

Expresión de mucinas en gastrectomías por adenocarcinoma y su relación con el pTNM en el
Hospital Universitario De Santander Entre 2020 A 2024

Nelson Eduardo Hernández Flórez

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Patología

Director

Julio Cesar Mantilla Hernández

Medico patólogo

Codirectores

Tania Mendoza Herrera

Magíster en Epidemiología

Luis Alberto López Romero

Magíster en Epidemiología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud – Escuela de Medicina

Departamento de Patología

Especialización en Patología

Bucaramanga

2026

Agradecimientos

A mi familia, mis amigos y mi exnovia por su amor incondicional y apoyo constante en cada etapa de este camino.

A mis profesores, por su guía, su ejemplo y por inspirar mi vocación como patólogo.

A Crystal, por acompañar tantas noches de estudio.

Tabla de contenido

Introducción	11
1. Planteamiento y justificación	14
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo General	16
2.2 Objetivos específicos	16
2. Marco teórico	17
2.1 Mucinas y mucosa gástrica normal	17
2.2 Historia natural del cáncer gástrico	18
2.3 Mucinas y lesiones precursoras de cancer gástrico	19
2.4 Mucinas y lesiones invasoras de cáncer gástrico	21
2.5 Gastrectomía y pTNM	23
3. Metodología	25
3.1 Pregunta de investigación	25
3.2 Diseño del estudio	25
3.3 Población	26
3.4 Tamaño de muestra	26
3.5 Criterios de inclusión	27
3.6 Criterios de exclusión	28
4. Procedimientos para recolección de información	28
4.1 Materiales y métodos	28
4.2 Manejo de especimen quirúrgico y procesamiento	28

4.3 Procesamiento de tejidos	30
5. Evaluación de lámina con tinción de rutina	31
5.1 Mucinas para inmunohistoquímica	32
6. Variables	33
7. Instrumento	36
8. Plan de recolección de datos	36
9. Plan del procesamiento de datos	37
10. Análisis univariado	37
11. Análisis bivariado	38
12. Consideraciones éticas	38
13. Tratamiento de datos personales	40
14. Cronograma	41
15. Presupuesto	42
16. Resultados	42
16.1 Análisis descriptivo de datos clínicos e histopatológicos	42
16.2 Análisis descriptivo de variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia	45
16.3 Análisis descriptivo de variables en función de expresión de mucinas en área tumoral	48
16.4 Análisis bivariado entre variables de expresión en mucinas y variables de TNM	51
16.5 Análisis multivariado entre variables de expresión en mucinas y variables de TNM	53
17. Discusión	54
18. Conclusiones	63
19. Conflicto de interés	64

EXPRESIÓN DE MUCINAS EN GASTRECTOMÍAS POR ADENOCARCINOMA	5
Referencias Bibliografía	65
Apéndices	75

Lista de figuras

Figura 1. <i>Expresión de MUC2 en área de metaplasia intestinal</i>	12
Figura 2. <i>Metástasis ganglionar por tumor MUC1 positivo</i>	21
Figura 3. Clasificación pTNM (AJCC 8va Edición).	24
Figura 4. Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico	27
Figura 5. <i>Expresión de MUC1 en carcinoma pobremente cohesivo.</i>	49
Figura 6. <i>Invasión perineural por tumor MUC1 positivo</i>	50
Figura 7. <i>Invasión linfovascular en tumor MUC2 positivo</i>	54

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Variables</i>	33
Tabla 2. <i>Cronograma</i>	41
Tabla 3. <i>Presupuesto</i>	42
Tabla 4. <i>Análisis descriptivo de datos clínicos</i>	43
Tabla 5. <i>Análisis descriptivo de datos histopatológicos</i>	44
Tabla 6. <i>Variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia</i>	46
Tabla 7. <i>Variables en función de intensidad expresión de mucinas en área de metaplasia</i>	47
Tabla 8. <i>Variables en función de expresión de mucinas en área tumoral</i>	48
Tabla 9. <i>Variables en función de intensidad expresión de mucinas en área de tumoral</i>	51
Tabla 10. <i>Análisis bivariado entre mucinas expresadas en área tumoral con variables de pTNM</i>	52
Tabla 11. <i>Análisis bivariado entre fenotipo tumoral con variables de tnm</i>	53

Lista de Apéndices

Apéndice 1. Ficha técnica

76

Resumen

Título: Expresión de mucinas en gastrectomías por adenocarcinoma y su relación con el pTNM en el Hospital Universitario de Santander entre 2020 a 2024*

Palabras clave: Cáncer gástrico, Mucinas, metástasis linfáticas.**

Autor: Nelson Eduardo Hernández Flórez

Palabras clave: Cáncer gástrico, Mucinas, metástasis linfáticas.

Introducción: Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular. En estómago, son las encargadas de establecer la barrera mucosa para protegerlo de factores externos de tipo mecánico, químico y/o microbiológico. Antes y durante la génesis de una neoplasia la expresión de estas proteínas cambia, facilitando la expansión tumoral local y a distancia. Determinar los perfiles inmunohistoquímicos de mucinas en neoplasias respecto al normal, podría impactar en el pronóstico de un gran número de pacientes como predictor de severidad. **Objetivo:** Establecer la relación entre el perfil inmunohistoquímico de mucinas y la severidad del pTNM en gastrectomías indicadas por adenocarcinoma recibidas en el laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander entre 2020 a 2024. **Materiales y métodos:** Estudio observacional analítico de tipo corte transversal. Se evaluaron las mucinas expresadas en área tumoral y adyacente a esta para después correlacionarlas con variables histológicas y su pTNM. **Resultados:** La metaplasia intestinal tipo III fue la más común y se asoció con una mayor frecuencia de invasión linfovascular, invasión perineural y metástasis ganglionares. Los fenotipos tumorales mixto y gástrico fueron los más representativos, con desenlaces clínicos variables. Tanto en el área tumoral como en las zonas de metaplasia intestinal se evidenció una expresión intensa y difusa de MUC1, ausencia de expresión de MUC5AC, y una expresión variable de MUC2. El análisis bivariado no demostró asociaciones estadísticamente significativas entre la expresión de las mucinas y las variables histológicas del sistema de estadificación pTNM. **Conclusiones:** El fenotipo gástrico mostró una tendencia hacia una mayor profundidad de invasión tumoral y una mayor frecuencia de metástasis a distancia. El patrón de mucinas con expresión difusa de MUC1, variable de MUC2 y ausencia de MUC5AC de acuerdo con la evidencia actual, se ha asociado con variables histológicas de peor pronóstico.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Patología Director: Julio César Mantilla Hernández. Especialista en Patología. Codirectores: Tania Mendoza Herrera. Mg. en Epidemiología y Especialista en Medicina Interna y Luis Alberto López Romero. Mg en Epidemiología y PHD (c) Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Abstract

Title: Expression of mucins in gastrectomies for adenocarcinoma and their relationship with pTNM at Santander University Hospital between 2020 and 2024*

Author: Nelson Eduardo Hernández Flórez**

Keywords: Gastric cancer, Mucins, Lymphatic metastasis.

Introduction: Mucins are high molecular weight glycoproteins. In the stomach, they are responsible for establishing the mucosal barrier to protect it from external mechanical, chemical, and/or microbiological factors. Before and during the genesis of a neoplasm, the expression of these proteins changes, facilitating local and distant tumor expansion. Determining the immunohistochemical profiles of mucins in neoplasms compared to normal tissue could impact the prognosis of a large number of patients as a predictor of severity. **Objective:** To establish the relationship between the immunohistochemical profile of mucins and pTNM severity in gastrectomies indicated for adenocarcinoma received in the Pathology Laboratory of the University Hospital of Santander between 2020 and 2024. **Materials and methods:** Cross-sectional analytical observational study. Mucins expressed in the tumor area and adjacent to it were evaluated and then correlated with histological variables and their pTNM. **Results:** Type III intestinal metaplasia was the most common and was associated with a higher frequency of lymphovascular invasion, perineural invasion, and lymph node metastasis. Mixed and gastric tumor phenotypes were the most representative, with variable clinical outcomes. Both in the tumor area and in the areas of intestinal metaplasia, there was intense and diffuse expression of MUC1, absence of MUC5AC expression, and variable expression of MUC2. Bivariate analysis did not show statistically significant associations between mucin expression and histological variables of the pTNM staging system. **Conclusions:** The gastric phenotype showed a tendency toward greater tumor invasion depth and a higher frequency of distant metastasis. The mucin pattern with diffuse expression of MUC1, variable expression of MUC2, and absence of MUC5AC, according to current evidence, has been associated with histological variables of worse prognosis.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Patología Director: Julio César Mantilla Hernández. Especialista en Patología. Codirectores: Tania Mendoza Herrera. Mg. en Epidemiología y Especialista en Medicina Interna y Luis Alberto López Romero. Mg en Epidemiología y PHD (c) Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común y la cuarta causa de mortalidad global relacionada (1); en nuestro país para el 2020 era la primera causa de mortalidad oncológica con 6451 fallecidos (2). Se han propuesto medidas preventivas como cambios en dieta y estilo de vida, pero el pronóstico sigue siendo no favorable por su detección tardía ya que no se cuenta con una guía que permita trazar pautas preventivas específicas para este tipo de enfermedad.

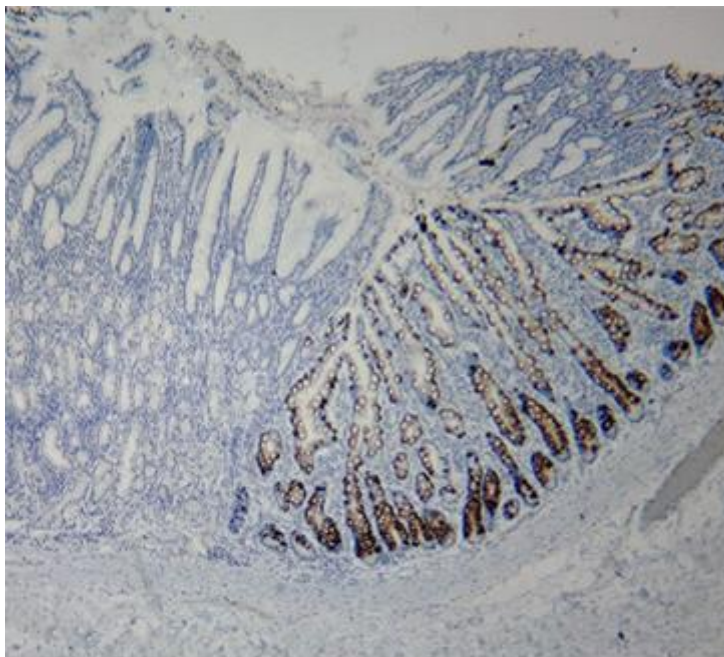
Las mucinas son una familia de glicoproteínas extracelulares de alto peso molecular las cuales pueden ser secretadas o estar unidas a la membrana del epitelio gástrico. Tienen como función la formación de geles para lubricar y proteger la mucosa de factores mecánicos, químicos o microbiológicos externos, además de participar en vías de señalización celular que regulan otras moléculas. Sin embargo, la sobreexpresión o pérdida de algunas mucinas se ha reportado como presente en el proceso de carcinogénesis empleando mecanismos que antes servían como defensa, en el crecimiento y diseminación tumoral.

Normalmente en la mucosa sana se producen MUC1, MUC5AC y MUC6 las cuales son mucinas de tipo neutro. Cada una de ellas tiene zonas específicas donde se expresan con mayor frecuencia: MUC1 está asociada a la membrana celular, se encuentra principalmente en el epitelio gástrico foveolar y en menor medida, en las células mucosas. MUC5AC se restringe al epitelio foveolar del antro y cuerpo gástrico mientras que MUC6 se expresa de forma exclusiva en las glándulas profundas del antro y las células mucosas del cuello glandular en el cuerpo (3). A partir de factores predisponentes como la infección de *Helicobacter pylori* (HP) entre otros, se favorece un ambiente proinflamatorio que en algunos individuos evoluciona a metaplasia intestinal, seguida por displasia intestinal y finalmente, CG. Esta secuencia de eventos altera la expresión usual de

mucinas causando la disminución de MUC5AC, sobreexpresión de MUC6 y producción de novo de mucinas intestinales como la MUC2, característica de la metaplasia intestinal (**Figura 1**) (3)

Figura 1.

