ONCOLOGÍA
roe-solca.ec
ARTÍCULO ORIGINAL

Infiltración linfocitaria tumoral como factor de buen pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado.

Tumor lymphocytic infiltration as a good prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastric cancer.

José Castillo[1], Henry Caballero[2], Verónica Tapia[3].

1. Departamento de oncología clínica del Hospital oncológico Solón Espinosa Ayala, Solca Núcleo de Quito.
2. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital oncológico Solón Espinosa Ayala, Solca Núcleo de Quito.
3. Departamento de patología, Hospital oncológico Solón Espinosa Ayala, Solca, Núcleo de Quito.

***Correspondencia:**

drjcastillo@hotmail.es

Departamento de oncología clínica, Hospital oncológico Solón Espinosa Ayala, Solca Núcleo de Quito. Av. Eloy Alfaro 5394, Quito 170138. Teléfono [593] 0963333000

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 12 de Enero 2022
Aceptado: 2 de Marzo, 2022
Publicado: 4 de Abril, 2022
Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza

Membrete bibliográfico:
Castillo J, Caballero H, Tapia V. Infiltración linfocitaria tumoral como factor de buen pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(1):40-54.

DOI: https://doi.org/10.33821/601

Copyright Castillo J, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0, el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Resumen

Introducción: La relación entre supervivencia e infiltración linfocitaria en el cáncer gástrico se ha determinado como factor pronóstico beneficioso, este estudio local tiene como objetivo determinar la probabilidad de supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico estadios IB al IIIC de acuerdo con el porcentaje de infiltración linfocitaria tumoral.

Metodología: El presente estudio longitudinal se realizó en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala Solca-Núcleo de Quito. El período de estudio de enero del 2013 a enero del 2016, el tiempo de seguimiento terminó en diciembre del 2018. El cálculo de la muestral fue no probabilístico en donde se incluyeron casos de pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de cáncer gástrico con estadios clínicos IB al IIIC, que contaron con una muestra histopatológica de gastrectomías. Se usó la variable: "Porcentaje de infiltración" para el análisis la muestra y se dividió en 3 grupos: G1: infiltración linfocitaria leve, G2: moderada y G3: intensa. Las estimaciones de supervivencia se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos con la prueba de rango logarítmico.

Resultados: 173 pacientes con cáncer gástrico con estadios clínicos IB al IIIC, seguidos a 72 meses, el 60 % son hombres y el 40 % mujeres. Según el porcentaje de infiltración linfocitaria, el 52 % reportaron un porcentaje de infiltración leve, el 21 % moderada y el 27 % intensa. A los 72 meses de seguimiento la supervivencia en G1 fue del 31 %, en G2 fue del 48 %, y en G3 fue del 77 % (P= 0.001).

Conclusión: Se encontró que el grado de infiltración linfocitaria intensa en los pacientes con cáncer gástrico estuvo asociado a una mejor supervivencia en el seguimiento a 72 meses.

Palabras claves:
DeCS: Neoplasias Gástricas, Linfocitos Infiltrantes de Tumor, Análisis de Supervivencia, Sobrevida, Biomarcadores de Tumor.

DOI: 10.33821/601

Abstract

Introduction: The relationship between survival and lymphocytic infiltration in gastric cancer has been determined to be a beneficial prognostic factor. This local study aims to assess the probability of survival in patients with gastric cancer stages IB to IIIC according to the percentage of lymphocytic infiltration.

Methodology: This longitudinal study was conducted at the Solón Espinosa Ayala Solca-Núcleo Cancer Hospital in Quito. The study period was from January 2013 to January 2016; the follow-up time ended in December 2018. The sample calculation was nonprobabilistic and included cases of patients older than 18 diagnosed with gastric cancer with clinical stages IB at IIIC, which had a histo-pathological sample of gastrectomies. The variable "percentage of infiltration" was used to analyze the sample, and it was divided into three groups: G1: mild lymphocytic infiltration, G2: moderate, and G3: intense. Survival estimates were calculated using the Kaplan–Meier method and compared groups with the log-rank test.

Results: A total of 173 patients with gastric cancer with clinical stages IB to IIIC were followed up for 72 months; 60% were men, and 40% were women. According to the percentage of lymphocytic infil-tration, 52% reported a rate of mild infiltration, 21% moderate, and 27% intense. At 72 months of follow-up, survival was 31% in G1, 48% in G2, and 77% in G3 (P= 0.001).

Conclusion: The degree of intense lymphocytic infiltration in gastric cancer patients was associated with better survival at the 72-month follow-up.

Keywords:

MESH: Stomach Neoplasms; Lymphocytes, Tumor-Infiltrating; Survival Analysis; Survival; Biomarkers, Tumor.

DOI: 10.33821/601

Introducción

El cáncer constituye un problema de salud pública, su incidencia está en aumento debido al crecimiento y envejecimiento de la población, así como a una creciente prevalencia de factores de riesgo establecidos como el tabaquismo, el sobrepeso, la inactividad física, factores infecciosos y los cambios en los patrones reproductivos asociados con la urbanización y el desarrollo económico [1, 2]. El cáncer gástrico es el quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado y la tercera causa de muerte oncológica en todo el mundo [3, 4]. La incidencia de cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas, las tasas son más altas en Asia oriental, Europa Oriental y América del Sur y más bajas en América del Norte y partes de África [2].

