidad a los tratamientos dirigidos en Uruguay, y demandan un enfoque integral que equilibre la efectividad terapéutica con la calidad de vida, considerando tanto los aspectos médicos como las particularidades socioculturales.

Los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico presentaron una mayor SVG en comparación a los que no pudieron recibirlo. Esto es esperable dado que aquellos con indicación quirúrgica presentaron enfermedad localizada con mejor pronóstico. Los pacientes que recibieron cirugía como única opción terapéutica presentaron una mediana de SVG 23,46 meses, y, los pacientes que asociaron un tratamiento complementario, una mediana de SVG de 24,853 meses (valor p 0,692). Esta leve diferencia de SVG entre ambos grupos no fue la esperada; puede deberse a que la muestra es pequeña y no representativa, que no se completaron los tratamientos complementarios o que este no haya sido el óptimo. Se destaca que solamente 2 pacientes siguieron el plan MacDonald en adyuvancia y el resto quimioterapia exclusiva (que no tiene el mismo beneficio en SVG). (11)

Este estudio presenta la fortaleza de ser el primer análisis de marcadores moleculares en pacientes con cáncer gástrico en Uruguay. Como limitaciones, reconocemos que fue un análisis exploratorio, con una muestra pequeña, y que además fue sesgada debido a que solo se contó con población del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Conclusiones y perspectivas

Mediante este estudio fue posible caracterizar la epidemiología y perfil molecular de los pacientes con adenocarcinoma gástrico tratados en el Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela en el período de 2019 hasta 2024. Se obtuvieron resultados concordantes con la tendencia mundial. Se destaca que el diagnóstico de la mayoría de los pacientes fue realizado en etapas

avanzadas de la enfermedad, lo que explica los malos resultados en SVG observados.

Actualmente el manejo del cáncer gástrico avanzado requiere de la realización de estudios de genética molecular, los cuales permiten implementar terapias personalizadas. El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos tanto al Her2/neu como a puntos de control inmunológicos han demostrado incrementar la SVG en pacientes que presentan enfermedad avanzada. En nuestro país, el Fondo Nacional de Recursos no contempla las terapias dirigidas dentro del tratamiento para el cáncer gástrico, lo que obliga a los pacientes a recurrir a recursos legales (recursos de amparo), generando una marcada inequidad en el acceso a tratamientos avanzados. Además, una proporción significativa de pacientes con enfermedad metastásica no recibió ningún tratamiento oncoespecífico, probablemente debido al perfil clínico de la población atendida en hospitales públicos, combinado con el profundo impacto sistémico que suele generar el cáncer gástrico en etapas avanzadas. Estas circunstancias demandan un enfoque integral que equilibre la efectividad terapéutica con la calidad de vida, considerando tanto los aspectos médicos como las particularidades socioculturales.

Dado que no existen otros trabajos similares a nivel nacional, no es posible contrastar los resultados obtenidos. Debido a la cantidad de pacientes en el estudio, lo realizado se debe considerar como un análisis exploratorio que servirá como punto de partida para el estudio de la prevalencia de estos marcadores en una muestra de mayor tamaño.

Referencias bibliográficas

1. Lauwers Gregory, Kumarasinghe P. UpToDate; 2024-May. [citado 29 de mayo de 2024]. Gastric cancer: Pathology and molecular pathogenesis. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gastric-cancer-pathology-and-molecular-pathogenesis?search=Gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6
2. Pontillo Walerovsky M, Rappa Anido J. Cáncer Gástrico. Clínica Quirúrgica B. Universidad de la República.; 2018.
3. Cancer Today [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
4. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* agosto de 2019;30(8):1232-43.
5. Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir.* noviembre de 2017;69(6):502-7.
6. Chan AOO, Wong B, Feldman M, Grover S. Risk factors for gastric cancer. *UpToDate.* 2005;9:7.
7. On Chan A, Wong B. UpToDate; 2024-Apr. [citado 29 de mayo de 2024]. Epidemiology of gastric cancer. Disponible en: www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=Epidemiology%20of%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
8. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2017;24(12):3683-91.
9. American Cancer Society. cancer.org. 2021 [citado 5 de mayo de 2024]. Tratamiento del cáncer de estómago. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8946.00.pdf>
10. Castro MT, García AB, Arencibia AC, Martín-Arranz MD. Actualización en cáncer gástrico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2024;14(3):128-36.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 6 de septiembre de 2001;345(10):725-30.
12. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mayo de 2016;27(5):763-9.
13. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 1 de septiembre de 2014;513(7517):202-9.
14. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 1 de mayo de 2015;21(5):449-56.
15. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* septiembre de 2022;33(9):929-38.
16. 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. *J Br Surg.* 5 de febrero de 2018;105(3):159-67.