Expresión de MUC2 en área de metaplasia intestinal



Numerosos estudios han explorado la correlación entre la expresión de mucinas en tumores gástricos y sus características histológicas. En el CG temprano, los tumores pertenecientes al subgrupo Pen A según los criterios de Kodama (masas nodulares elevadas con extensa invasión submucosa) sobreexpresan MUC6 y se relacionan con peor pronóstico (4). En el CG invasivo considerando el patrón de expresión de mucinas, se ha clasificado en cuatro fenotipos para facilitar el estudio de su comportamiento biológico: el fenotipo gástrico muestra expresión exclusiva de MUC1, MUC5AC y/o MUC6; el fenotipo intestinal expresa MUC2, MUC3, MUC4 y/o MUC13; el fenotipo mixto; y el fenotipo nulo o no clasificable (5). La frecuencia de presentación de estos

fenotipos varía entre las distintas series de casos, y los datos en la literatura son dispares respecto a cuál de ellos presenta mayor agresividad o potencial metastásico. Algunos estudios sugieren que los tumores con fenotipo mixto tienden a mostrar una mayor profundidad de invasión, en otros reportes, el fenotipo gástrico ha mostrado una mayor frecuencia de metástasis a distancia (6). En términos generales con la progresión de la neoplasia local y a distancia se postula, disminuye el fenotipo gástrico y aumenta el intestinal (7).

Dada la amplia evidencia disponible y considerando además la necesidad de generar conocimiento específico en nuestra población, se propone realizar el presente estudio en el área metropolitana de Bucaramanga, utilizando muestras de gastrectomías totales o subtotales remitidas al laboratorio de patología del Hospital Universitario de Santander (H.U.S.) por diagnóstico de adenocarcinoma gástrico. La caracterización de mucinas representa una herramienta costo-efectiva para la identificación de patrones histológicos asociados a peor pronóstico, lo cual podría contribuir a la selección de estrategias terapéuticas más ajustadas a las características biológicas de cada caso.

1. Planteamiento y justificación

El CG es el quinto cáncer más frecuente en el mundo con 1.08 millones de casos nuevos por año y la cuarta causa de muerte oncológica con 770.000 muertes por año, Asia del Este tiene la mayor incidencia seguida por Europa central y finalmente Suramérica, donde los cuatro países con mayor número de casos nuevos por año son Perú, Chile, Costa Rica y Colombia. Es dos veces más frecuente en hombres con edad de presentación variable según la zona geográfica, siendo de pacientes jóvenes en países africanos y edad media a alta en regiones de mayor incidencia (8). Para el 2020 en Colombia fueron reportados 113.221 casos nuevos de cáncer, el de estómago era el cuarto con mayor incidencia después de mama, próstata y colorrectal con 8.214 casos para ambos sexos. Fue el segundo más frecuente en el sexo masculino y de las 54.987 muertes atribuibles a cáncer, este aportó la mayoría con un 11.7% (6451) (9)

El pronóstico del CG empeora por un diagnóstico tardío producto de la falta de síntomas tempranos. En países como Japón donde se establecen programas de tamizaje, más de la mitad de los casos son detectados en su fase temprana lo cual ha llevado a asegurar una supervivencia a 5 años casi del 100% (10); a pesar de las estadísticas nacionales, en nuestro país no hay programas de control ni prevención que impacten sobre su importante carga de enfermedad, llegando en muchos casos a la imposibilidad de una cura certera.

En países con gran incidencia de CG como China, los estudios sobre costos en la atención de esta patología muestran variación en función de su estadio, llegando a sobrepasar los 10.000 dólares en las etapas más avanzadas (11). En Colombia, departamentos con alta incidencia como Boyacá del periodo de 2010 a 2019 mostraron una pérdida de 34.2 AVAD por cada 1000 personas

donde 30.5 fueron debidos a años perdidos por muerte prematura y 3.72 por años vividos con discapacidad (2).

Todo lo anterior tiene un impacto significativo en la población en términos de morbilidad, pérdida de años de vida y costos para el sistema de salud, lo que resalta la necesidad de desarrollar líneas de investigación orientadas a la identificación de biomarcadores útiles para el diagnóstico, pronóstico y/o predicción de respuesta terapéutica (12). El papel de la expresión de mucinas en los tumores gástricos no está completamente dilucidado, ya que no existe una agrupación clara que permita establecer cuáles patrones de expresión se asocian de manera consistente con mejor o peor pronóstico (5). Además, su estudio se ve dificultado por la gran heterogeneidad biológica de esta neoplasia, tanto en términos de tipos histológicos, como de grado de diferenciación y patrones de infiltración (13).

Este trabajo tiene como objetivo explorar la relación entre variables histológicas y de extensión locorregional en gastrectomías por adenocarcinoma gástrico, con la expresión de mucinas como posible marcador de severidad en la evolución clínica de los pacientes. La realización del estudio en una población del nororiente colombiano, una región con alta incidencia de esta neoplasia permitirá generar una base de datos local que contribuya a establecer posibles asociaciones entre estos factores. Además, este trabajo dio continuidad al estudio previo desarrollado por el Dr. Sergio Serrato, Médico Patólogo, quien evaluó la expresión de mucinas en lesiones preneoplásicas en Málaga, Santander. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio de este tipo realizado en la región, por lo que sus resultados podrán servir como base para futuras investigaciones de mayor alcance en el contexto nacional.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Establecer la relación entre el perfil inmunohistoquímico de mucinas y la severidad del pTNM en gastrectomías indicadas por adenocarcinoma recibidas en el laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander entre 2020 a 2024.

2.2 Objetivos específicos

- Establecer la asociación de la expresión de MUC1, MUC2 y MUC5AC en función de las diferentes características macroscópicas e histológicas en área tumoral y adyacente
- Determinar la asociación de la expresión de MUC1, MUC2 y MUC5AC con la clasificación de severidad medida por pTNM establecido por el patólogo.
- Establecer la relación entre la expresión de MUC1, MUC2 y MUC5AC y la identificación de HP

2. Marco teórico

2.1 Mucinas y mucosa gástrica normal

Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular que están constituidas por una apomucina central y cadenas laterales de carbohidratos que aportan el 50% de su masa; la mayoría de glicosilación de mucinas se constituye por O-glucanos unidos a residuos de serina o treonina (3). Su función primera es guardar la barrera mucosa que recubre el epitelio gástrico para protegerlo del daño de agentes externos como ácido, pepsina, microorganismos, medicamentos y el ambiente inflamatorio circundante. Las mucinas se dividen en dos grandes grupos: secretadas (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC19) y unidas a la membrana, que conforman parte integral del glicocáliz (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC13, MUC15–17, MUC20, MUC21, MUC22) (14). Asimismo, pueden clasificarse según su composición química en neutras y ácidas: las neutras son secretadas predominantemente por el epitelio gástrico, así como por las glándulas pilóricas y duodenales; en cambio, las ácidas se localizan principalmente en las células caliciformes y en las glándulas intestinales (15). Alteraciones en su expresión —ya sea en forma de sobreexpresión, pérdida o modificaciones en su glicosilación— se correlacionan con cambios en el microambiente celular, contribuyendo a la pérdida de polaridad epitelial y facilitando procesos de progresión tumoral, como la invasión, la proliferación y la regulación aberrante de las células neoplásicas (14,15).

La mucosa gástrica normal presenta una distribución específica de expresión para cada tipo de mucina. MUC5AC se expresa en las células foveolares del antro y del cuerpo gástrico, mientras que MUC6 se localiza en las células mucosas del cuello y en las glándulas del fondo. Por su parte,

MUC2 se expresa en el intestino adulto normal, particularmente en las áreas perinucleares de las células caliciformes. Asimismo, CD10 se detecta en el borde en cepillo de las células epiteliales (6,10,16).

2.2 Historia natural del cáncer gástrico

El CG es una enfermedad multifactorial, en la que intervienen factores como la susceptibilidad genética, los antecedentes familiares y las exposiciones tóxicas (17). En su patogenia, la infección por HP, reconocida como carcinógeno tipo 1 por la IARC (1), desempeña un papel fundamental dentro de la secuencia de eventos descrita por Correa, que parte de la gastritis crónica y progresa a través de etapas de atrofia multifocal, metaplasia intestinal y displasia, culminando en el desarrollo de CG (18). El riesgo de progresión hacia este subtipo puede ser estimado mediante el sistema OLGA/OLGIM, que se basa en la evaluación de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Otras variantes como el carcinoma pobremente cohesivo no sigue esta secuencia clásica, sino que suele originarse a partir de alteraciones genéticas, predominantemente en individuos jóvenes. En estos casos, mutaciones con pérdida de función del gen *CDH1* afectan las moléculas de adhesión intercelular —principalmente E-cadherina—, lo que conduce a la acumulación de mucina en vacuolas citoplasmáticas y da lugar al desarrollo de este patrón tumoral. Las mucinas participan de manera activa a lo largo de toda la historia natural del CG, desde las etapas iniciales de inflamación crónica; ejemplo de ello se ve con MUC1 y su dominio extracelular que funge como protector frente a la invasión bacteriana en la mucosa gástrica y colónica (5,14). En el contexto de las gastritis atróficas asociadas a la presencia de *HP*, predominan las mucinas ácidas mientras que en ausencia de esta infección, se expresan principalmente las neutras (19).

MUC5B y MUC7 interaccionan con los receptores tipo Toll 4 (TLR4) de células inflamatorias, lo cual favorece su acumulación y contribuye a la generación de un microambiente proinflamatorio. Además, las mucinas presentan epítomos antigénicos que, al interactuar con receptores de células dendríticas, macrófagos y células *natural killer*, inducen una respuesta de inmunosupresión, inhibiendo la actividad citolítica o bloqueando la activación de otros receptores inmunitarios (14).

2.3 Mucinas y lesiones precursoras de cancer gástrico

Se ha descrito la variación de mucinas a lo largo de la historia natural de la enfermedad según los diferentes fenotipos de mucinas respecto a características clínicas y su correlación con cambios genéticos y epigenéticos, lo que ha facilitado desglosar la patogénesis de esta neoplasia. Dong ha estudiado los cambios en la expresión de mucinas en los distintos tipos de gastritis encontrando que, de manera significativa, en la gastritis superficial predominan las mucinas de tipo neutro, mientras que en las atróficas prevalecen las mucinas ácidas (19). Entre las alteraciones más frecuentes en la expresión génica de mucinas inducidas por la infección por *HP* en este contexto, se destacan la disminución de MUC5AC, la sobreexpresión de MUC6 y la expresión de novo de MUC2, característica del fenotipo intestinal. Este patrón alterado de expresión persiste en el epitelio gástrico contiguo a neoplasias gástricas (5).

La metaplasia intestinal se define como el estadio en el cual el epitelio gástrico es reemplazado por un epitelio de tipo intestinal, de manera completa o incompleta. La clasificación más antigua de metaplasia intestinal basada en el perfil de mucinas, diferencia entre las mucinas neutras gástricas, que se tiñen de color rosa-magenta mediante la técnica de ácido periódico de Schiff (PAS), y las mucinas intestinales ácidas, que se visualizan tanto con PAS como con Azul

Alcián (3). Para discriminar entre los dos tipos clásicos de mucinas ácidas, se utiliza la coloración combinada de azul Alcián con alto contenido de hierro diamina, que tiñe las sialomucinas en azul y las sulfomucinas en marrón (20). La metaplasia intestinal completa se caracteriza por la presencia de células caliciformes productoras de sialomucinas, enterocitos con borde en cepillo y expresión de MUC2; este patrón suele correlacionarse con los fenotipos tumorales gástricos o intestinales y se observa con frecuencia en el epitelio que rodea el carcinoma, especialmente en tumores bien diferenciados (6).

En nuestro estudio, proponemos una clasificación de la metaplasia intestinal basada en el patrón de expresión de mucinas en tres grupos: metaplasia intestinal tipo I o completa, que expresa exclusivamente MUC2; tipo II, en la que predominan células caliciformes con expresión de mucinas gástricas como MUC1 y MUC5AC; y tipo III, caracterizada por la coexpresión de MUC1 o MUC5AC con MUC2.