Cerca del 85 % de las neoplasias malignas de estómago corresponden a adenocarcinomas, mientras que el 15 % corresponden a linfomas, tumores del estroma y leiomiosarcomas [5]. Dentro del estudio molecular del cáncer gástrico se ha determinado que la expresión de la molécula HER 2 es un biomarcador pronóstico y terapéutico [6-8], sin embargo los estudios no son concluyentes ya que un grupo de estudios reportan a la molécula HER 2 no asociada al pronóstico, mientras que dos estudios informan retrospectivamente una asociación positiva significativa. Otro biomarcador es el PD-L1, (Program Dead – Ligand 1) sus siglas están dadas por Ligando 1 de muerte programada o también conocida como CD 274, cuya principal función es la de reducir la proliferación de linfocito CD8, que tendría un papel fundamental en el desarrollo fisiopatológico de algunas neoplasias malignas [9].

La evaluación de infiltración linfocitaria tumoral (TIL) está creciendo en importancia como evidencia ya que presenta valor pronóstico y potencialmente predictiva de TIL en muchos tipos diferentes de tumores y la inmunoterapia muestra resultados interesantes en ensayos y la práctica clínica.

Para algunos tumores sólidos, la cuantificación de la infiltración de linfocitos parecería tener importancia pronóstica, lo que sugiere que la infiltración de linfocitos no es pasiva, sino que puede promover o inhibir activamente el crecimiento tumoral [10]. Como ejemplo, el metanálisis de Yu X. y col. mostró una correlación significativa entre la TIL y los rasgos clínicos en pacientes con cáncer de mama, ya que cuanto más alto es el valor de TIL, no tan solo predice una respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, sino que también implica un mejor pronóstico [11]. Es de suma importancia conocer el pronóstico de un paciente oncológico, el objetivo del presente estudio es determinar si el porcentaje de infiltración linfocitaria tumoral y la presencia del receptor epidérmico humano 2 (HER 2) tumoral intervienen en la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional retrospectivo, de cohorte longitudinal.

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de estadística y el servicio de patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala Solca-Núcleo de Quito. El período de estudio fue dividido en 2 tiempos: el primer tiempo fue la inclusión de pacientes del 1 de enero del 2013 al 31 de enero del 2016, el tiempo de seguimiento terminó el 31 de diciembre del 2018.

Universo y muestra

El universo fue conformado por todos los pacientes registrados en la institución. El cálculo del tamaño muestral fue no probabilístico, tipo censo, en donde se incluyeron todos los casos incidentes en el período de estudio que cumplieron los criterios de ingreso.

Participantes

Se incluyeron casos de pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de cáncer gástrico con estadios clínicos IB al IIIC, que contaron con una muestra histopatológica de gastrectomías en la institución, en la que debió haber sido evaluada el porcentaje de infiltración linfocitaria. Adicionalmente se estableció el criterio de conservación de función renal, hepática y una buena reserva de médula ósea. Se excluyeron mujeres embarazadas con cáncer gástrico, la

presencia de 2 tumores sincrónicos, pacientes portadores de enfermedades autoinmunes, paciente que estén tomando corticoides más de 6 meses y pacientes con cuidados paliativos.

Variables

Las variables fueron edad, sexo, tipo histológico de cáncer. Se usó la variable: "Porcentaje de infiltración" como variable dependiente para el análisis la muestra se dividió en 3 grupos: infiltración tumoral linfocitaria leve (Grupo 1), moderada (Grupo 2) e intensa (Grupo 3), usando el porcentaje de infiltración de tejido menor al 20 %, entre el 21 al 50 % y >50 % respectivamente.

Procedimientos, técnicas e instrumentos

Los datos fueron compilados del sistema médico e informático institucional en un formulario diseñado exclusivamente para tal propósito. La glicoproteína HER 2 fue determinada mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos. Se usó una lista de doble control para incluir los casos, el registro interno del servicio de patología, del área de estadística oncología y su cotejamiento en el expediente clínico electrónico institucional. Los datos fueron validados y curados por el investigador principal.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables categóricas se presentan como porcentajes, en las variables continuas como media y desviación estándar si siguen una distribución normal y mediana (rango) según asimetría de la distribución. Las variables categóricas fueron analizadas con el prueba F de Fisher. Se analizó la supervivencia de los pacientes según el porcentaje de infiltración linfocitario. Las estimaciones de supervivencia se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos con la prueba log-rank. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS, versión 19.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) Y el programa STATA 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

Resultados

Durante el período de estudio se identificaron 375 casos de los cuales se excluyeron 202 casos por no cumplir los criterios de inclusión, teniendo como pacientes analizados 173 con diagnóstico de cáncer gástrico con estadios clínicos IB al IIIC (Figura 1). El 60 % de los casos corresponden a hombres y el 40 % a mujeres. El promedio de edad para toda la población fue 61 ± 15 años. De acuerdo con el porcentaje de infiltración linfocitaria, el 52 % de los casos reportaron infiltración leve, el 21 % moderada y el 27 %. En la tabla 1 se describe las características de los pacientes de acuerdo con el porcentaje de infiltración linfocitaria.