17. Mamon H, C Enzinger P. UpToDate; 2022-Oct. [citado 29 de mayo de 2024]. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. Disponible en: www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?search=Adjuvant%20and%20neoadjuvant%20treatment%20of%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
18. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10302):759-71.
19. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2024;42(17):2012-20.
20. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. diciembre de 2023;402(10418):2197-208.
21. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
22. Cáncer CH de L contra el. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. [citado 10 de noviembre de 2024]. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/home>
23. Freile B, Van Schooten TS, Derks S, Carneiro F, Figueiredo C, Barros R, et al. Gastric cancer hospital-based registry: real-world gastric cancer data from Latin America and Europe. *ESMO Gastrointest Oncol*. diciembre de 2024;6:100088.
24. Leung WK, Wu M shiang, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K guan, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. marzo de 2008;9(3):279-87.
25. Sekiguchi M, Oda I, Matsuda T, Saito Y. Epidemiological Trends and Future Perspectives of Gastric Cancer in Eastern Asia. *Digestion*. 2022;103(1):22-8.
26. Moran D, Maurus D, Rohde C, Arozullah A. Prevalence of CLDN18.2, HER2 and PD-L1 in gastric cancer samples. *Ann Oncol*. 1 de octubre de 2018;29:viii32.
27. Li H, Li L, Zhang N, Wang Z, Xu N, Linghu E, et al. Relationship between HER2 overexpression and long-term outcomes of early gastric cancer: a prospective observational study with a 6-year follow-up. *BMC Gastroenterol*. diciembre de 2022;22(1):238.
28. Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, et al. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Dig Liver Dis*. octubre de 2022;54(10):1419-27.
29. Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, et al. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. *BMC Cancer*. 13 de abril de 2024;24(1):462.

Agradecimientos:

Queremos expresar nuestra gratitud a todos quienes hicieron posible este trabajo:

A nuestros tutores Dra. Dahiana Amarillo, Dr. Ulises Parada y Dr. Edward Delgado por estar siempre presentes para responder nuestras inquietudes y asistirnos a lo largo de este arduo proceso.

Al Residente de Anatomía Patológica Dr. Agustin Felipez, por prestarnos parte de su tiempo y ayudarnos en el testeo de diversos marcadores.

Al Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela y al Departamento de la Clínica Quirúrgica A, por su colaboración.

Al Laboratorio Cibeles, ATGen, Laboratorio CLC y a la Prof. Agda. Andrea Cristiani, que de forma honoraria brindaron sus servicios para realizar el testeo de PD-L1.

Anexo 1: Clasificación TNM para el cáncer gástrico.