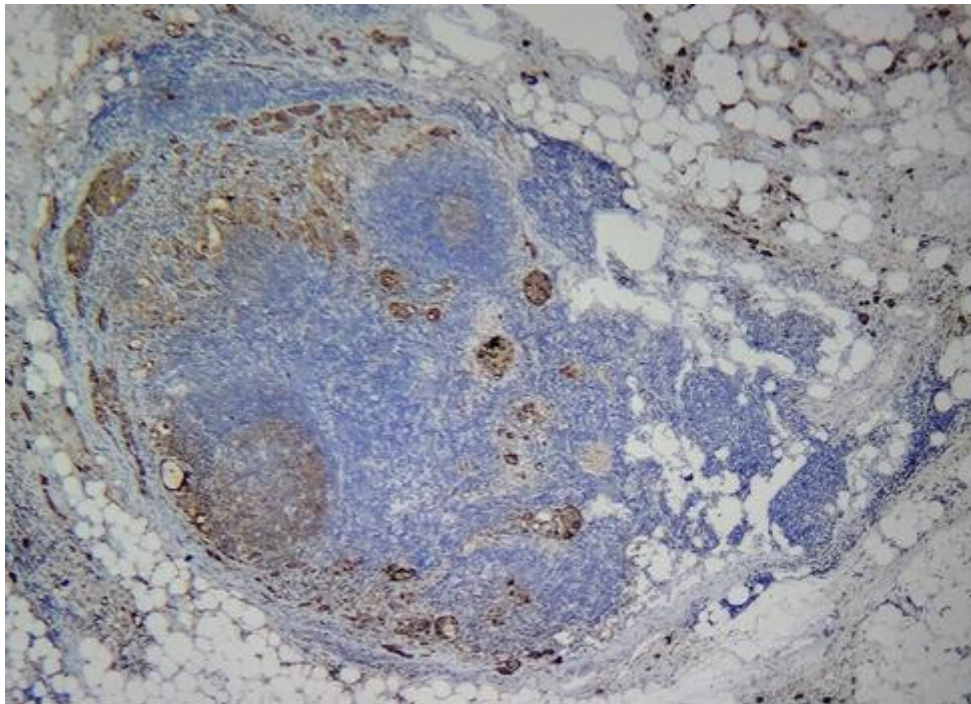
Por último, en cuanto a displasia gástrica según el grado de alteración arquitectónica, actividad mitótica y atipia citológica se puede graduar en bajo y alto grado teniendo esta segunda un riesgo de progresión a CG sustancial. En esta etapa de la historia natural de la enfermedad muchos pacientes no expresan mucinas y la minoría que lo hacen, tienen tanto ácidas como neutras (19); MUC5AC y MUC6 muestran una expresión citoplasmática en las células columnares mientras que MUC2 tiene un patrón difuso en el citoplasma de las células caliciformes. Se distinguen dos tipos principales de displasia: la intestinal y la foveolar (o gástrica). En la primera de estas morfológicamente se distinguen lesiones tubulares, túbulo-vellosas o vellosas y es inmunorreactiva para marcadores como MUC2, CD10 Y CDX2. Por su parte la foveolar de morfología túbulo-vellosa y serrada muestra mucinas apicales neutras y positividad para MUC5AC y MUC6 en el fondo de las glándulas, pero es negativa para MUC2 (10).

2.4 Mucinas y lesiones invasoras de cáncer gástrico

El tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral se correlacionan con la agresividad de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico. Además, a medida que el tumor presenta un mayor tamaño o invasión hacia la submucosa, suele exhibir una mayor heterogeneidad histológica a lo largo de su extensión, lo que se asocia con un riesgo incrementado de invasión linfovascular y metástasis ganglionares (13) (**Figura 2**)

Figura 2.

Metástasis ganglionar por tumor MUC1 positivo



Según su patrón de expresión de mucinas, los adenocarcinomas gástricos se han clasificado en cuatro fenotipos, cada uno se ha asociado con alteraciones moleculares específicas: en el fenotipo gástrico se han reportado inestabilidad de microsatélites en TP73, mutaciones en *CDH1*,

metilación del ADN en *MLH* y sobreexpresión de *IQGAP3*; mientras que en el fenotipo intestinal son más frecuentes las mutaciones en *TP53*, deleciones en *APC*, metilación de *MGMT* y sobreexpresión de *FKTN* (7). Las frecuencias de presentación de los diferentes fenotipos son variables entre las series de casos; sin embargo, al comparar los perfiles de mucinas en etapas tempranas versus avanzadas del cáncer, se ha observado que los tumores en estadios avanzados presentan con mayor frecuencia el fenotipo intestinal (6)

Ante una expresión aberrante de mucinas, las células cancerígenas pueden enmascarar antígenos asociados a tumor, dificultando así su detección y eliminación por el sistema inmune (14). Diversos estudios que han comparado la expresión de mucinas con los desenlaces clínicos de los pacientes han demostrado que disminución en la expresión de MUC5AC se asocia con peor supervivencia, así como con un incremento en la profundidad de invasión tumoral y en la presencia de metástasis linfáticas (21) particularmente en aquellos especímenes que también expresan mucinas como MUC15 y 14 (12). Asimismo, las gastrectomías que presentan altos niveles de expresión de MUC13 o fenotipo intestinal, también se correlacionan con peores variables histológicas (5).

Por otro lado, tumores con sobreexpresión concomitante de MUC1 y MUC2 presentan una mayor probabilidad de invasión vascular, metástasis linfáticas y una menor supervivencia a cinco años (3,22). MUC1 ha mostrado una fuerte correlación entre su sobreexpresión y un peor pronóstico ya que interfiere con la apoptosis por medio de la activación del agente antiapoptótico BCL-Xl y al inhibir translocaciones de tirosin quinasas nucleares (11,23,24). A su vez esta mucina también participa en la transcripción del p53 y en la cascada de vías de señalización como la PI3K-AKT y RAS-RAF-MEK-ERK (25) las cuales son aberrantes en numerosos cánceres humanos y promueven su progresión (26); finalmente también interacciona con moléculas de adhesión

intercelular como la ICAM-1 facilitando la migración de células cancerígenas a través de la pared vascular o en linfocitos T, favoreciendo su anergia dificultando el reconocimiento de antígenos (14) llevando a diseminación local y a distancia.

En conjunto con el MUC16 (también llamado CA 125), MUC 1 se une a receptores tipo Toll de células dendríticas, inactivándolos y disminuyendo así la respuesta T celular efectora. Estas dos mucinas junto con MUC2 y 4 forman agregados con macrófagos y plaquetas protegiendo así las células cancerígenas en la diseminación hematológica facilitando así su extensión y colonización de órganos a distancia. Los neutrófilos ayudan a colonizar metástasis en colon y mama formando redes extracelulares, proceso facilitado por MUC5AC el cual suprime la actividad antitumoral de estas células (14).

En los carcinomas pobremente cohesivos algunos caracterizados por presentar células en anillo de sello se ha identificado a MUC4 como participante de su patogénesis ya que activa las vías de señalización envueltas en la afección de uniones intercelulares (27); También aumenta la supervivencia y extravasación de células tumorales interviniendo con su interacción entre plaquetas y progenitores hematopoyéticos.

2.5 Gastrectomía y pTNM

La estadificación de los adenocarcinomas gástricos se realiza según la 8va clasificación de la junta americana de cáncer (AJCC) donde se toma en cuenta la profundidad de la invasión tumoral (T), el compromiso de ganglios linfáticos (N) y metástasis (M) (**Figura3**).

Figura 3.

Clasificación pTNM (AJCC 8va Edición).

pT Category

☐ pT not assigned (cannot be determined based on available pathological information)

☐ pT0: No evidence of primary tumor

☐ pTis: Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia

pT1: Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa

☐ pT1a: Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae

☐ pT1b: Tumor invades the submucosa

☐ pT1 (subcategory cannot be determined)

A tumor may penetrate the muscularis propria with extension into the gastrocolic or gastrohepatic ligaments, or into the greater or lesser omentum, without perforation of the visceral peritoneum covering these structures. In this case, the tumor is classified as T3. If there is perforation of the visceral peritoneum covering the gastric ligaments or the omentum, the tumor should be classified as T4.

☐ pT2: Tumor invades the muscularis propria#

The adjacent structures of the stomach include the spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, and retroperitoneum.

Intramural extension to the duodenum or esophagus is not considered invasion of an adjacent structure, but is classified using the depth of the greatest invasion in any of these sites.

☐ pT3: Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures##, ###

pT4: Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures##, ###

☐ pT4a: Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)

☐ pT4b: Tumor invades adjacent structures / organs

☐ pT4 (subcategory cannot be determined)

T Suffix (required only if applicable)

☐ Not applicable

☐ (m) multiple primary synchronous tumors in a single organ

pN Category#

Metastatic tumor deposits in the subserosal fat adjacent to a gastric carcinoma, without evidence of residual lymph node tissue, are considered regional lymph node metastases for purposes of gastric cancer staging.

☐ pN not assigned (no nodes submitted or found)

☐ pN not assigned (cannot be determined based on available pathological information)

☐ pN0: No regional lymph node metastasis

☐ pN1: Metastasis in one or two regional lymph nodes

☐ pN2: Metastasis in three to six regional lymph nodes

pN3: Metastasis in seven or more regional lymph nodes

☐ pN3a: Metastasis in seven to 15 regional lymph nodes

☐ pN3b: Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

☐ pN3 (subcategory cannot be determined)

pM Category (required only if confirmed pathologically)

☐ Not applicable - pM cannot be determined from the submitted specimen(s)

☐ pM1: Distant metastasis

Nota. Tomado de College of American Pathologists. (n.d.). Cancer Protocol Templates. Retrieved June 11, 2025, from <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

El CG temprano es aquel que compromete la mucosa y la submucosa independiente del tamaño tumoral y el compromiso ganglionar, este tiene una supervivencia a 5 años mayor al 90%. Los adenocarcinomas que afectan las capas más profundas (T2 – T4) tienen una supervivencia de 7 a 27% a 5 años (8). En algunos estudios no se ha encontrado diferencias significativas entre los fenotipos de mucinas y variables como edad, sexo, tamaño tumoral, profundidad de invasión e invasión linfovascular (6), sin embargo, autores como Koseki (28) y Oya (29) reportaron mayor profundidad de invasión, extensión linfática, venosa y metástasis ganglionar en fenotipos gástricos comparados con el intestinal.

3. Metodología

3.1 Pregunta de investigación

¿La expresión inmunohistoquímica de mucinas es un biomarcador relacionado con la severidad del pTNM en gastrectomías enviadas al laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander de 2020 a 2024?

3.2 Diseño del estudio

El presente se trata de un estudio observacional analítico de tipo corte transversal con muestreo no probabilístico para determinar por medio de regresión logística la existencia de la asociación entre la expresión de las mucinas y las variables histopatológicas escogidas. El pasado 1 de marzo de 2024 se recibió el aval por parte del Comité Técnico Científico de Investigación de

la E.S.E. H.U.S. presidido por la Dra. Marisela Márquez Herrera, respecto al tipo de diseño y metodología del presente trabajo. También fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander el 30 de abril del mismo año.

3.3 Población

Población objetivo: Pacientes mayores de 18 años sometidos a gastrectomía total o subtotal enviada para análisis histopatológico al laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander entre el año 2020 al 2024.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años sometidos a gastrectomía total o subtotal por neoplasia gástrica para análisis histopatológico al laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander entre el año 2020 al 2024.

3.4 Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra para este estudio se tomó en cuenta el trabajo de Wang et. al. quienes evaluaron en 76 pacientes la asociación de MUC5AC con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos como variable desenlace relacionada con peor pronóstico, determinando un OR calculado de 0.08 y un porcentaje de no expuestos positivos de 90%, para un tamaño de muestra mínimo de 36 especímenes, y una adición por perdidas del 10% (4 especímenes) para un total de 40 gastrectomías (**Figura4**). A nivel local entre el 2021 al 2023 se observó un promedio de 17 intervenciones año, lo cual hace factible el estudio al determinar un tamaño total de 44 especímenes.

Figura 4.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95		
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80		
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1		
Porcentaje de No Expuestos positivos	90		
Porcentaje de Expuestos positivos	42		
Odds Ratio:	0.08		
Razón de riesgo/prevalencia	0.47		
Diferencia riesgo/prevalencia	-48		
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	16	14	18
Tamaño de la muestra- No expuestos	16	14	18
Tamaño total de la muestra	32	28	36
Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			

Nota: Tomado de OpenEpi calculadora de código abierto, versión 3.

3.5 Criterios de inclusión

Especímenes de gastrectomías totales o subtotales con diagnóstico de adenocarcinoma en mayores de 18 años procedentes del área metropolitana de Bucaramanga, que fueron intervenidos en el Hospital Universitario de Santander entre 2020 a 2024, recibidos para procesamiento al laboratorio de Patología

3.6 Criterios de exclusión

- Tumor primario desconocido.
- Antecedente de otra neoplasia de tracto gastrointestinal diferente a estómago.
- Antecedente de tratamiento para patología oncológica.
- Tumores con estirpe diferente a adenocarcinomas.