Con respecto a la ubicación del tumor, en el 38.7% de los casos no se especifica la localización del tumor, el 16.2 % se localizaron en el antro pilórico, el 15.6 % en áreas contiguas del estómago, el 11 % en el cardias, el 5.2 % en cuerpo del estómago y en la curvatura menor de estómago, en el píloro el 4.6 %, curvatura mayor de estómago 2.9 % y fondo de estómago

0. 6%. En la tabla 2 se describen la ubicación del tumor según el porcentaje de infiltración linfocitaria.

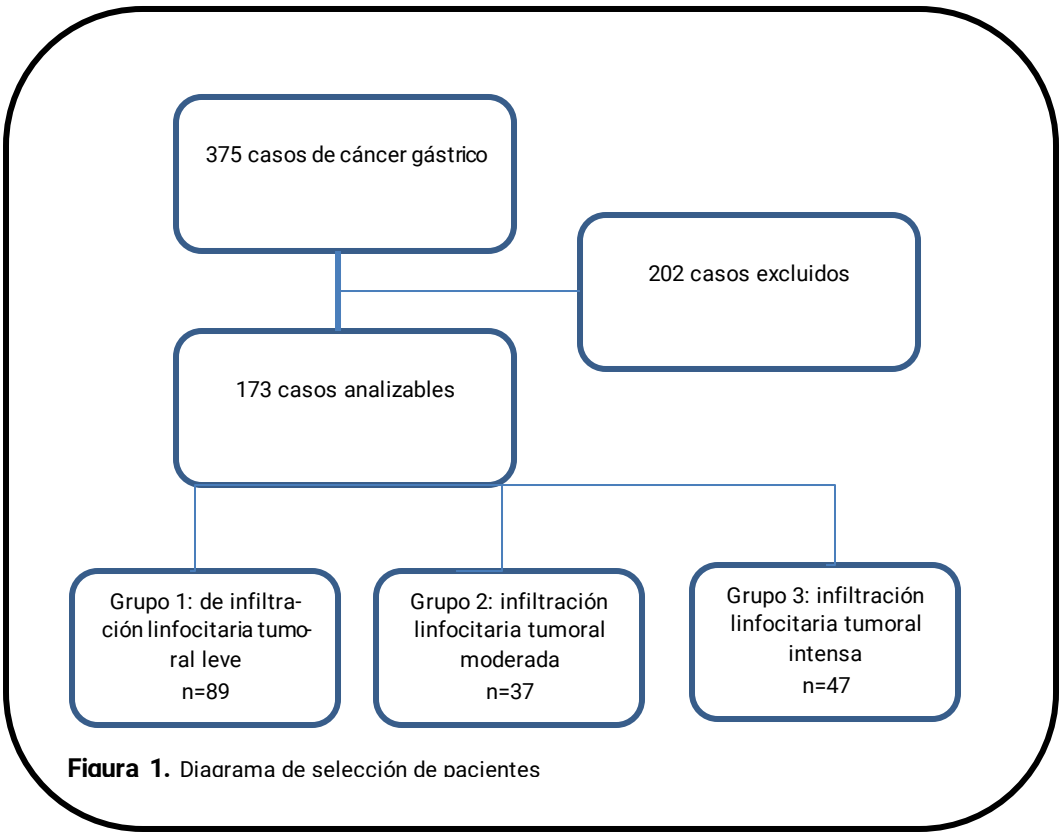

Figura 1. Diagrama de selección de pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes según el porcentaje de Infiltración linfocitaria

Variable	N° Casos	Grupo con infiltración Leve n (%) n= 89	Grupo con infiltración Moderada n (%) n= 37	Grupo con infiltración Intensa n (%) n= 47
Sexo	Hombre Mujer	52 (58.4%) 37 (41.6%)	23 (62.2%) 14 (37.8%)	29 (61.7%) 18 (38.3%)
Edad (años ±DE)		61±14	57 ±17	62 ±15
Carcinoma, SAI	3	3 (3.4%)	0 (0%)	0 (0)
ADCA, SAI	62	31 (34.8%)	13 (35.1%)	18 (38.3%)
ADCA tipo intestinal	5	0 (0%)	3 (8.1%)	2 (4.3%)
Carcinoma tipo difuso	2	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (2.1%)
ADCA tubular	52	25 (28.1%)	13 (35.1%)	14 (29.8%)
ADCA Papilotubular	4	1 (1.1%)	1 (2.7%)	2 (4.3%)
ADCA mucinoso	1	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0)
CCAS	44	27 (30.3%)	7 (18.9%)	10 (21.3%)

DE: Desviación estándar. ADCA: Adenocarcinoma. CCAS: carcinoma de células en anillo de sello.

De acuerdo con el estadio clínico, de los 173 pacientes, el 26.3 % reportaron estadio EIIIC, el 2.2 % estadio EIIIB, el 15.6 % estadio EIIB, el 13.9 % estadio EIIIA, el 11.2 % estadio EIB, y el 9.8 % estadio EIIA. Al revisar los pacientes con infiltración linfocitaria leve la distribución de los estadios IIIC y IIIB ocupan el 55 % de los casos (Figura 2). En los pacientes con infiltración linfocitaria moderada el 51 % de los casos se concentran en el estadio EIIIC y EIIIA (Figura 3).

