

FACTORES PRONOSTICOS EN EL ADENOCARCINOMA GASTRICO

La evolución del conocimiento en la patología a lo largo del tiempo ha dado lugar a que las características del cáncer gástrico que tengan valor pronóstico hayan variado. Al comienzo eran macroscópicas, incluidas en las clasificaciones de Borrmann o de Stout; posteriormente, histopatológicas ya estén incluidas en clasificaciones (Lauren, Goseki o Carneiro), o no, tales como, localización, márgenes, reacción inflamatoria, invasión perineural, afectación ganglionar regional y el estadio tumoral (TNM) y finalmente de las características fenotípicas y moleculares del tumor (1,2).

La cadherinas son moléculas que juegan un importante papel en la adhesión celular. La E-cadherina es un miembro de esta familia que se expresa en las células epiteliales. La E-cadherina se une con más intensidad a la β -catenina. La expresión anómala o nula es corriente en los carcinomas gástricos poco diferenciados, de tipo difuso y con la capacidad de invasión (metástasis, ganglios linfáticos). No parece existir influencia en la supervivencia, aunque sí parece existir en cambio relación con la β -catenina (3,4).

La inestabilidad de los microsatélites (MSI) se produce por un fallo en los mecanismos de reparación del ADN después de la replicación. Cuando hay inestabilidad se puede inferir que hay una inactivación de los genes reparadores y por tanto un fenotipo de error en la replicación del ADN (RER+). La presencia de RER+ se asocia con pacientes de mayor edad, localización antral del tumor, forma polipoide, tipo intestinal, bajo estadio

y baja incidencia de metástasis ganglionares. El valor del fenotipo RER+ como indicador pronóstico no es concluyente, aunque hay estudios en los que se encuentran diferencias entre los RER+ y RER- (5,6).

El gen Her-2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, codifica una glicoproteína de 185-kDa con actividad tirosinquinasa (c-erbB-2) y muestra semejanza con el EGFR. Su amplificación está en correlación con carcinomas gástricos bien diferenciados, presencia de metástasis ganglionares, profundidad de la extensión tumoral, invasión y mal pronóstico (7). En estudios recientes la supervivencia es menor en los que no expresan esta proteína (8).

La familia de EGF comprende una secuencia de polipéptidos con afinidad por un mismo receptor (EGFR) y una similar actividad biológica (EGF, TGF- α). La expresión de EGFR es mayor en tumores más avanzados y con peor pronóstico. En uno de los últimos trabajos publicados (9) el 47% de los carcinomas gástricos expresaban EGFR con distinta intensidad y existía menor supervivencia en los pacientes con mayor número de células EGFR positivas.

Las anormalidades en el gen p53 es la alteración genética más común en el cáncer. Parece útil como factor pronóstico en los carcinomas gástricos avanzados (10). Existe relación entre p53 y otras características de los carcinomas gástricos, tipo intestinal, metástasis ganglionares, profundidad de la invasión, invasión venosa(11). Se han demostrado diferencias significativas en la supervivencia de los tumores p53+ respecto a los p53- en estudios univariantes (12).

El gen FHIT esta localizado en la región cromosómica 3p14.2 y se expresa anormalmente en los carcinomas gastrointestinales. La perdida de la proteína Fhit ocurre en la mayoría de los carcinomas gástricos tanto intestinales como difusos. La ausencia de expresión, esta relacionada con tumores de mayor grado y estadio y parece influir en la supervivencia (13).

En condiciones normales el ciclo celular esta controlado por ciclinas y por ciclinas dependientes de las kinasas (cdks). En el carcinoma gástrico se ha demostrado sobreexpresión de ciclinas D y E, pero solo la ciclina E parece tener relación con la supervivencia (14). También la baja expresión de cdks (p27) en pacientes que expresan ciclina E es un factor de mal pronóstico (15).

Dentro del ciclo celular existe otro componente a evaluar, la proliferación celular, medida por la expresión de PCNA o por el Ki67 (MIB1). Los estudios sobre su valor en el cáncer gástrico son confusos y se ha relacionado con el tamaño, las metástasis, estadio avanzado y también con la supervivencia, aunque este ultimo punto es más debatido (16).

En resumen, aunque actualmente la incidencia del c. gástrico ha disminuido, la mortalidad ha variado poco y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados(17), los factores pronósticos útiles para que el tratamiento siguen siendo: el estadio, la localización del tumor y el tipo de cirugía realizada (18), tal vez porque la metodología aplicada al estudio de los factores pronósticos fenotípicos y genotípicos no sea la adecuada en este momento.

BIBLIOGRAFIA. -

- 1.-Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology. Juan Rosai,2004,9ª ed,vol.1. Mosby ed.
- 2.- Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers. The application to molecular diagnosis. *Cancer* 1995;75:1410-7.
- 3.- Grabsch H, Takeno S, Neguchi T, Hommel G, Gabbert HE, Müller W. Different patterns of beta-catenina expression in gastric carcinomas: relationship with clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Histopathology* 2001; 39:141-149.
- 4.- Chen HC, Chu RY, Hsu PN, et al. Loss of E-cadherin expression correlates with poor differentiated and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas. *Cancer Letter* 2003;201:97-106.
- 5.- Lee HS, Choi SI, Lee HK, et al. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Modern Pathol* 2002;15:632-640.
- 6.- Seruca R, Santos NR, David L, Constância M, et al. Sporadic gastric carcinomas with microsatellite instability display a particular clinicopathologic profile. *Int J Cancer* 1995;64:32-36.
- 7.- Takunaga A, Onda M, Okuda T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer* 1995; 75:1418-25.
- 8.- Pinto de Sousa J, David L, Alameida R, et al. c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002; 10:247-256.
- 9.- Gamboa-Dominguez A, Dominguez-Fonseca C, Quintanilla-Martinez L, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Modern Pathol* 2004; 17:579-587.
- 10.- Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720-726.
- 11.- Baldus Se, Schneider PM, Monig SP, Zirbes TK, et al. P21/WAF1/cip1 in gastric cancer:associations with histopathological subtypes, lymphonodal metastasis, prognosis and p53 status. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:975-980.
- 12.-Pinto de Sousa J, Silva F, David L, et al. Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:323-34.
- 13.- Capuzzi D, Santoro E, Hauck W, et al. Fhit expression in gastric adenocarcinoma. Correlation with disease stage and survival. *Cancer* 2000;88:24-34
- 14.- Hoyaki K, Koufujii K, Yano S, et al. Immunohistochemical study on the expression of cyclin D1 and E in gastric cancer. *Kurume Med J* 2000;47:199-203.
- 15.- Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, et al. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1214-9.
- 16.- Valerdez-Casasola S, Menéndez-Colunga MJ, Aller-Millan O, Martinez-Rodriguez JM. Pronostic value of clinicopathologic features ki67, cyclin D1, cyclin D3 and CDk4 in gastric carcinoma. *Oncologia* 2004;27:537-543.
- 17.- Casariego Vales E, Pita Fernanadez S, Rigueiro Veloso MT, et al. Supervivencia en 2.334 pacientes con cancer gástrico y factores que modifican el pronóstico. *Med clin (Barc)* 2001;117:361-5.
- 18.- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.