Estadio T en el cáncer gástrico

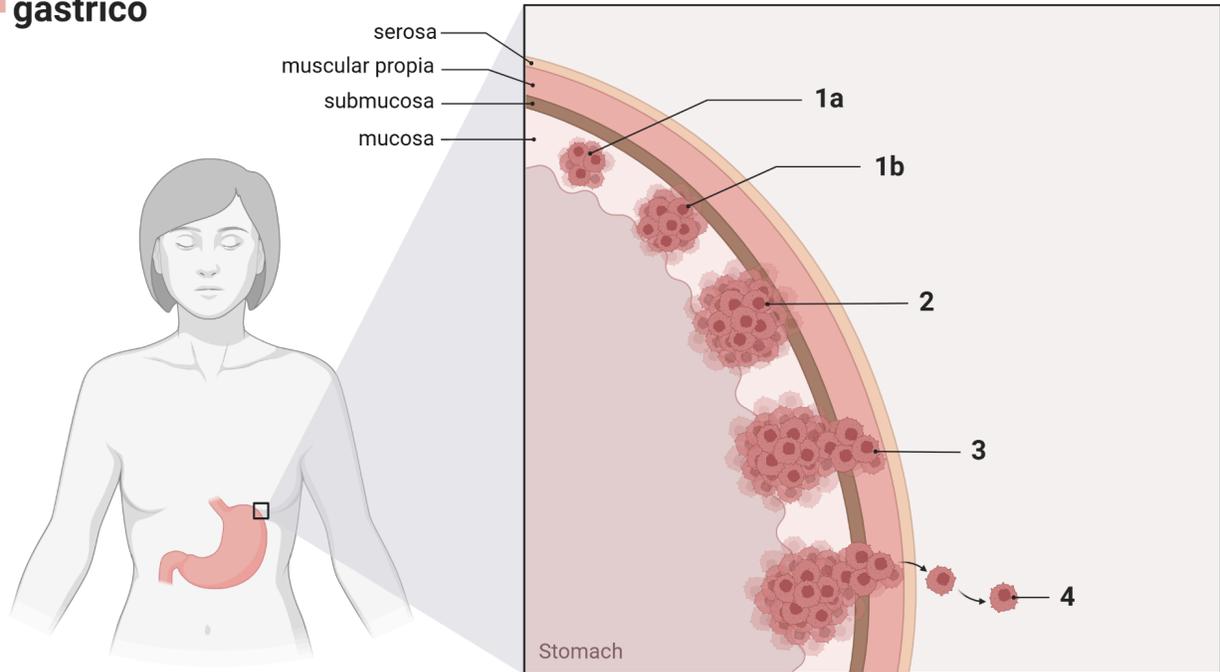


Imagen creada con Biorender

Anexo 2: Inmunohistoquímica.

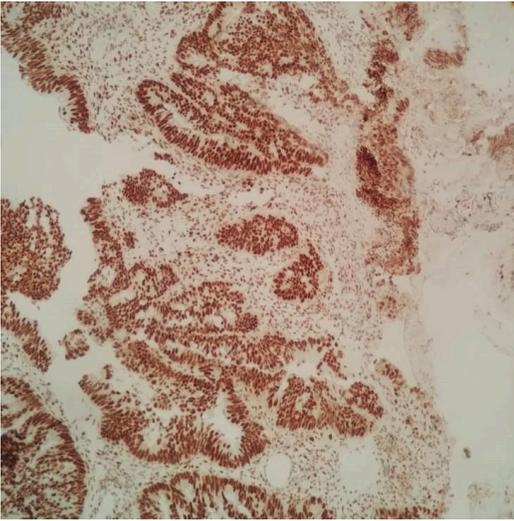
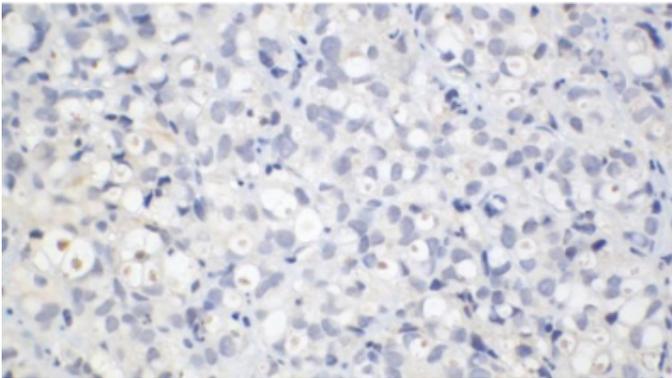
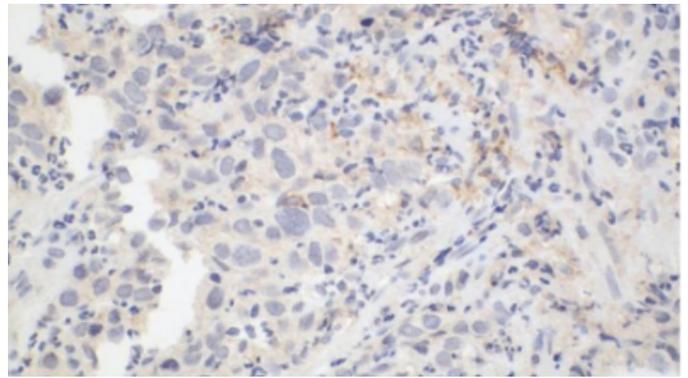


Imagen de IHQ extraída del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela que muestra un MSI-H.