En los pacientes con infiltración linfocitaria intensa el 21% de los casos se reportaron en el estadio EIIIC (Figura 4).

Tabla 2. Características de los pacientes según el porcentaje de infiltración linfocitaria

Ubicación tumoral	Total	Grupo 1: infiltración Leve n (%) n= 89	Grupo 2 infiltración Moderada n (%) n= 37	Grupo 3: infiltración Intensa n (%) n= 47
NM de cardias	19	6 (6.7%)	11 (29.7%)	2 (4.3%)
NM de fondo de estómago	1	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)
NM de cuerpo de estómago	9	5 (5.6%)	3 (8.1%)	1 (2.1%)
NM de antro pilórico	28	11 (12.4%)	10 (27.0%)	7 (14.9%)
NM de píloro	8	4 (4.5%)	2 (5.4%)	2 (4.3%)
NM de curvatura menor de estómago, no especificada	9	5 (5.6%)	2 (5.4)	2 (4.3%)
NM de curvatura mayor de estómago, no especificada	5	1 (1.1%)	0 (0%)	4 (8.5%)
NM de localizaciones contiguas de estómago	27	16 (18%)	1 (2.7%)	10 (21.3%)
NM de estómago, no Especificada	67	40 (44.9%)	8 (21.6%)	19 (40.4%)

NM: Neoplasia maligna

De los 173 pacientes incluidos en el estudio, a 54 pacientes se realizó la determinación de la positividad de la molécula HER 2 mediante técnicas de inmunohistoquímica, de los cuales 45 fueron negativos, siete positivos y dos reportaron como resultado indeterminado. Con respecto al porcentaje de infiltración linfocitaria y la positividad HER 2, cinco casos fueron positivos en los pacientes con infiltración linfocitaria leve, un caso en pacientes con infiltración linfocitaria moderada e intensa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos el valor de $P = 0.58$ (Tabla 3).

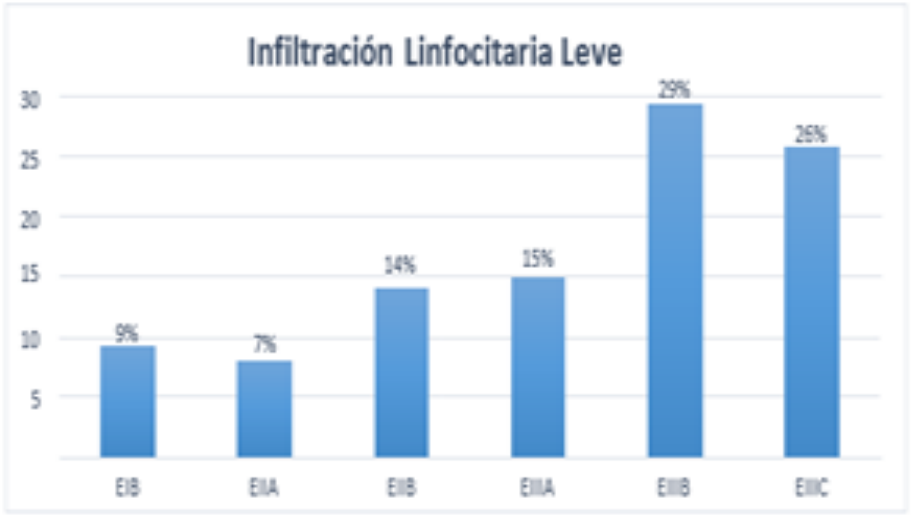

Figura 2. Distribución del estadio clínico en pacientes con porcentaje de infiltración linfocitaria leve.

Tabla 3. Porcentaje de infiltración según el resultado HER 2

Total de muestras analizadas de pacientes con cáncer gástrico HER 2 n=54	HER 2 (+) n=7	HER 2 (Indeterminado) n=2	HER 2 (–) n=45
Infiltración linfocitaria Leve	5	0	20
Infiltración linfocitaria Moderada	1	0	13
Infiltración linfocitaria Intensa	1	2	12

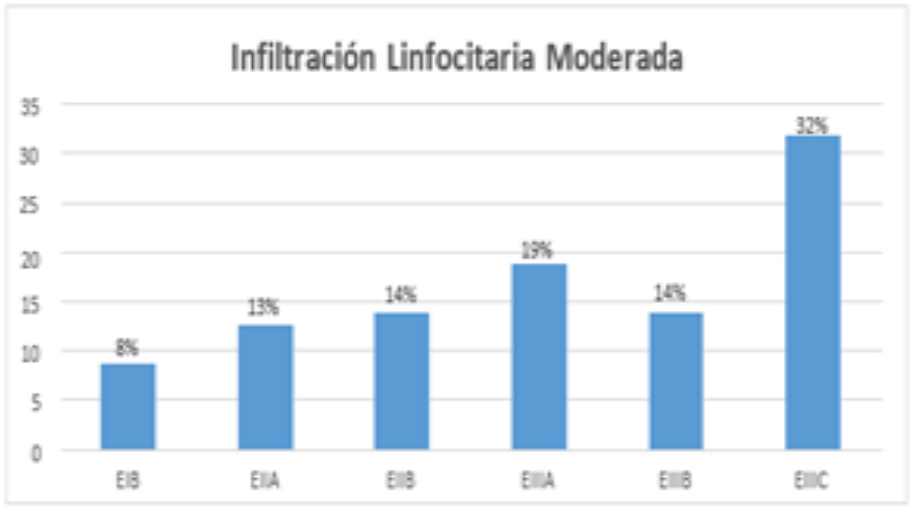

Figura 3. Distribución del estadio clínico en pacientes con porcentaje de infiltración linfocitaria moderada