4. Procedimientos para recolección de información

4.1 Materiales y métodos

Se revisaron los reportes de patología de las gastrectomías recibidas en el laboratorio de patología, procedentes del Hospital Universitario de Santander, eligiendo los casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Para cada caso, se diligenció el instrumento con las variables establecidas y se registró la información en una base de datos en hoja de Excel, donde los datos fueron tabulados de manera ordenada según las variables especificadas en dicho apartado.

4.2 Manejo de especimen quirúrgico y procesamiento

El servicio de Patología cuenta con tres etapas de proceso: el preanalítico comprende desde el envío de la muestra rotulada con la información del paciente posterior al acto quirúrgico en un material de cierre hermético, hasta que es almacenado en una cantidad suficiente de fijador de tejidos (formol buferizado al 10% en proporción de 20:1) con el fin de garantizar su preservación.

Se continúa con el proceso analítico en el laboratorio donde se hace el tallado macroscópico de la gastrectomía según los textos guía de procesamiento de tejidos; con el fin de obtener un corte histológico adecuado, se realiza la apertura por la curvatura mayor exponiendo la mucosa gástrica del área tumoral procurando una mejor fijación facilitando su contacto con el formol. Después se realiza el corte del espécimen almacenando los bloques de tejido en el fijador previo a su inclusión en la parafina para tener una calidad de antigenicidad suficiente para la tinción de inmunohistoquímica. Luego de su interpretación para llegar a un diagnóstico, se finaliza con el proceso postanalítico donde se realiza el informe con el estudio realizado y se almacena la muestra en formol por dos semanas posterior al diagnóstico emitido, junto con las láminas y bloques de parafina. El proceso descrito anteriormente se encuentra minuciosamente descrito en el manual de procedimiento para la toma y remisión de muestras a patología del Hospital Universitario de Santander demarcada con el código GAD-PAT-PR-02.

El archivo de láminas histológicas y bloques de parafina está a cargo de un Auxiliar del Laboratorio de Patología. Las láminas son recogidas a diario del área de lectura de microscopia y son archivadas en orden dentro del laboratorio de patología en sitios diferentes a los bloques de autopsia teniendo en cuenta número consecutivo en cajas de cartón marcadas con el número menor y mayor de los bloques guardados por caja. El tiempo de conservación de los especímenes en formol posterior al diagnóstico emitido es de 2 semanas, mientras que las láminas histológicas y los bloques de parafina se guardan durante 10 años. El proceso descrito anteriormente se encuentra minuciosamente descrito en el instructivo para el manejo y custodio del archivo en la patología del Hospital Universitario de Santander demarcada con el código GAD-PAT-IN-02.

4.3 Procesamiento de tejidos

Luego de garantizar las condiciones ideales de los tejidos a procesar descritas se realiza la descripción y registro de las características del órgano teniendo en cuenta dimensiones, peso, relaciones anatómicas y presencia de lesiones. Deben tenerse en cuenta orientaciones anatómicas o quirúrgicas y la distinción entre márgenes y bordes de sección. Se realizan cortes de tejido de un grosor no mayor a 3 mm para obtener muestras aptas para el procesamiento histopatológico con la inclusión en parafina. El proceso descrito anteriormente se encuentra minuciosamente descrito en el manual de procedimiento para macroscopía del Hospital Universitario de Santander demarcada con el código GAD-PAT-PR-06.

Luego de realizados los cortes del espécimen quirúrgico se continúa con el proceso por el cual se busca un producto susceptible de estudio en microscopio de luz con tinciones básicas o inmunohistoquímica. Es sometido a diferentes procesos automatizados de varias horas que buscan preservar su arquitectura celular y hacer posible su estudio ulterior. Se compone de 4 pasos:

1. Deshidratación: se reemplaza el agua del tejido por N-propanol ya que la parafina en la cual será incluido posteriormente no puede penetrar tejidos que la contengan. Para ello se emplean concentraciones en ascenso (70%, 95%, 100%).

2. Aclaramiento: se reemplaza el alcohol por otro agente que le permite al tejido recibir el medio en el cual será embebido. Dicho agente debe ser miscible en alcohol y parafina. Uno de los más comunes es el xilol el cual tiene un alto índice de refracción por lo que el tejido se vuelve transparente (o “aclorado”).

3. Infiltración: el xileno se reemplaza por parafina líquida a temperatura de 59 – 60°C incluyéndolo en un molde y posteriormente en una plancha o zona fría para que se solidifique,

luego se retira el exceso de parafina desbastándola. Este proceso confiere rigidez al tejido lo cual permite cortarlo en fragmentos muy delgados de 3 a 5 micras empleando el micrótopo. Estas secciones se colocan en un baño de flotación a 55°C y luego se retira con un portaobjetos convencional para luego ser secado a 37°C.

4. Tinción: las láminas se pasan por el xilol y luego por alcohol a 96% para eliminarlo. Posteriormente se pasa la canastilla por una batería de coloraciones de xilol y alcohol con concentraciones diferentes. El estudio de rutina se basa en dos coloraciones que son la hematoxilina y eosina. La primera es de pH básico y colorea las estructuras de pH ácido como el núcleo; la segunda hace lo contrario en el citoplasma celular. El núcleo se tiñe de un color púrpura/azulado y el citoplasma de un tono rosado anaranjado. (30)

El proceso descrito anteriormente se encuentra minuciosamente descrito en el manual de procedimiento técnico para histopatología del Hospital Universitario de Santander demarcada con el código GAD-PAT-PR-04.

5. Evaluación de lámina con tinción de rutina

La evaluación histológica con hematoxilina-eosina para el área adyacente al tumor se efectuó empleando el Sistema OLGA para la graduación de la atrofia, el Sistema OLGIM para la metaplasia intestinal y la Clasificación de Viena para la valoración de la displasia epitelial. El tumor fue clasificado según la Clasificación Histológica de la WHO (2019).

5.1 Mucinas para inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica combina técnicas anatómicas, inmunológicas y bioquímicas para identificar componentes de tejidos específicos teniendo como principio una reacción antígeno-anticuerpo por medio de moléculas visibles en microscopio de luz. Permite la visualización y localización de componentes celulares específicos en una célula o tejido mientras que se evalúa la morfología y estructura de este. No solo es útil para el diagnóstico de neoplasias sino también ayuda a determinar pronóstico o estrategias terapéuticas. Después de la fijación en formol y todo el procesamiento de tejido hasta obtener un bloque de parafina, el éxito de la tinción inmunohistoquímica depende de la disponibilidad de un antígeno (31)

Se usaron tres clases de mucinas que serán adquiridas a la casa comercial ZETA Corporation en forma de anticuerpo monoclonal primario murino: MUC-1 (ZM32) (concentración 0.5 ml), MUC-2 (Ccp58) (Concentración 0.5 ml) y MUC-5AC (ZM148) (concentración 0.5 ml) cada uno de los cuales se acompañan por buffer, transportador de proteínas y conservante. Se almacenaron a una temperatura de 2 a 8°C y tienen una expresión citoplasmática en el caso de MUC 1 y de membrana en MUC 2 y MUC5AC. El control de calidad para dichos compuestos será realizado con un control positivo de tejido siendo carcinoma de mama para MUC1, carcinoma de colon para MUC2 y carcinoma gástrico para MUC5 aportados por el histotecnólogo.

Se eligieron dos bloques de parafina por cada caso, uno de la zona del tumor y otro mucosa adyacente para realizar el procesamiento ya mencionado en el apartado de histoquímica para luego marcarse con cada una de las mucinas. La tinción se consideró como positiva cuando al menos 5% o más de las células expresaban el marcador, posteriormente se evaluó la IHC positiva en la totalidad del tumor para determinar el porcentaje de células positivas y se puntuó (Ausente = 1 %

a 4 %; Focal 5 a 20 %; Difusa = 21 % a 100 % Luego se diligenció el instrumento de medición con el respectivo patrón de expresión de cada mucina por parte del investigador principal (Dr. Nelson Eduardo Hernández Flórez) y codirector (Dr. Julio Cesar Mantilla); en caso de no haber consenso respecto al patrón de marcación, se requerirá la lectura de la lámina por un tercer evaluador con experiencia en lectura de biopsias gástricas.

6. Variables

Tabla 1.

Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Edad en años según historia clínica	Numero entero en años	Cuantitativo, discreto.
GENERO	Genero según historia clínica	Femenino o masculino	Cualitativa, nominal dicotómica
TABAQUISMO	Consumo de cigarrillo / tabaco	Consumo o no de cigarrillo / tabaco según historia clínica	Cualitativa, nominal dicotómica.
CONSUMO DE ALCOHOL	Consumo actual o pasado de bebidas alcohólicas	Consumo actual o pasado de bebidas alcohólicas según historia clínica	Cualitativa, nominal dicotómica.
HISTORIA FAMILIAR DE CANCER GASTRICO	Familiares con antecedente de cáncer gástrico	Familiares con antecedente de cáncer gástrico según historia clínica	Cualitativa, nominal dicotómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
LESIÓN PRENEOPLÁSICA PRESENTE Y SEVERIDAD	Presencia de atrofia de glándulas gástricas; Presencia de metaplasia intestinal en biopsia gástrica; Presencia de displasia en epitelio glandular en biopsia gástrica	Información disponible en reporte de histopatología	Cualitativa, nominal politómica.
HELICOBACTER PYLORI	Presencia de Helicobacter Pylori en biopsia gástrica	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
TIPO DE METAPLASIA INTESTINAL SEGÚN MUCINA EXPRESADA	Clasificación de metaplasia intestinal en base al tipo de mucina expresado	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, ordinal politómica.
CLASIFICACIÓN DE LAUREN PARA CANCER GÁSTRICO	Clasificación de neoplasia según la clasificación de Lauren	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica
INVASIÓN LINFOVASCULAR	Presencia de células de carcinoma gástrico dentro de vasos	Información disponible en reporte de histopatología	Cualitativa, nominal dicotómica.
INVASIÓN PERINEURAL	Presencia de células de carcinoma gástrico dentro de nervios	Información disponible en reporte de histopatología	Cualitativa, nominal dicotómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE		DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	
FENOTIPO DE CANCER GASTRICO SEGÚN MUCINA EXPRESADA	DE	Clasificación del cáncer	Resultado de estudio de	Cualitativa, nominal, politómica	
		gástrico en base al tipo	inmunohistoquímica que		
		de mucina expresado	será realizado		
MUCINA EXPRESADA EN CANCER GASTRICO INVASOR	EN	Subtipo de mucina que	Resultado de estudio de	Cualitativa, nominal, politómica.	
		se expresa con mayor	inmunohistoquímica que		
		frecuencia en las	será realizado		
		biopsias con cáncer gástrico invasor			
PROFUNDIDAD DE INVASIÓN TUMORAL	DE	Capa histológica más	Información disponible	Cualitativa, nominal, politómica.	
		profunda alcanzada por	en reporte de		
		el tumor	histopatología		
METÁSTASIS A NODOS LINFÁTICOS	A	Presencia de células	Información disponible	Cualitativa, nominal, dicotómica.	
		tumorales en estroma o	en reporte de		
		espacio subcapsular de ganglio linfático	histopatología		
NÚMERO DE GLANDIOLIS LINFÁTICOS CON TUMOR	DE	Número de ganglios	Información disponible	Cualitativa, nominal, politómica.	
		linfáticos en los que se	en reporte de		
		detectó metástasis	histopatología		
METÁSTASIS A DISTANCIA	A	Reporte imagenológico	Información disponible	Cualitativa, nominal, dicotómica.	
		o clínico de lesiones en	en reporte de		
		órganos diferentes a	histopatología e historia		
		estómago.	clínica		

7. Instrumento

Ver anexo 1.

8. Plan de recolección de datos

Inicialmente se presentó la propuesta al comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander y al comité Técnico Científico de Investigación y de Ética de la E.S.E.-H.U.S. para solicitar el aval con el cual se accedió a la información requerida para llevar a cabo el proyecto.

Al tener la aprobación, se solicitaron los reportes histopatológicos de 40 pacientes contenidos en el archivo del Departamento de Patología que cumplieran con los criterios de inclusión estipulados. A cada uno el investigador principal le asignó un número consecutivo por medio del cual fueron tabulados los datos en la base en Excel sin emplear nombres, documentos de identidad u otros datos personales. Finalmente se realizó la búsqueda de los 2 bloques de parafina para llevar a cabo el proceso descrito en el apartado de procesamiento de tejidos e inmunohistoquímica y así obtener las 6 placas por cada paciente, 3 con inmunohistoquímica de mucinas en área adyacente a tumor y 3 con mucinas en área tumoral.