Imágenes de IHQ extraídas de informes:



IHQ de marcador PD-L1 negativo (CPS < 1)



IHQ de marcador PDL1 positivo (CPS >12)

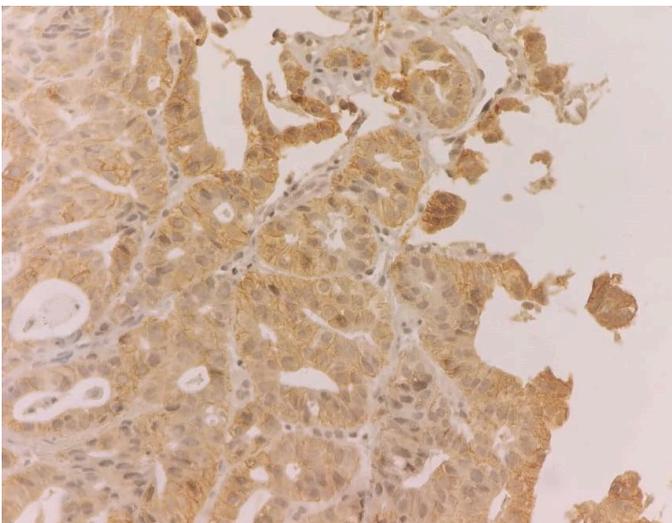


Imagen de IHQ extraída del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela que muestra Her2/neu +++

Anexo 3: Diccionario de variables.

Etiqueta	Nombre	Concepto	Clasificación y escala de medida.	Unidad de medida	Valores posibles
DG	Fecha de diagnóstico	Fecha de primera anatomía patológica con resultado maligno.	Cuantitativa Continua	-	-
Sexo	Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa Nominal	-	Femenino (0) Masculino (1)
Proc	Procedencia	Lugar de origen del paciente.	Cualitativa Nominal	-	Interior (0) Capital (1) Extranjero(2)
Estatus	Estatus	Estado vital de la persona.	Cualitativa Nominal	-	Vivo (0) Fallecido (1)
Dead	Fecha de fallecimiento	Fecha de la constancia de fallecimiento del paciente.	Cuantitativa Continua	-	-
Ult_Not.	Fecha de últimas noticias	Fecha de las últimas noticias que se tiene del paciente.	Cuantitativa Continua	-	-
AgeDg	Edad de diagnóstico	Edad del paciente cuando es diagnosticado de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica.	Cuantitativa Continua	Años.	[0 ; +∞]

ap_tab.	Antecedente de tabaquismo	Antecedentes personales de tabaquismo.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_oh.	Antecedente de alcoholismo	Antecedentes personales de consumo de alcohol.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_hta.	Antecedente de hipertensión arterial	Antecedentes personales de hipertensión.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_dm.	Antecedente de diabetes	Antecedentes personales de diabetes mellitus.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_erge.	Antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico	Antecedentes personales de enfermedad por reflujo esofágico.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_eb.	Antecedentes de esófago de Barret.	Antecedentes de esófago de Barret.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
ap_hp.	Antecedente de Helicobacter pylori	Antecedentes personales de infección por helicobacter pylori.	Cualitativa Nominal	-	No (0) Si (1)
Top	Topografía	Localización anatómica del tumor.	Cualitativa Nominal.	-	Localizado (0) Difuso (1)
TNM	Estadificación tumoral	Estadificación tumoral según el TNM de la octava edición del AJCC.	Cualitativa Nominal.	-	Localizado(0) Metastásico (1)