A los 72 meses de seguimiento la supervivencia del grupo 1 fue del 31 % (IC 95 %: 21 – 41), en el grupo 2 fue del 48 % (IC 95 %: 30 – 64), en el grupo 3 fue del 77 % (IC 95 %: 60 – 87) (Figura 5). La diferencia entre la supervivencia de los tres grupos a los 72 meses fue estadísticamente significativa (P=0.001). Se realizó un análisis interino a los 36 meses en donde la sobrevida fue de 56 %, 63 % y 88 % para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Se evaluó la sobrevida media para a los 42 meses, para el grupo 1 fue de 45 meses, para los grupos 2 y 3 no se alcanzó la sobrevida en este corte.

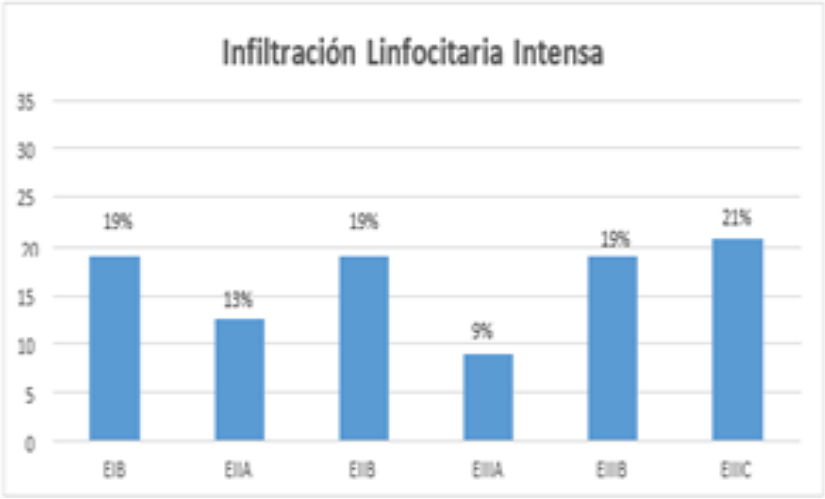

Figura 4. Distribución del estadio clínico en pacientes con porcentaje de infiltración linfocitaria Intensa.

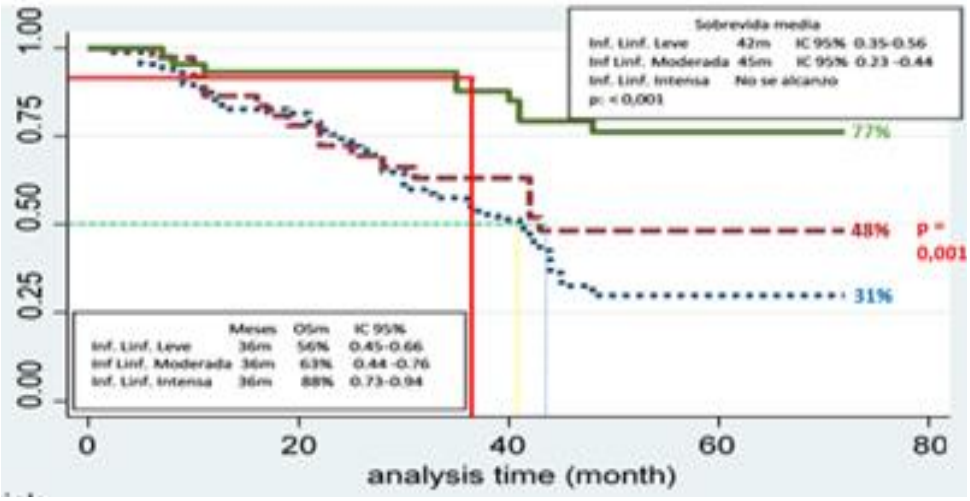

Figura 5. Supervivencia global de acuerdo al porcentaje de infiltración linfocitaria