Únicamente el investigador principal y asesora epidemiológica tenían acceso a la base de datos realizada en Excel. El director de tesis y coinvestigador, Dr. Julio Mantilla, fue el encargado junto con el investigador principal, de hacer la revisión de cada placa obtenida para así terminar de diligenciar el instrumento con los datos de expresión de mucinas.

9. Plan del procesamiento de datos

Los bloques de parafina que fueron usados están en custodia de laboratorio de Patología adjunto al Hospital Universitario de Santander. A los casos seleccionados según los criterios de inclusión se les asignó un número consecutivo aleatorio por parte del investigador para manejar el caso de forma anónima. El proceso para obtener la lámina por medio de los pasos descritos en el apartado de procesamiento de tejidos y tinción de inmunohistoquímica fue realizado en el laboratorio de Patología del Hospital Universitario de Santander por el histotecnólogo contratado por la misma institución. Este hace las veces de proveedor para los reactivos necesarios y cuenta con controles positivos para cada una de las 3 mucinas usadas. La información obtenida del análisis de cada lámina se consignó en la base de datos de Excel construida para tal fin, la cual se exportó y analizó con STATA 12.0 para el análisis descriptivo y bivariado.

10. Análisis univariado

El análisis se realizó a partir de las variables recolectadas tanto en la historia clínica de ingreso al Hospital Universitario de Santander (HUS), como en la evaluación histológica y en la descripción macroscópica registrada en el departamento de Patología. Las variables fueron analizadas según su nivel de medición: se calcularon medias o medianas para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas o nominales, acompañadas de sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. La comparación entre grupos se efectuó previa verificación de la normalidad de los datos, utilizando la prueba de Mann-Whitney o la prueba t

para variables cuantitativas, y las pruebas de chi-cuadrado (χ^2) o Fisher para variables cualitativas. Se consideraron estadísticamente significativas aquellas diferencias con un valor de $p < 0,05$.

11. Análisis bivariado

Se evaluó la asociación entre el fenotipo tumoral y cada una de las variables independientes (T, N y M) mediante regresión logística, utilizando como medida de efecto el *odds ratio* (OR). Se seleccionaron aquellas variables que presentaron una asociación más estrecha, definida por un valor de $p < 0,20$, las cuales, de ser necesario, fueron posteriormente dicotomizadas conforme a los puntos de corte descritos en la literatura. Con el fin de identificar posibles problemas de colinealidad entre las variables seleccionadas, se realizó una matriz de correlación de Spearman, considerando como indicativo de colinealidad un coeficiente de correlación superior a 0,3.

No se llevó a cabo un análisis multivariado debido a las limitaciones del tamaño muestral, que podrían comprometer la validez estadística de los modelos ajustados. Dado que el estudio fue concebido como un análisis exploratorio de carácter descriptivo y bivariado sobre la expresión de mucinas y su relación con variables histológicas y de extensión tumoral, se priorizó este análisis descriptivo. Esta decisión permitió evitar la construcción de modelos potencialmente sesgados por falta de potencia estadística.

12. Consideraciones éticas

El tratamiento de la información del presente estudio se realizó teniendo en cuenta los lineamientos internacionales para la protección y cumplimiento de los derechos humanos tomando como guía lo establecido en el informe Belmont y Consejo de Organizaciones Internacionales de

las Ciencias Médicas (CIOMS) (32). Este se clasifica como un estudio “sin riesgo” de acuerdo con el literal “A” del artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y la Declaración de Helsinki, ya que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Así mismo, puede ser amparada por el parágrafo primero del artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 para dispensar al investigador de la obtención de consentimiento informado.

Los datos del reporte histopatológico obtenidos para el análisis de datos fueron de carácter confidencial, con finalidad académica y científica. La identidad de los pacientes y sus datos personales, no son de interés y no fueron incluidos dentro de las bases de datos utilizadas para el presente estudio, así como tampoco fueron contactados para garantizar la protección de datos personales.

Se declara que no se contó con la financiación de laboratorios farmacéuticos, ni proveedores de insumos o equipos biomédicos. De igual modo tampoco se ofreció estímulo económico de ninguna índole cumpliendo con los siguientes principios:

Principio de beneficencia: en el presente estudio se buscó identificar marcadores inmunohistoquímicos relacionados con un peor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma gástrico, con el fin de contribuir a la mejora en la calidad de la atención mediante un diagnóstico más preciso e intervenciones tempranas en el futuro. Además, en concordancia con la regla general de este principio, no se causó daño a los pacientes, dado que el material de estudio consistió en tejidos previamente obtenidos y archivados en el laboratorio de histopatología (33)

Principio de no maleficencia: no se buscó causar daño sobre la integridad de las muestras evaluadas, garantizando que su manejo se realizó bajo la supervisión de profesionales con formación teórica y práctica rigurosa, adecuada para la ejecución del estudio.

Principio de respeto: se protegió en todo momento la confidencialidad y se evitó cualquier forma de estigmatización de los individuos cuyas muestras fueron analizadas, dado que no se incluyeron datos personales identificables (nombre, dirección de residencia, teléfono).

Principio de justicia: este principio se aplicó mediante la consolidación de una estrategia de control de calidad que aseguró la rigurosidad en todas las etapas de procesamiento de muestras, diagnóstico y emisión de informes derivados de la evaluación de la técnica diagnóstica. Las muestras incluidas en el estudio fueron codificadas para garantizar el anonimato de los pacientes, sin realizar distinción alguna por raza, sexo o lugar de origen.

13. Tratamiento de datos personales

Amparados bajo la Ley 1266 de 2008, la Ley 1581 de 2012, el Decreto 1377 de 2013 y la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, referentes al tratamiento de datos personales en la Universidad Industrial de Santander, el investigador principal de este proyecto declaró que se buscó garantizar la protección del derecho a la privacidad y al buen nombre de todos los participantes, aplicando los principios de legalidad, libertad, veracidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad. En ningún momento se contactó a los sujetos de investigación para la especificación o corrección de datos clínicos.

Adicionalmente, dado que el estudio incluyó datos sensibles, su uso se realizó única y exclusivamente en los casos en que la titular (participante del estudio) hubiera otorgado su autorización explícita y por escrito para dicho tratamiento. De forma similar, el manejo de los datos sociodemográficos, clínicos y de hallazgos microscópicos se llevó a cabo con fines estadísticos, académicos y científicos, adoptando las medidas necesarias para la supresión de la identidad de las participantes. La identidad de las pacientes y sus datos personales no constituyeron objeto de

interés para el grupo de investigación y no fueron incluidos en las bases de datos utilizadas en el estudio. En consecuencia, la información obtenida fue completamente anónima. Se utilizó únicamente el número consecutivo del extendido citológico y el año en que se realizó la toma de la muestra, conforme a la nomenclatura asignada por el protocolo institucional del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander. En ningún momento de la investigación fue necesario contactar a las pacientes, garantizando así la protección de sus datos personales.

La información obtenida en el marco de esta investigación fue resguardada por el investigador principal en un servicio de almacenamiento digital (Google Drive), cuyo usuario y contraseña fueron conocidos únicamente por el investigador principal.

14. Cronograma

Tabla 2.

Cronograma

ACTIVIDADES	Jun – Nov 2023	Dic 2023 – Abril 2024	Mayo 2024	Jun 2024 - Tercer año
Consolidación de idea y elaboración del protocolo				
Autorización por el Comité				
Recolección de la información				
Elaboración de la base de datos				
Análisis de los resultados				
Redacción del informe				
Difusión y publicación				

15. Presupuesto

Tabla 3.

Presupuesto

CONCEPTO	VALOR ESTIMADO
Servicios prestados por el director	\$15.000.000 anual
Compra de reactivos	\$ 6'000.000
Servicios prestados por la codirectora	\$7.000.000 anual
Horas trabajo Residente	\$10.000.000 anual
Gastos papelería	\$100.000
Computador (horas uso)	\$400.000
Bibliografía	\$3.000.000
Publicación en revistas	\$3.000.000
Divulgación y socialización de resultados	\$2.500.000
Participación en eventos académicos (Nacionales e internacionales)	\$5.000.000
Total	\$52.000.000

16. Resultados

16.1 Análisis descriptivo de datos clínicos e histopatológicos

En total se realizó el análisis de 41 gastrectomías por adenocarcinoma donde 72.5% (n=29) eran pacientes del género masculino; más de la mitad reportaron antecedente de tabaquismo, un tercio refirió consumo crónico de alcohol y 10.2% (n=4) tenían antecedentes familiares de CG (**tabla 4**).

Tabla 4.*Análisis descriptivo de datos clínicos*

DATOS CLÍNICOS			
Edad promedio (D.E.)		66.41 ($\pm$ 12.60)	
		N	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	11	27,52
	Masculino	29	72,56
Antecedentes toxicológicos	Alcoholismo	11	26,84
	Tabaquismo	21	51,23
Antecedentes familiares de cáncer gástrico		4	10,26

Fuente: construcción propia.

La presencia de HP en los especímenes fue inocua con solo un caso positivo (2,43%, n=1) y en muy escasa cantidad. En los hallazgos histológicos de patología preneoplásica, la metaplasia intestinal moderada y la displasia leve fueron los dos más comunes siendo identificadas en 56,13% (n=23) y 39,02% (n=16) respectivamente. El promedio del diámetro mayor en lesión tumoral fue de 5.33 cm; el subtipo histológico más común fue el tubular (53,65%, n=22) seguido por el mixto (24,42%, n=10) mostrando grados histológicos 2 y 3 en proporciones similares. El promedio de número de ganglios linfáticos comprometidos por tumor fue 6,22. (**tabla 5**).

Tabla 5.*Análisis descriptivo de datos histopatológicos*

DATOS HISTOPATOLÓGICOS			
		n	Porcentaje (%)
Presencia de H. Pylori.	+ /++++	1	2,43
	++ /++++	0	NA
	+++ /++++	0	NA
	++++ /++++	0	NA
Atrofia	Leve	1	7,32
	Moderada	4	9,76
	Severa	1	2,44
Metaplasia intestinal	Leve	12	29,27
	Moderada	23	56,13
	Severa	6	14,63
	No valorable	2	4,88
Displasia	Leve	16	39,02
	Severa	15	36,59
Subtipo histológico de adenocarcinoma	Tubular	22	53,66
	Mixto	10	24,39
	Mucinoso	4	9,76
	Pobrementemente cohesivo	5	12,2
Grado de diferenciación tumoral	Bien diferenciado	0	NA
	Moderadamente diferenciado	22	53,66
	Pobrementemente diferenciado	19	46,39
Promedio de diámetro tumoral mayor (D.E.)		5,33 (± 2.64)	

DATOS HISTOPATOLÓGICOS			
Promedio	de	ganglios	6.22 (± 8.76)
linfáticos positivos (D.E.)			

Fuente: construcción propia.

16.2 Análisis descriptivo de variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia

La metaplasia intestinal tipo III fue la más prevalente con un 64.93% (n=27) de los casos. Esta se relacionó a su vez con los subtipos histológicos tubular y mixto y mostró con mayor frecuencia variables relacionadas con peor curso clínico tales como profundidad de invasión hasta serosa (61.94%, n=25), invasión linfovascular (61.23%, n=19) y perineural (68.75%, n=11), necrosis tumoral (73.94%, n=17), metástasis a ganglios linfáticos (68.93%, n=20) y metástasis a distancia (60%, n=3) (**tabla 5**); predominó el patrón de expresión inmunohistoquímico con intensidad fuerte para MUC1 y MUC2 aunado a ausencia de MUC5AC (**tabla 6**). La metaplasia tipo I presentó un mayor promedio en número de ganglios linfáticos comprometidos por lesión tumoral y en promedio, el mayor diámetro de metástasis ganglionar con 1.14 cm.

Tabla 6.

Variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia

TIPO METAPLASIA	INVASIÓN LINFOVASCULAR		INVASIÓN PERINEURAL		NECROSIS TUMORAL		METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS		PROMEDIO DE GÁNGLIOS LINFÁTICOS POSITIVOS	METÁSTASIS A DISTANCIA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	Promedio (D.E.)	n	%
Metaplasia intestinal tipo I	8	25,81	3	18,84	4	17,42	7	24,11	7,78 (± 14,72)	2	40
Metaplasia intestinal tipo II	4	12,92	2	12,51	2	8,73	2	6,92	6,75 (± 8,30)	0	NA
Metaplasia intestinal tipo III	19	61,23	11	68,75	17	73,94	20	68,93	5,96 (± 6,64)	3	60

Fuente: construcción propia.