Histo	Tipo histológico	Patrón histomorfológico según clasificación de Lauren.	Cualitativa Nominal	-	Tipo Intestinal (0) Tipo difuso (1)
PD-L1	Positivos para PD-L1	Proteína transmembrana tipo 1 con papel inmunorregulador en células tumorales.	Cualitativa Nominal.	-	PDL-1 - (0) PDL-1+ (1)
CPS	Valor de CPS	Score de valoración para PD-L1	Cualitativa Nominal.	-	<1 (0) 1-5 (1) 6-10(2) >10 (3)
HER-2	Her 2	Receptor transmembrana tirosin kinasa de la familia EGFR que se encarga de regular el crecimiento celular.	Cualitativa Nominal.	-	HER-2 +++ (0); HER-2 ++ (1); HER-2+ (2) HER-2- (3)
MSI	Inestabilidad microsatelital.	Aumento de mutaciones, cuando se presenta un error en la actividad de la reparación de apareamientos incorrectos.	Cualitativa Nominal	-	Baja (0) Alta (1)
MLH1	dMMR: MLH1	Proteína perdida en test de inestabilidad.	Cualitativa Nominal	-	Baja prob(-1) MLH1 perdida (1) No perdida (0)
MSH2	dMMR: MSH2	Proteína perdida en test de inestabilidad.	Cualitativa Nominal	-	Baja prob(-1) MSH2

					perdida (1) No perdida (0)
MSH6	dMMR: MSH6	Proteína perdida en test de inestabilidad.	Cualitativa Nominal	-	Baja prob(-1) MSH6 perdida (1) No perdida (0)
PMS2	dMMR: PMS2	Proteína perdida en test de inestabilidad.	Cualitativa Nominal	-	Baja prob(-1) PMS2 perdida (1) No perdida (0)
SVG	Sobrevida.	Tiempo vital desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento.	Cuantitativa Continua.	Meses.	[0 ; +∞]
Qx 1º opción	Tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica	Los pacientes que realizaron un tratamiento quirúrgico sin tratamientos complementario s.	Cualitativa Nominal.	-	No (0) Si (1)
NeoAd	Tratamiento neoadyuvante.	Tratamiento previo a la cirugía.	Cualitativa Nominal.	-	No (0) Si (1)
Peri	Tratamiento perioperato rio.	Tratamiento que se realiza tanto previo como posterior a la cirugía.	Cualitativo Nominal.	-	No (0) Si (1)
Qx	Tratamiento quirúrgico	Si el paciente se encontraba en condiciones de operabilidad.	Cualitativa Nominal.	-	No (0) Si (1)

TQx	Técnica quirúrgica.	Procedimiento utilizado para el abordaje quirúrgico.	Cualitativa Nominal.	-	No indicada (0) Gastrectomía subtotal (1). Gastrectomía total (2). Esofagectomía (3)
Ady	Tratamiento adyuvante.	Tratamiento luego de la cirugía.	Cualitativa Nominal.	-	No (0) Si (1)
QtPal	Quimioterapia paliativa.	Tratamiento quimioterapéutico con intenciones paliativas.	Cualitativa Nominal.	-	No (0) Si (1)
CEA	Antígeno carcinoembrionario.	Marcador biológico del antígeno carcinoembrionario.	Cualitativa Nominal.	-	Normal (0) Elevado (1)
CA 19-9	Antígeno carbohidrato 19-9.	Marcador biológico del antígeno carbohidrato 19-9.	Cualitativa Nominal.	-	Normal (0) Elevado (1)
Rec	Fecha de recaída.	Fecha de reaparición del cáncer luego de un tratamiento con intenciones curativas.	Cuantitativa Continua	-	-

Anexo 4: Consentimiento informado telefónico.

Sr./Sra. ... (confirmar que sea la persona correcta)

Buenos días, soy [Nombre del entrevistador], estudiante de sexto año de medicina y junto con 5 compañeros [Nombres] estamos participando en un proyecto de investigación a cargo de los doctores de la Clínica Quirúrgica A y del Servicio de Oncología Dahiana Amarillo, Edward Delgado y Ulises Parada. Lo/la estamos llamando desde el Hospital de Clínicas porque usted fue diagnosticado con cáncer gástrico y se le archivó una muestra del mismo para estudio de anatomía patológica. Usted está siendo invitado/a a participar de la investigación "Perfil molecular de adenocarcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica en una cohorte retrospectiva del Hospital de Clínicas durante el período de 2019-2024".