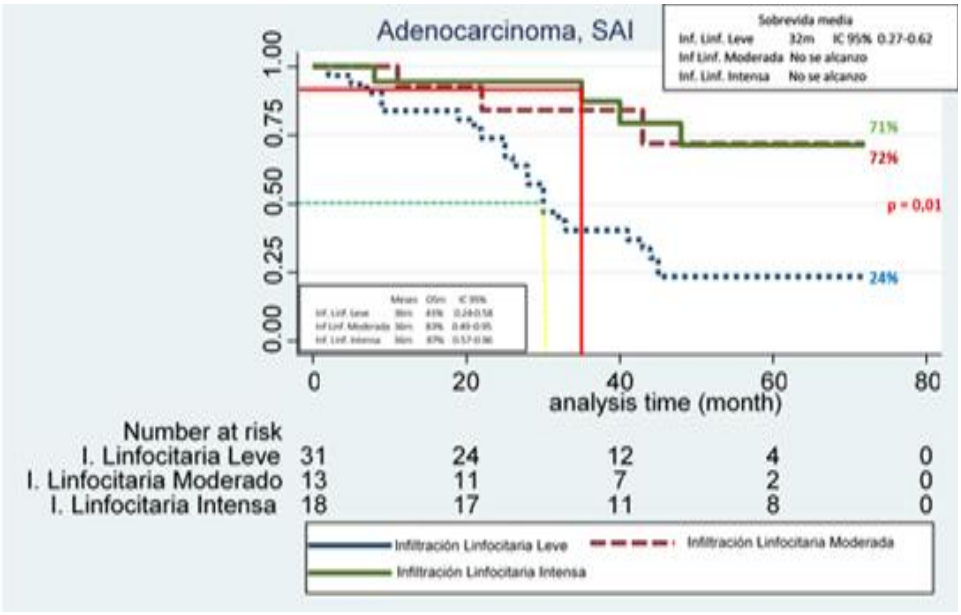

Figura 6. Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma, SAI de acuerdo al porcentaje de infiltración linfocitaria

Análisis de supervivencia según el subtipo histológico

Adenocarcinoma

En el grupo de adenocarcinoma tubular SAI la supervivencia a los 72 meses en el Grupo 1 fue del 24 %, en el grupo 2 fue del 72 % (IC 95 %: 34 % - 90 %), en el grupo 3, fue del 71 % (IC 95 %: 40 % - 88 %). La diferencia entre la supervivencia de los tres grupos a los 72 meses fue estadística-mente significativa (*P*= 0.001) (Figura 6).

Carcinoma de células en anillo de sello

A los 72 meses de seguimiento la supervivencia del grupo infiltración linfocitaria leve fue del 35 % (IC 95 %: 17 % - 53 %), en el grupo infiltración linfocitaria moderada fue del 21 % (IC 95 %: 1 % - 58 %), en el grupo infiltración linfocitaria intensa fue del 69 % (IC 95 %: 30 % - 88 %). La diferencia entre la supervivencia de los tres grupos a los 72 meses no fue estadísticamente significativa (*P* = 0.11) (Figura 7).

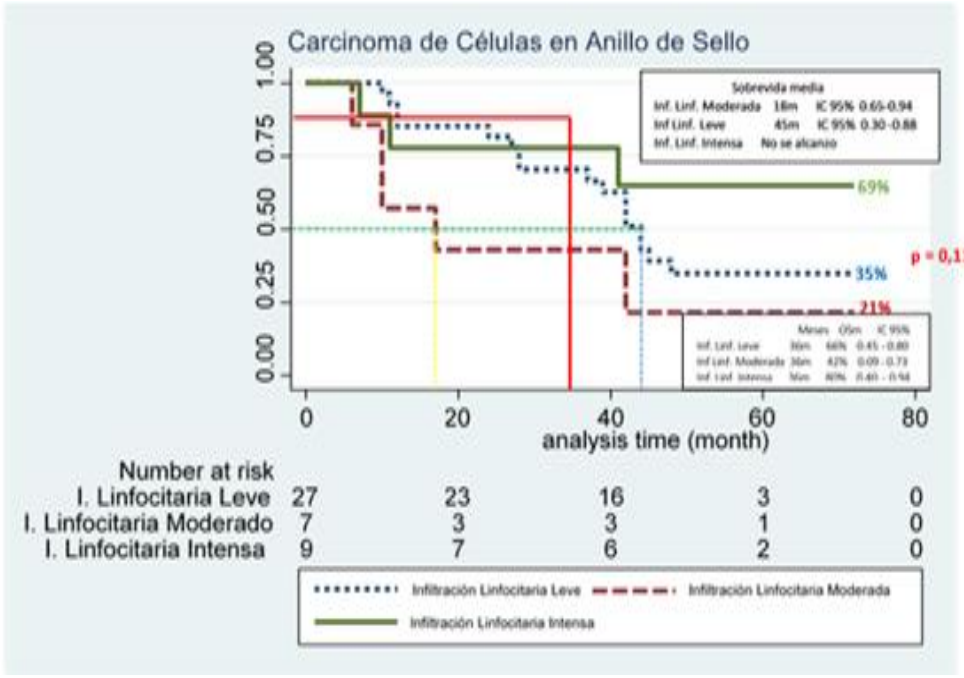

Figura 7. Supervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma de células en anillo de sello de acuerdo al porcentaje de infiltración linfocitaria.

Discusión

Los linfocitos infiltrantes del tumor, forman parte de los factores que determinan el pronóstico y conducta terapéutica, en el cáncer de cérvix, de mama y actualmente se considera el cáncer gástrico [10-12]. Existe evidencia consistente que relaciona la infiltración linfocitaria con la sobre expresión de HER 2, infección por el virus de Epstein Barr, inestabilidad microsatelital y alta expresión de PD-L1 [13-16] en el cáncer gástrico. El presente estudio tiene la limitación de no presentar datos de infección por el virus de Epstein Barr, inestabilidad de microsatelital y expresión de PD-L1, por dificultades técnicas de la institución.