Al tomar en cuenta intensidad de expresión en áreas de metaplasia y grado de diferenciación tumoral, MUC2 y MUC1 fueron las mucina expresadas de forma difusa en tumores moderada y pobremente diferenciados; una vez más MUC5 fue la menos expresada en ambos grados tumorales, estando ausente en más de la mitad de los casos. La metaplasia intestinal tipo

III fue la más común en gastrectomías con neoplasias que muestran fenotipo tumoral gástrico (62,14%, n=25) y mixto (66,73%, n=27).

Tabla 7.

Variables en función de intensidad expresión de mucinas en área de metaplasia

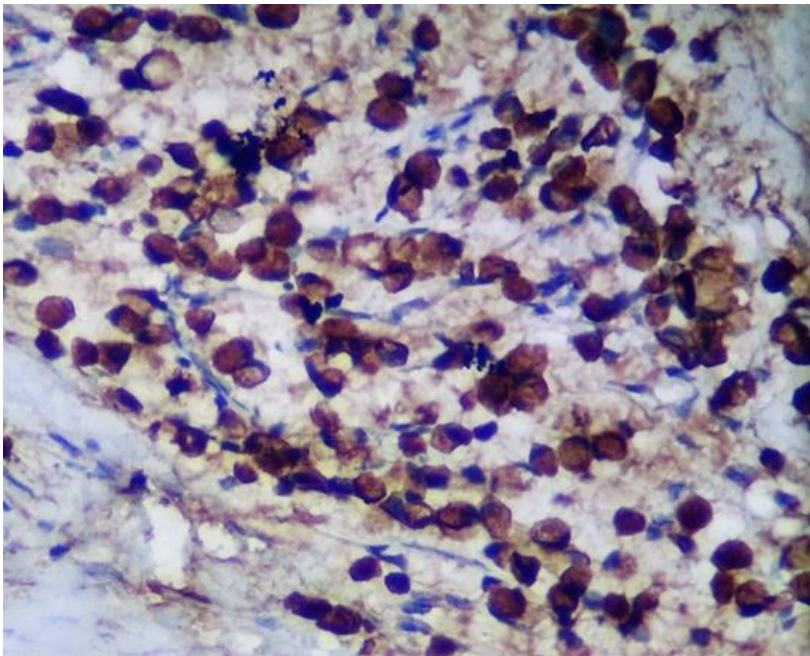
MUCINAS	INTENSIDAD DE EXPRESIÓN	PRESENCIA DE INVASIÓN LINFOVASCULAR		PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL		PRESENCIA DE NECROSIS TUMORAL		PRESENCIA DE METÁSTASIS A GANGLIOS		PRESENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MUC1	Ausente	10	30,3	5	27,8	6	25	9	29	3	50
	Focal	9	27,3	5	27,8	8	33,3	8	25,8	0	NA
	Difusa	14	42,4	8	44,4	10	41,7	14	45,2	3	50
MUC2	Ausente	6	18,2	4	22,2	3	12,5	4	12,9	1	16,7
	Focal	5	15,2	3	16,7	6	25	6	19,4	3	50
	Difusa	22	66,7	11	61,1	15	62,5	21	67,7	2	33,3
MUC5AC	Ausente	21	63,6	12	66,7	14	58,3	21	67,7	6	100
	Focal	9	27,3	5	27,6	7	29,2	7	22,6	0	NA
	Difusa	3	9,1	1	5,6	3	12,5	3	9,7	0	NA

	PRESENCIA DE INVASIÓN LINFOVASCULAR		PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL		PRESENCIA DE NECROSIS TUMORAL		PRESENCIA DE METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS		PROMEDIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS COMPROMETIDOS		PRESENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	Promedio (D.E.)			%
Fenotipo gástrico	17	53.11	7	38.94	14	58.33	16	53.32	6,76 (± 10,60)		4	66.74
Fenotipo intestinal	0	NA	0	NA	0	NA	0	N.A.	0		0	NA

	PRESENCIA DE INVASIÓN DE LINFOVASCULAR		PRESENCIA DE INVASIÓN DE PERINEURAL		PRESENCIA DE NECROSIS DE TUMORAL		PRESENCIA DE METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS		PROMEDIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS COMPROMETIDOS		PRESENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	Promedio (D.E.)		n	%
Fenotipo mixto	13	40.62	10	55.51	9	37.54	12	40	5,35 (± 6,92)		2	33.31
Fenotipo nulo	2	6.23	1	5.62	1	4.21	2	6.73	8 (± 5,66)		0	NA

Figura 5.

Expresión de MUC1 en carcinoma pobremente cohesivo.



El fenotipo mixto mostró mayor invasión perineural (55.51%, n=10) y compromiso hasta la serosa (29%, n=12) (**Figura6**); sin embargo, fue el gástrico el que alcanzó estructuras y órganos adyacentes hasta en el 76.94% (n=10) de los casos. Únicamente dos casos mostraron el fenotipo nulo, pero fue el grupo con mayor promedio de ganglios linfáticos comprometidos ($8 \pm 5,66$) y mayor diámetro de metástasis ganglionar con 2.65 cm. Al tomar en cuenta el tipo de expresión y grado de diferenciación, MUC2 fue la que se expresó con mayor frecuencia en tumores moderadamente diferenciados (63.61%, n=26) y pobremente diferenciados (68.42%, n=28%) mientras que MUC5 fue la mucina menos encontrada (**tabla 9**).

Figura 6.

Invasión perineural por tumor MUC1 positivo

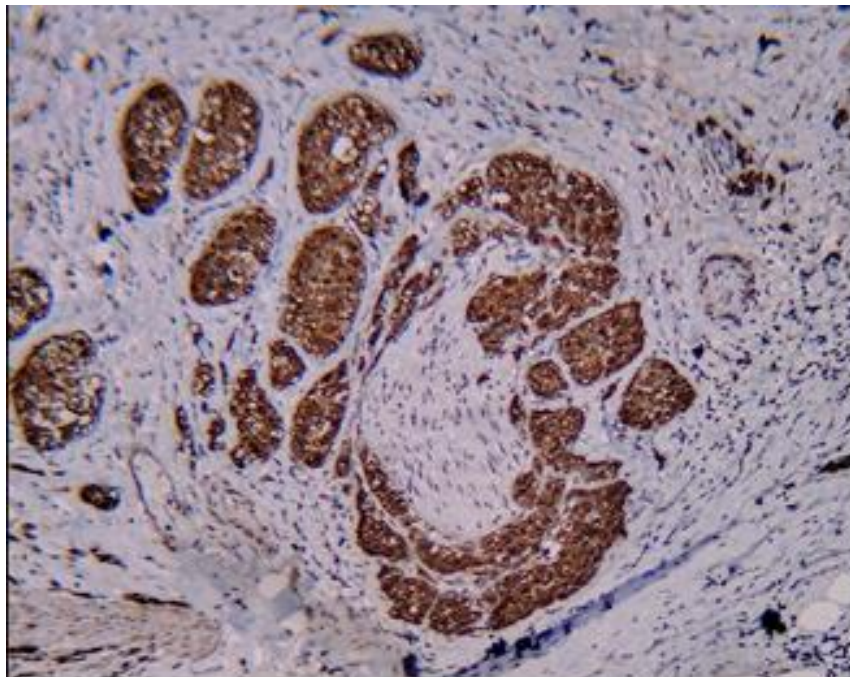


Tabla 9.*Variables en función de intensidad expresión de mucinas en área de tumoral*

MUCINAS	INTENSIDAD DE EXPRESIÓN	PRESENCIA DE INVASIÓN LINFOVASCULAR		PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL		PRESENCIA DE NECROSIS TUMORAL		PRESENCIA DE METÁSTASIS A GANGLIOS		PRESENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MUC1	Ausente	2	6.11	0	NA	0	NA	2	6.5	0	NA
	Focal	3	9.12	3	16.71	2	8.34	3	9.74	0	NA
	Difusa	28	84.83	15	83.32	22	91.71	26	83.91	6	100
MUC2	Ausente	19	57.64	7	38.93	14	58.32	18	58.12	4	66.71
	Focal	7	21.21	7	38.94	5	20.83	7	22.63	2	33.32
	Difusa	7	21.22	4	22.21	5	20.84	6	19.44	0	NA
MUC5AC	Ausente	16	48.53	9	50	11	45.81	16	51.61	3	50
	Focal	11	33.34	7	38.92	8	33.32	11	35.52	3	50
	Difusa	6	18.21	2	11.13	5	20.83	4	12.93	0	NA

16.4 Análisis bivariado entre variables de expresión en mucinas y variables de TNM

Para realizar el análisis bivariado se tomó en cuenta las mucinas expresadas con mayor frecuencia en área de tumor o fenotipos tumorales y variables de TNM (profundidad de invasión, número de ganglios linfáticos comprometidos y compromiso a distancia); no se encontró ninguna

una asociación estadísticamente significativa por valores de $p > 0,05$ así como intervalos de confianza que incluían el 1 (Tabla 7, 8). De igual modo, al comparar el tamaño tumoral entre los tres grupos de metaplasia intestinal y entre los diferentes fenotipos tumorales, tampoco se observó diferencia significativa.

Tabla 10.

Análisis bivariado entre mucinas expresadas en área tumoral con variables de pTNM

PROFUNDIDAD DE INVASIÓN					
Expresión tumoral	en	área	O.R.	I.C.	p*
MUC 1			1,10	0,38 – 3,19	0,853
MUC 2			0,66	0,16 – 2,71	0,565
MUC5AC			0,62	0,22 – 1,75	0,372
METÁSTASIS A DISTANCIA					
Expresión tumoral	en	área	O.R.	I.C.	p
MUC 1			1,04	0,22 – 4,98	0,953
MUC 2			0,83	0,07 – 8,70	0,879

*Prueba de Wald del modelo de regresión logística simple. Fuente: construcción propia

Tabla 11.*Análisis bivariado entre fenotipo tumoral con variables de tnm*

PROFUNDIDAD DE INVASIÓN			
	O.R.	I.C.	p*
Fenotipo gástrico	2,08	0,74 – 5,83	0,161
Fenotipo mixto	0,55	0,19 – 1,52	0,253
Fenotipo nulo	0,60	0,06 – 5,60	0,657
METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS			
	O.R.	I.C.	p
Fenotipo gástrico	1,06	0,25 – 4,43	0,929
Fenotipo mixto	0,63	0,15 – 2,65	0,530
METÁSTASIS A DISTANCIA			
	O.R.	I.C.	p
Fenotipo gástrico	2,11	0,34 – 13,09	0,420
Fenotipo mixto	0,66	0,10 – 4,13	0,663

*Prueba de Wald del modelo de regresión logística simple. Fuente: Construcción propia.

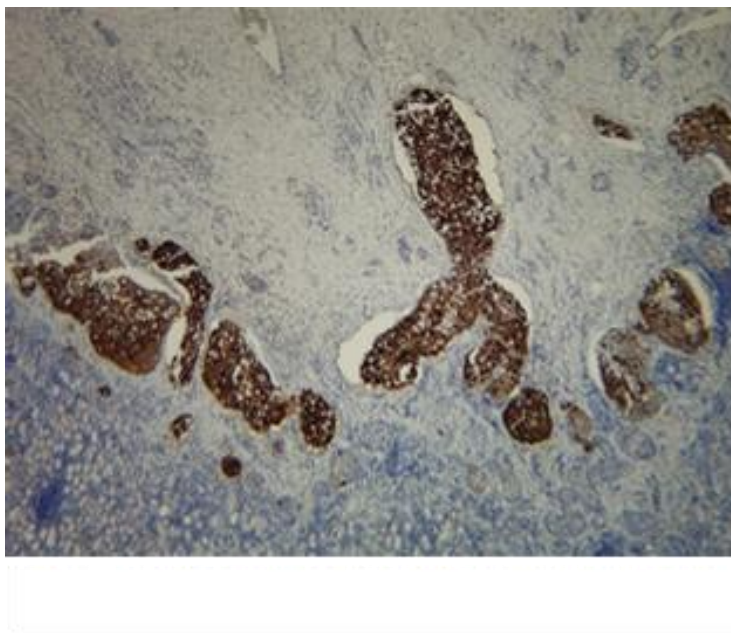
16.5 Análisis multivariado entre variables de expresión en mucinas y variables de TNM

Dado el tamaño de muestra obtenido y la ausencia de asociaciones significativas en el análisis bivariado, se consideró no efectuar un análisis de regresión logística multivariado para predecir el desenlace establecido según pTNM.