¿Le gustaría escuchar más información acerca de esto?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por su tiempo.

El propósito de esta información es ayudarle a decidir si nos permite acceder a su Historia Clínica y a su muestra de anatomía patológica.

El objetivo de esta investigación es evaluar la expresión de ciertos marcadores del cáncer gástrico para describir su proporción en Uruguay y valorar futuros tratamientos más dirigidos e individualizados. Se va a realizar en el Hospital de Clínicas.

Este trabajo es valioso ya que hay una alta incidencia de este cáncer en Uruguay y no hay este tipo de estudios en nuestro país. Esta información no se encuentra disponible actualmente en Uruguay y consideramos que podría beneficiar a futuros pacientes que sean diagnosticados con esta enfermedad a la hora de realizar un tratamiento individualizado.

Si acepta participar, accederemos a leer su historia clínica y a su muestra de anatomía patológica para estudiar la presencia o ausencia de determinados

marcadores biológicos. En caso de que no se haya hecho en su tiempo, pediremos nuevamente el estudio de la muestra en un laboratorio externo para determinarlos. Toda la información quedará anonimizada. Los datos quedarán guardados en la computadora de los investigadores y luego se destruirán.

Su participación en esta investigación no tiene riesgos ni tampoco contempla beneficios personales directos. En el caso de que alguna de las preguntas le produzca incomodidad, usted puede dejar de responder en cualquier momento.

Sus datos serán manejados con suma confidencialidad.

Toda la información que usted entregue será usada exclusivamente para los propósitos de esta investigación. Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas o libros y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, le garantizamos que ninguna información que lo identifique va a ser publicada en la investigación; luego de que los reportes del estudio sean publicados, los mismos se eliminarán.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene derecho a no aceptar participar y terminar su participación en cualquier momento, sin mediar explicación y sin consecuencia.

¿Tiene alguna pregunta o duda que nos quiera consultar? ¿Ha comprendido toda la información brindada?

Le dejamos los datos del investigador responsable para que pueda contactarse en caso de ser necesario _____, Teléfono _____; correo electrónico: _____. (esta parte debe señalarse lentamente y ofrecer al participante la opción de tomar nota)

Toda la información que acabamos de comentarle, será enviada vía Mail o Whatsapp para que usted pueda acceder a la misma en el momento que desee.

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación del Hospital de Clínicas por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a 1953 int. 4107 o al mail comite.etica hc@gmail.com

A continuación indique su interés en participar o no en esta investigación.

¿Estaría usted interesado/interesada en participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

Ha comprendido la información y autorizó la revisión de su historia clínica y de su muestra biológica.	
No autorizó la revisión de su historia clínica y de la muestra biológica.	

Identificación del paciente	Nombre de quien recabó el consentimiento	Fecha

Consentimiento informado telefónico subrogado

Me estoy comunicando con el/la Sr./Sra. Familiar de? (para confirmar identidad)

Buenos días, soy [Nombre del entrevistador], estudiante de sexto año de medicina y junto con 5 compañeros [Nombres] estamos participando en un proyecto de investigación a cargo de los doctores de la Clínica Quirúrgica A y del Servicio de Oncología Dahiana Amarillo, Edward Delgado y Ulises Parada. Lo/la estamos llamando desde el Hospital de Clínicas porque su familiar fue diagnosticado con cáncer gástrico y se le archivó una muestra del mismo para estudio anatomía patológica. Nos comunicamos con usted para invitarle a participar de la investigación "Perfil molecular de adenocarcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica en una cohorte retrospectiva del Hospital de Clínicas durante el período de 2019-2024."

¿Estaría usted interesado/interesada en brindar la información clínica de ----- para participar? El propósito de esta información es ayudarle a decidir si acepta brindar los datos de ----- para participar en el estudio de su historia clínica y de su muestra biológica.

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

El objetivo de esta investigación es evaluar la expresión de ciertos marcadores del cáncer gástrico para describir su proporción en Uruguay y valorar futuros tratamientos más dirigidos e individualizados. Se va a realizar en el Hospital de Clínicas.