Teniendo como base los estudios iniciales en 1996 por Setälä, quien demostró en un análisis retrospectivo de 321 casos de pacientes con cáncer gástrico que la infiltración linfocitaria intensa fue un importante factor pronóstico con mayor índice de supervivencia a 5 años (P=0.05), el presente estudió reporta una infiltración linfocitaria tumoral leve en 161 pacientes, infiltración tumoral modera en 78 casos e infiltración linfocitaria intensa en 19 casos [17].

Existe controversia en el grupo de infiltración linfocitaria intensa con una diferencia significativa con los dos grupos restantes (P = 0.001), que estaría en favor de los reportes realizados en 1996 por Setälä.

Otro de los biomarcadores muy estudiados en cáncer gástrico es el marcador tumoral HER 2, ya que se dispone actualmente de un medicamento biológico específico, el Trastuzumab. Un estudio previo sobre el tema de linfocitos infiltrantes de tumor y cáncer gástrico, ya

que en un metanálisis [14] en el que se incluyen 15 estudios, 11 de ellos indican una asociación de riesgo con peor pronóstico de supervivencia, sin embargo, la heterogeneidad de estos estudios con reportes diferentes de supervivencia desde el 12 hasta el 79 % no permite tener conclusiones objetivas. En este estudio la supervivencia fue del 77 % a los 72 meses de seguimiento identificó pacientes con cáncer gástrico con expresión de HER 2 y los trató con Trastuzumab, reportando una mejor sobrevida global y libre de progresión [18, 19]. El presente estudio determinó la glicoproteína HER 2 en 54 pacientes que corresponde al 31 % de los casos. La gran mayoría de casos fueron negativos 45/54 (83.3 %), siete casos fueron positivos y dos casos se reportaron como resultado indeterminado. Los casos positivos no se asociaron estadísticamente a ningún grupo de infiltración linfocitaria ya que mostraron 5 casos positivos en los pacientes con infiltración linfocitaria leve, un caso en pacientes con infiltración linfocitaria moderada e intensa sin diferencia estadística entre los grupos (*P*= 0.58). Los resultados no concluyentes se deben al bajo número de pacientes que realizaron HER 2 y nuevos estudios prospectivos deberán evaluar esta asociación.

Se realizó un análisis descriptivo sobre la distribución de estadios clínicos y su relación con el grado de infiltración linfocitaria, observando que el cáncer gástrico como en la mayoría de otros canceres, un 49.5 % de estos se diagnosticaron en estadíos clínicos III. Con respecto a la infiltración linfocitaria, se encontró, que los pacientes con infiltración linfocitaria leve la distribución de los estadios IIIC y IIIB corresponden al 55 % de los casos, en los pacientes con infiltración linfocitaria moderada el 51 % corresponden a los estadios EIIIC y EIIIA y en los pacientes con infiltración linfocitaria intensa, el 21 % se reportaron en el estadio EIIIC.

Los resultados presentados parecen tener una tendencia que a mayor infiltración linfocitaria los estadios clínicos al momento del diagnóstico son más tempranos. Pero esta variable es sujeta a mucho sesgo, como el grado cultural, accesibilidad al sistema de salud, adicionalmente no podemos contrastar con otros estudios por la falta de evidencia científica que nos sustenten este patrón de relación.

Dentro del análisis de subgrupos se realizó una correlación entre el subtipo histológico y las variables: infiltración linfocitaria y sobrevida. Existen estudios que así lo demuestra, como lo descrito por Chang MS y col. [20].

Los datos obtenidos a 72 meses de seguimiento, encontró que la sobrevida de los adenocarcinomas SAI con infiltración tumoral linfocitaria intensa fue de 71 %, para el grupo de la infiltración tumoral moderada fue del 72 % y para el grupo de infiltración linfocitaria leve fue del 24 %, con una diferencia estadísticamente significativa.

En la histología tubular relacionado a la infiltración linfocitaria, se observó una sobrevida a los 72 meses del 90 %, comparada con 29 % y 50 % para los grupos de infiltración linfocitaria leve y moderada respectivamente (*P*= 0.02).

En el análisis del subtipo histológico de células en anillo de sello a los 72 meses de seguimiento la supervivencia del grupo infiltración tumoral linfocitaria leve fue del 35 %, en el grupo infiltración tumoral linfocitaria moderada fue del 21 %, en el grupo infiltración tumoral linfocitaria intensa fue del 69 %.

Existe limitada información sobre esta asociación, se encontró en la literatura una revisión realizada por Jin S. y col. en la que se analizaron 89 casos con este tipo histológico y los TILs, la cual demostró que la mediana de sobrevida global fue de 23.7 meses para aquellos con una infiltración linfocitaria intensa en comparación con 15.8 meses para los que presentaron un TILs bajo. (*P*= 0.033) [21]. Poniendo de relieve que el subtipo histológico de células en anillo de sello no es un factor independiente de mal pronóstico por sí solo, ya que nuestro hallazgo fue que la infiltración linfocitaria intensa favorece el pronóstico, y queda pendiente el

análisis de otras variables como la edad al diagnóstico, etnia, estadio tumoral y grado de diferenciación tumoral intervienen en la supervivencia de estos pacientes, como lo encontrado en el estudio de Taghavi S y col. [22].