17. Discusión

En nuestro trabajo se evidenció un claro predominio de pacientes masculinos con antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol, y escasa presencia de infección por *HP*. Según la clasificación propuesta de mucinas, la metaplasia intestinal tipo III y el fenotipo tumoral gástrico, fueron los subtipos más comunes y relacionados en mayor número de casos con invasión tumoral profunda, compromiso linfovascular, necrosis tumoral, metástasis ganglionares y a distancia (**Figura7**). Estas lesiones mostraron en su mayoría un patrón expresión inmunohistoquímica intensa de MUC1, variable MUC2 con ausencia de MUC5AC.

Figura 7. *Invasión linfovascular en tumor MUC2 positivo*



Al igual que en nuestro estudio diversas investigaciones han demostrado que la incidencia del CG es aproximadamente el doble en hombres que en mujeres, siendo esto más evidente en países asiáticos como Mongolia, Japón y Corea del Sur (34–36). En Japón aunque la relación

hombre: mujer alcanza 2.45:1, el sexo femenino muestra una supervivencia global significativamente superior especialmente en estadios localizados, así como un riesgo de mortalidad considerablemente menor (37). En China las mujeres también gozan de mejor supervivencia, incluso a pesar de mostrar con mayor frecuencia tumores de tipo pobremente cohesivo (38) y linitis plástica. Sin embargo, esta diferencia tiende a desaparecer al tener antecedentes de tabaquismo (39). En países occidentales, estudios de cohorte en Suecia (40) y los Países Bajos han reportado que hasta el 63% de los pacientes con CG son hombres, los cuales tienden a presentar tumores pobremente diferenciados y localizados predominantemente hacia el fondo gástrico (41).

En Colombia un estudio de cohorte histórica realizado en el Instituto Nacional de Cancerología incluyó a 332 pacientes con adenocarcinoma gástrico sometidos a gastrectomía, de los cuales el 57.2% eran hombres, con una edad promedio de 61 años. La mortalidad postoperatoria fue del 4.5% y la morbilidad alcanzó el 34.9%, siendo la edad el factor de riesgo más relevante para complicaciones y desenlaces adversos (42). De forma similar en un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Clínica Las Américas de Medellín, fueron evaluados 130 casos de gastrectomías; predominó el sexo masculino, la edad promedio fue de 62.2 años, el 20% de los pacientes tenía antecedentes familiares de CG y el 30% presentaba infección por *HP* (43).

Respecto a factores toxicológicos, el tabaquismo y alcoholismo son dos de los más ampliamente estudiados y consistentemente asociados con el desarrollo y peores desenlaces del CG. En una cohorte bidireccional que incluyó a más de dieciocho mil pacientes con este diagnóstico, el 40.5 % tenía antecedente de tabaquismo y el 33.2 % reportaba consumo de alcohol, cifras similares a las observadas en nuestro estudio. En dicho análisis, se identificó que haber fumado durante más de 30 años constituye un factor de riesgo independiente para una menor

supervivencia tras la gastrectomía, incrementando el riesgo de mortalidad en un 14 % (44); De forma similar, Luan y colaboradores en 2024 reportaron un aumento del 18.2 % en el riesgo de muerte entre hombres que consumen más de 40 cigarrillos al día (45).

La presencia de HP en nuestra cohorte fue llamativamente baja. En contraste, estudios realizados en nuestro medio como el de Gómez y colaboradores en 2012, reportaron infección por HP en el 50 % de los pacientes menores de 40 años y en el 75.2 % de los mayores de 40 años con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico (46). A pesar de estar bien establecido su papel en la carcinogénesis gástrica, varios factores podrían explicar su escasa detección en nuestro estudio: en primer lugar, el uso previo de antibióticos —no evaluado en las historias clínicas— o errores en la evaluación histológica del área adyacente al tumor por los observadores. Por otra parte, en las zonas tumorales, el microambiente gástrico puede volverse hostil para la supervivencia del bacilo: alteraciones como la disfunción de células parietales (con consecuente cambio en el pH), la pérdida de nichos epiteliales por metaplasia intestinal o neoplasia, el crecimiento desorganizado y acelerado del tumor, la hipoxia y los cambios inmunológicos —incluida la infiltración por macrófagos asociados a tumor, células dendríticas y linfocitos T reguladores— pueden dificultar la colonización de la bacteria (47,48). Además, en ausencia de HP, se ha propuesto que otros microorganismos de la microbiota gástrica podrían desempeñar un papel en la oncogénesis. En particular, *Fusobacterium nucleatum* ha sido identificado como un posible competidor ecológico y ha sido asociado con un peor pronóstico en CG incluso luego de la erradicación de HP (49). Oosterlinck y colaboradores aportan que microorganismos como *Neisseria*, *Prevotella* y *Veillonella*, comúnmente presentes en la flora oral, se encuentran aumentados y modifican la microbiota en tumores con expresión de MUC13 un marcador de fenotipo intestinal asociado a un peor pronóstico. En contraparte, los adenocarcinomas con altos niveles de MUC2 y niveles

intermedios de MUC4 muestran una disminución de Streptococcus y una abundancia de Lactobacilos mejorando la supervivencia (50)

Un metaanálisis que incluyó 16 ensayos clínicos aleatorizados con más de 15,000 pacientes con metaplasia intestinal o displasia evidenció que la erradicación de *HP* redujo el riesgo de desarrollar CG en un 45 %. Sin embargo, en etapas avanzadas la erradicación no mostró beneficios significativos, lo que sugiere que una vez establecida la neoplasia, la presencia de HP puede disminuir o no ser necesaria para la progresión del cáncer (51); en pacientes sometidos a gastrectomía R0 donde hasta el 67 % presentaban infección por HP antes de la cirugía, al año postoperatorio se observa una tasa de erradicación espontánea del 52.7 %, especialmente en adultos mayores de 70 años (52).

La prevalencia global de lesiones preneoplásicas como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia han sido estimadas mediante revisión sistemática y metaanálisis en 25.4 %, 16.2 % y 2 %, respectivamente, siendo más frecuentes en países con incidencia media-alta de CG con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) y en pacientes infectados por HP ($p < 0.01$). En 2015 Olmez y colaboradores, por medio de biopsias endoscópicas en Turquía, reportaron una prevalencia del 13.8 % para metaplasia intestinal con una mayor presencia de HP en pacientes donde la atrofia gástrica era el hallazgo predominante, contrastando con nuestro estudio donde dicha condición fue menos frecuente con un solo caso positivo (53–55).

En Colombia, Carlosama y colaboradores aplicaron el sistema OLGA (*Operative Link on Gastritis Assessment*) como marcador de riesgo para CG, en un estudio de casos y controles realizado con población del suroccidente del país. Encontraron metaplasia intestinal en el 59 % de los casos, gastritis crónica atrófica en el 23 %, displasia en el 10 % y adenocarcinoma gástrico en el 8 %, sin diferencias significativas en la infección por HP entre casos y controles. Los estadios

OLGA III–IV se asociaron significativamente con mayor riesgo de displasia y CG (56). Resultados similares fueron reportados por Gómez y colaboradores en 2012, quienes observaron atrofia en el 25 % de los pacientes menores de 40 años frente al 70 % de los mayores de esa edad. La metaplasia intestinal estuvo presente únicamente en el 15 % de los pacientes <40 años y en el 23.8 % de los >40 años. (46).

Nuestros hallazgos —caracterizados por una expresión difusa de MUC1, expresión variable de MUC2 y ausencia de MUC5— son coherentes con el cambio fenotípico hacia rasgos intestinales descrito por Correa, en el cual se observa una disminución progresiva de las mucinas gástricas y un aumento de las mucinas intestinales (sialomucinas y sulfomucinas) (57); sin embargo son contrarios a los hallazgos de estudios similares realizados en nuestra región como el de Peraza y colaboradores donde MUC5 y MUC2 fueron de las principales mucinas expresadas (58). En nuestro estudio, la metaplasia intestinal tipo III o también conocida como metaplasia incompleta (MII) fue la más frecuente, hallazgo que en la literatura ha sido reportado como la variante con mayor riesgo de progresión a CG. Metaanálisis han reportado un riesgo aproximado de cinco veces mayor para desarrollo de CG o displasia por MII, en comparación con la forma completa. Al comparar con los otros tipos de metaplasia, la tipo III ha mostrado un riesgo significativamente mayor frente a los tipos II y I, especialmente en población occidental para el mismo desenlace (RR: 4.65; IC 95%: 2.30–9.42) (54,59)

Para la cuantificación del estadio tumoral elegimos el TNM en su octava edición ya que es una clasificación validada en América, Europa y Asia a partir de múltiples bases de datos donde se demuestra su capacidad discriminatoria analizando la supervivencia en función del estadio tumoral (35,60).

En Colombia, universidades de Bogotá en colaboración con el Instituto Nacional de Cancerología analizaron una cohorte de 332 pacientes sometidos a gastrectomía por CG, en la cual se reportó un tamaño tumoral promedio de 5 centímetros (61); De forma similar, Tapia y colaboradores, en una cohorte chilena, encontraron un tamaño promedio de 65,4 milímetros, resultados comparables con los obtenidos en nuestro estudio. Asimismo, se observaron similitudes en la distribución de los grados de diferenciación: en la cohorte chilena, el 62 % de los tumores eran poco diferenciados y el 32 % moderadamente diferenciados, frente al 46,34 % y 53,66 %, respectivamente en nuestro trabajo. Sin embargo, la principal diferencia se encontró en la distribución del subtipo histológico, ya que en el estudio chileno el 54 % de los casos correspondía al subtipo difuso, mientras que en nuestra cohorte solo representó el 12,20 % (62). Este subtipo ha sido asociado con mayor mortalidad y peor pronóstico tanto en pacientes orientales como occidentales, incluso tras terapia adyuvante, al compararse con el subtipo intestinal (60,63,64).

Enlazando dos componentes de la clasificación TNM, una cohorte retrospectiva surcoreana que incluyó 655 pacientes sometidos a gastrectomía total por adenocarcinoma del tercio proximal gástrico observó que los tumores de 4,1 centímetros o más se asociaron con una mayor incidencia de metástasis ganglionares (40,0 %) en comparación con los tumores de menor tamaño (20,4 %) (36). Tomando en cuenta la localización, en 2023 Brisinda y colaboradores reportaron que los tumores de tercio medio presentaban un mayor número de ganglios comprometidos, especialmente cuando se ubicaban en la curvatura menor; la estación 3 es la más frecuentemente comprometida independiente al estado T (65,66). García y Sánchez en una serie de casos realizada en el Hospital Militar Central de Bogotá, evaluaron un promedio de 24 ganglios linfáticos por espécimen, de los cuales 10,9 resultaron positivos. Además, reportaron una mayor incidencia de metástasis

ganglionar en tumores pobremente diferenciados, con un promedio de 11 ganglios positivos por caso (67)

De forma similar a lo observado en nuestro estudio, Song y colaboradores en una cohorte china identificaron mediante la expresión de mucinas una mayor frecuencia de los fenotipos intestinal y gastrointestinal. En el grupo intestinal, 20% fueron tumores pobremente diferenciados mientras que notaron una mayor profundidad de invasión en los casos con fenotipo mixto; sugieren que el último podría reflejar una pérdida progresiva de la arquitectura glandular durante la evolución tumoral, penetrando a la submucosa y asociándose con un mayor riesgo de metástasis ganglionares, lo cual se vio reflejado en nuestra serie con un mayor promedio de ganglios linfáticos positivos en dicho subgrupo (6). Entre nuestro análisis bivariado, el único hallazgo con significancia estadística fue aquel donde el promedio de tamaño tumoral en los adenocarcinomas con fenotipo mixto fue el menor (4,07 cm), y que los tumores con tamaño inferior a este punto de corte presentaron 5,5 veces más probabilidad de tener dicho fenotipo ($p=0.014$; IC 95 %: 1.41–21.37).