Este trabajo es valioso ya que hay una alta incidencia de este cáncer en Uruguay y no hay este tipo de estudios en nuestro país. Esta información no se encuentra disponible actualmente en Uruguay y consideramos que podría

beneficiar a futuros pacientes que sean diagnosticados con esta enfermedad a la hora de realizar un tratamiento individualizado.

Si acepta participar, accederemos a leer la historia clínica de ---- y a su muestra de anatomía patológica para estudiar la presencia o ausencia de determinados marcadores biológicos. En caso de que no se haya hecho en su tiempo, pediremos nuevamente el estudio de la muestra en un laboratorio externo para determinarlos. Toda la información quedará anonimizada. Los datos quedarán guardados en la computadora de los investigadores y luego se destruirán.

La participación en esta investigación no tiene riesgos ni tampoco contempla beneficios personales directos. En el caso de que alguna de las preguntas le produzca incomodidad, usted puede dejar de responder en cualquier momento.

Los datos serán manejados con suma confidencialidad.

Los datos de su familiar serán manejados con suma confidencialidad. Toda la información que usted entregue será usada exclusivamente para los propósitos de esta investigación. Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas o libros y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, le garantizamos que ninguna información que pueda identificar a su familiar será publicada en la investigación; luego de que los reportes del estudio sean publicados, los mismos se eliminarán.

La participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene derecho, en nombre de su familiar, a no aceptar participar y terminar su participación en cualquier momento, sin mediar explicación, y sin consecuencias para usted.

¿Tiene alguna pregunta o duda que nos quiera consultar? ¿Ha comprendido toda la información brindada?

Le dejamos los datos del investigador responsable para que pueda contactarse en caso de ser necesario _____, Teléfono _____; correo electrónico: _____.

(esta parte debe señalarse lentamente y ofrecer al participante la opción de tomar nota)

Toda la información que acabamos de comentarle, será enviada vía Mail o Whatsapp para que usted pueda acceder a la misma en el momento que desee.

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación del Hospital de Clínicas por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a 1953 int. 4107 o al mail comite.eticahc@gmail.com

A continuación indique su interés en participar o no en esta investigación.

¿Estaría usted interesado/interesada en participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

Ha comprendido la información y autorizó la revisión de la historia clínica y de la muestra biológica familiar fallecido. de su de su	
No autorizó la revisión de la historia clínica y de la muestra biológica.	

Anexo 5: Tabla de sobrevida.

Tabla de Sobrevida					
Parámetro	N	Mediana	Intervalo de confianza al 95%		Valor-p
			Li	Ls	
Sexo	59				
Masculino	46	7,000	3,477	19,900	0,071
Femenino	13	9,567	1,600		
Procedencia	58				
Capital	35	4,600	1,633	11,967	0,097
Interior	23	9,767	3,967		
Topografía	56				
Localizado	53	6,633	2,330	13,300	0,381
Difuso	3	3,233	1,033		
Histología	59				
Intestinal	25	9,567	3,133	24,833	0,291
Difuso	34	7,000	1,733	14,833	
TNM	57				
Localizado	17	30,367	13,300		<.001
Metastásico	40	3,133	1,733	7,933	
PD-L1	26				
Positivo	10	8,933	4,800		0,484
Negativo	16	2,600	0,867	30,367	
CPS	26				
<1	16	2,600	0,867	30,367	0,830
1-5	5	7,367	4,600		
6-10	3	13,300	6,633		
>10	2	14,133	4,800		

HER2	49					0,003
HER+++	8	0,850	0,567			
HER++	9	3,233	2,233			
HER+	4	15,350	1,600			
Score 0	28	10,500	4,800	30,367		
MSI	34					0,190
Alta probabilidad	10	5,483	0,833			
Baja probabilidad	24	4,700	2,233	19,900		
Tratamiento quirúrgico	59					<.001
Si	21	23,467	13,300			
No	38	2,233	1,600	6,633		
Tratamiento quirúrgico	21					0,692
1° opción terapéutica	10	23,46	7,000			
Tratamiento complementario	11	24,853	9,900			
QT paliativa en estadio IV	40					0,16
Si	3	22,167	3,967			
No	37	2,333	1,633	7,933		