Si bien es cierto que esta asociación de relación en el trabajo investigado no presenta una relevancia estadística, la tendencia de que los pacientes con histología de células en anillo de sello sumado a una infiltración linfocitaria intensa tienen mejor supervivencia que los pacientes con infiltración linfocitaria baja. La infiltración linfocitaria se ha convertido en la actualidad en un parámetro clínico patológico que está determinando la conducta terapéutica y proyectar la tendencia en sobrevida del paciente oncológico. Determinar HER 2 en los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado aún no es una norma, estudios futuros deberán plantear como factor pronóstico de supervivencia y realizar un estudio prospectivo.

Conclusiones

El estudio realizado mostró que muestras histopatológicas de pacientes con cáncer gástrico y expresión de infiltración linfocitaria intensa se asoció a mayor sobrevida. La correlación entre la histología tumoral y la infiltración linfocitaria es fundamental, ya que permitió determinar que los pacientes con adenocarcinoma SAI y adenocarcinoma tubular que presentaron infiltración linfocitaria intensa, la sobrevida a 72 meses llegó al 70 %, por el contrario, la infiltración linfocitaria leve al mismo tiempo de seguimiento la sobrevida sobrepasó el 30 %. Con respecto al subtipo células en anillo de sello los resultados obtenidos en relación con la sobrevida no llegaron a ser estadísticamente significativos.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

HER2: son las siglas en inglés de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

José Castillo: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Henry Caballero: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

Verónica Tapia: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores subsidiaron los costos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales con revisión de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.

2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25651787.

3. Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. 2021 Dec 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29083746.

4. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. Toxicol Lett. 1998 Dec 28;102-103:227-34. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00311-7. PMID: 10022258.

5. Jameson, J. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Lozcalzo, J., & Hauser, S. L. (2012). Harrison´s Principles of Internal Medicine. In Harrison`s Principles of Internal Medicine, 18th Edition. LONGO DL, FAUCI AS, KASPER DL et al.

6. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1754-1761. doi: 10.1093/annonc/mdt106. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23524864; PMCID: PMC3690906.

7. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2656-2662. doi: 10.1093/annonc/mds104. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689179.

8. Okines AF, Thompson LC, Cunningham D, Wotherspoon A, Reis-Filho JS, Langley RE, et al. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. Ann Oncol. 2013 May;24(5):1253-61. doi: 10.1093/annonc/mds622. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23233651.

9. Li Z, Lai Y, Sun L, Zhang X, Liu R, Feng G, et al. PD-L1 expression is associated with massive lymphocyte infiltration and histology in gastric cancer. Hum Pathol. 2016 Sep;55:182-9. doi: 10.1016/j.humpath.2016.05.012. Epub 2016 May 31. PMID: 27260946.

10. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 15;12(4):298-306. doi: 10.1038/nrc3245. PMID: 22419253.

11. Yu X, Zhang Z, Wang Z, Wu P, Qiu F, Huang J. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2016 May;18(5):497-506. doi: 10.1007/s12094-015-1391-y. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459255; PMCID: PMC4823351.

12. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Adv Anat Pathol. 2017 Nov;24(6):311-335. doi: 10.1097/PAP.0000000000000161. PMID: 28777143; PMCID: PMC5638696.

13. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. Oncotarget. 2016 Apr 26;7(17):24269-83. doi: 10.18632/oncotarget.8169. PMID: 27009855; PMCID: PMC5029700.

14. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Aug 10;12(8):e0182692. doi: 10.1371/journal.pone.0182692. PMID: 28796808; PMCID: PMC5552131.

15. Kang BW, Seo AN, Yoon S, Bae HI, Jeon SW, Kwon OK, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. Ann Oncol. 2016 Mar;27(3):494-501. doi: 10.1093/annonc/mdv610. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26673353.

16. Liu YX, Wang XS, Wang YF, Hu XC, Yan JQ, Zhang YL, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression in patients with gastric cancer in East Asia: a meta-analysis. Onco Targets Ther. 2016 May 4;9:2649-54. doi: 10.2147/OTT.S102616. PMID: 27226727; PMCID: PMC4863684.

17. .Setälä LP, Kosma VM, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjänen KJ, Alhava EM. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. Br J Cancer. 1996 Sep;74(5):766-72. doi: 10.1038/bjc.1996.434. PMID: 8795580; PMCID: PMC2074696.

18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302. PMID: 20728210.

19. Eiermann W; International Herceptin Study Group. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 1:S57-62. PMID: 11521723.

20. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, Ushiku T, Sakuma K, Ishikawa S, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. Clin Cancer Res. 2006 May 15;12(10):2995-3002. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1601. PMID: 16707594.

21. Fang W, Chen Y, Sheng J, Zhou T, Zhang Y, Zhan J, et al. Association between PD-L1 Expression on Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Overall Survival in Patients with Gastric Cancer. J Cancer. 2017 Jun 3;8(9):1579-1585. doi: 10.7150/jca.18729. PMID: 28775777; PMCID: PMC5535713.

22. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3493-8. doi: 10.1200/JCO.2012.42.6635. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22927530; PMCID: PMC3454770.