Teniendo en cuenta que la mayoría de nuestros casos presentaron una expresión fuerte de MUC1, variable de MUC2 y ausencia de MUC5AC, a continuación, se analizan las implicaciones de este perfil inmunohistoquímico en otros estudios. Wang y colaboradores, en un metaanálisis publicado en 2025, encontraron que la expresión de MUC2 se asocia de forma estadísticamente significativa con tumores de alto grado histológico y una menor incidencia de invasión linfovascular; de manera similar MUC5AC al ser expresado muestra menor frecuencia de metástasis ganglionares, aunque mayor profundidad de invasión tumoral y alto grado histológico; finalmente la expresión de MUC1 se relacionó significativamente con invasión vascular y linfática,

metástasis ganglionares, subtipo histológico difuso, enfermedad avanzada y presencia de metástasis a distancia en comparación con los casos MUC1 negativos (68,69).

La mayoría de los estudios sobre estrategias terapéuticas basados en mucinas se han realizado con modelos animales o *in vitro*, principalmente en adenocarcinoma de páncreas donde MUC1 desempeña un papel fundamental en la progresión tumoral. En los últimos cinco años, esta molécula se ha consolidado como la diana terapéutica más prometedora debido a su sobreexpresión y glicosilación aberrante (70), lo que ha impulsado el desarrollo de radiofármacos, nanomedicinas, vacunas terapéuticas e inmunoterapias celulares como CAR-T y CAR-M (71); entre estas, el anticuerpo TAB004 se configura como el más prometedor (72). No obstante, las mucinas aún no se emplean de forma rutinaria en la toma de decisiones terapéuticas, y una terapia dirigida con eficacia clínica comprobada todavía no se ha alcanzado. En este contexto, el perfil de expresión de mucinas podría incorporarse en modelos pronósticos y guías de manejo clínico, favoreciendo un abordaje más personalizado y basado en biomarcadores del cáncer gástrico.

Una de las principales fortalezas de este estudio radica en su enfoque regional, ya que se desarrolló en Bucaramanga, una zona con alta prevalencia de CG, lo que permite contextualizar los hallazgos en una población de alto riesgo. Además, a pesar de tratarse de un estudio autofinanciado y con un tamaño muestral limitado ($n=41$), los resultados obtenidos en cuanto al perfil inmunohistoquímico de MUC1, MUC2 y MUC5AC son concordantes con los reportados en metaanálisis y revisiones sistemáticas internacionales, lo que respalda su validez externa. El bajo número de casos imposibilitó la realización de análisis multivariado, limitando así la exploración de asociaciones estadísticamente significativas entre la expresión de mucinas y variables clinicopatológicas. Entre los posibles sesgos se encuentra la selección de casos en un único centro

de referencia tomando únicamente los disponibles en el periodo de tiempo determinado o el sesgo de medición por la interpretación inmunohistoquímica sujeta a variabilidad interobservador.

El CG continúa siendo una patología de alta prevalencia a nivel mundial y en nuestra población con una fuerte asociación a factores de riesgo como el tabaquismo y el consumo de alcohol. En este contexto, las mucinas emergen como herramientas prometedoras tanto en la evaluación de lesiones preneoplásicas como en el estudio del cáncer establecido. Su expresión inmunohistoquímica permite no solo caracterizar el fenotipo de la mucosa gástrica alterada, sino también identificar patrones vinculados a un comportamiento biológico más agresivo. En el caso particular de la metaplasia intestinal tipo III, se ha descrito una relación con variables histológicas adversas, lo que podría conferir un peor pronóstico. En el componente tumoral, la persistencia de estos perfiles de mucinas se ha asociado en otros estudios con hallazgos como invasión profunda, necrosis, compromiso linfovascular y metástasis ganglionares. El estudio de las mucinas no solo aporta valor diagnóstico complementario, sino que también contribuye a una mejor comprensión de los procesos de diferenciación tumoral y a una potencial estratificación pronóstica en los adenocarcinomas gástricos. Si bien los resultados de este estudio no permiten establecer asociaciones, sí ofrecen indicios relevantes sobre los patrones de expresión de mucinas en el contexto local y sugieren que su caracterización podría tener implicaciones diagnósticas y pronósticas importantes. Se recomienda continuar esta línea de investigación mediante estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral y análisis multivariados que permitan confirmar estas observaciones y explorar nuevas correlaciones con desenlaces clínicos a largo plazo.

18. Conclusiones

Llevamos a cabo un estudio en el que se evaluó la expresión inmunohistoquímica de mucinas en tejido tumoral y en la mucosa adyacente, con el objetivo de correlacionar estos hallazgos con las variables histopatológicas del sistema pTNM. La investigación se realizó en una población con alta prevalencia de CG, en la que predominaron pacientes de sexo masculino, con antecedentes de tabaquismo intenso y consumo de alcohol, la mayoría de ellos con enfermedad en estadios avanzados. Llamó particularmente la atención la baja frecuencia de infección por HP, un hallazgo que contrasta con lo reportado clásicamente en la literatura. A nivel inmunohistoquímico, se identificó un patrón definido tanto en las áreas de metaplasia intestinal como en los componentes tumorales, caracterizado por expresión difusa de MUC1, expresión variable de MUC2 y ausencia de MUC5AC, perfil correspondiente al subtipo de metaplasia intestinal tipo III y al fenotipo tumoral mixto. Estas variantes, ampliamente asociadas en la literatura con peor pronóstico, se relacionaron en este estudio con características morfológicas desfavorables como invasión tumoral profunda, necrosis, compromiso linfovascular y afectación ganglionar. Si bien el carácter autofinanciado del estudio y las limitaciones en el tamaño muestral impidieron establecer asociaciones estadísticas robustas entre la expresión de las mucinas y las variables clínicas o histopatológicas analizadas, los hallazgos permiten plantear hipótesis relevantes sobre el posible papel de estos marcadores en la progresión del CG. En consecuencia, se refuerza la necesidad de continuar esta línea de investigación mediante estudios multicéntricos, con mayor poder estadístico y análisis multivariados que permitan confirmar estas observaciones y profundizar en su utilidad diagnóstica y pronóstica.

19. Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias Bibliografía

1. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):42–54.
2. Barreto Noratto CP, Limas Solano LM, Porras Ramirez A, Rico Mendoza A. Carga de enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2023 Mar 28;38(1):12–8. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/916>
3. Almeida R. Mucins. In: Carneiro F, Chaves P, Ensari A, editors. *Pathology of the Gastrointestinal Tract, Encyclopedia of Pathology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 518–23. (Encyclopedia of Pathology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40560-5>
4. Molinari C, Tedaldi G, Rebuzzi F, Morgagni P, Capelli L, Ravaioli S, et al. Early Gastric Cancer: identification of molecular markers able to distinguish submucosa-penetrating lesions with different prognosis. *Gastric Cancer* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Aug 8];24(2):392–401. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-020-01135-8>
5. Oosterlinck B, Ceuleers H, Arras W, De Man JG, Geboes K, De Schepper H, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer. *Microbiome*. 2023 Dec 1;11(1).

6. Song K, Yang Q, Yan Y, Yu X, Xu K, Xu J. Gastric mucin phenotype indicates aggressive biological behaviour in early differentiated gastric adenocarcinomas following endoscopic treatment. *Diagn Pathol.* 2021 Dec 1;16(1).
7. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. Vol. 24, *International Journal of Clinical Oncology.* Springer Tokyo; 2019. p. 771–8.
8. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, et al. Characteristics of gastric cancer around the world. Vol. 181, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2023.
9. International Agency for Research on Cancer. Colombia - Source: GLOBOCAN 2020. 2020.
10. Battista S, Ambrosio MR, Limarzi F, Gallo G, Saragoni L. Molecular alterations in gastric preneoplastic lesions and early gastric cancer. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2021.
11. Zhang K, Yin J, Huang H, Wang L, Guo L, Shi J, et al. Expenditure and Financial Burden for Stomach Cancer Diagnosis and Treatment in China: A Multicenter Study. *Front Public Health.* 2020 Aug 7;8.
12. Dai W, Liu J, Liu B, Li Q, Sang Q, Li YY. Systematical Analysis of the Cancer Genome Atlas Database Reveals EMCN/MUC15 Combination as a Prognostic Signature for Gastric Cancer. *Front Mol Biosci.* 2020 Feb 25;7.
13. Sentani K, Imai T, Kobayashi G, Hayashi T, Sasaki N, Oue N, et al. Histological diversity and molecular characteristics in gastric cancer: relation of cancer stem cell-related

molecules and receptor tyrosine kinase molecules to mixed histological type and more histological patterns. *Gastric Cancer*. 2021 Mar 1;24(2):368–81.

14. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A, Thompson C, Hall BR, Aithal A, et al. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. Vol. 38, *Cancer and Metastasis Reviews*. Springer New York LLC; 2019. p. 223–36.

15. Dong N, Guo R, Gong Y, Yuan Y. Phenotype characteristics of gastric epithelial mucus in patients with different gastric diseases: From superficial gastritis to gastric cancer. *PeerJ*. 2021 Feb 25;9.

16. Kim DH, Shin N, Kim GH, Song GA, Jeon TY, Kim DH, et al. Mucin expression in gastric cancer: Reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Aug;137(8):1047–53.

17. Nguyen NLT, Dang NDT, Dang QH, Tran VC, Vo HL, Yamaguchi M, et al. Polymorphism of MUC1 Gene in Vietnamese Gastric Cancer Patients: A Multicenter Case–Control Study. *Front Oncol*. 2021 Aug 31;11.

18. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa Resumen Introducción. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2011;26:111–7.

19. Dong N, Guo R, Gong Y, Yuan Y. Phenotype characteristics of gastric epithelial mucus in patients with different gastric diseases: From superficial gastritis to gastric cancer. *PeerJ*. 2021 Feb 25;9.

20. Torrado J, Piazuelo B, Ruiz I, Izarzugaza MI, Constanza Camargo M, Delgado A, et al. El fenotipo de las mucinas en el esófago de Barrett: Mucin phenotypes in Barrett's esophagus. 2009.

21. Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The pattern of signatures in gastric cancer prognosis. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
22. Pinho SS, Carvalho S, Marcos-Pinto R, Magalhães A, Oliveira C, Gu J, et al. Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2013>.
23. ILHAN O, HAN U, ONAL B, CELIK SY. Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2010 Dec 1;21(4):345–52.
24. Raina D, Kharbanda S, Kufe D. The MUC1 oncoprotein activates the anti-apoptotic phosphoinositide 3-kinase/Akt and Bcl-xL pathways in rat 3Y1 fibroblasts. Journal of Biological Chemistry. 2004 May 14;279(20):20607–12.
25. Wei X, Xu H, Kufe D. Human mucin 1 oncoprotein represses transcription of the p53 tumor suppressor gene. Cancer Res. 2007 Feb 15;67(4):1853–8.
26. Gornowicz A, Szymanowski W, Bielawski K, Kałuża Z, Michalak O, Bielawska A. Mucin 1 as a molecular target of a novel diisoquinoline derivative combined with anti-muc1 antibody in ags gastric cancer cells. Molecules. 2021 Nov 1;26(21).
27. Kumar NAN, Jose A, Usman N, Rajan K, Munisamy M, Shetty PS, et al. Signet ring cell cancer of stomach and gastro-esophageal junction: molecular alterations, stage-stratified treatment approaches, and future challenges. Vol. 407, Langenbeck's Archives of Surgery. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 87–98.
28. Koseki K, Takizawa T, Koike M, Ito M, Nihei Z, Sugihara K. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. Cancer. 2000 Aug 15;89(4):724–32.

29. Oya M, Yao T, Tsuneyoshi M. A correlation of intramural invasion with mucin histochemistry, and immunohistochemical expressions of oncogenes related proteins in early gastric carcinoma. *I To Cho (Stomach Intestine)*. 1997;32:31–9.
30. Lester S. *Manual of Surgical Pathology*. 4th ed. 2022.
31. Kalof AN, Evans MF, Dantey K, Cooper K. *Special Diagnostic Techniques in Surgical Pathology*. In: *Gattuso's Differential Diagnosis in Surgical Pathology*. 4th ed. Elsevier; 2022. p. 1–40.
32. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). *PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD CON SERES HUMANOS*. 2017.
33. Departamento de Salud E y B. *Informe Belmont - Principios éticos y guías para la protección de humanos sujetos a investigación*. 1974.
34. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101404.
35. Mantziari S, St Amour P, Abboretti F, Teixeira-Farinha H, Gaspar Figueiredo S, Gronnier C, et al. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 6;15(5):1628.
36. Khalayleh H, Kim YW, Man Yoon H, Ryu KW, Kook MC. Evaluation of Lymph Node Metastasis Among Adults With Gastric Adenocarcinoma Managed With Total Gastrectomy. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 10;4(2):e2035810.

37. Xing Y, Hosaka H, Moki F, Tomaru S, Itoi Y, Sato K, et al. Gender Differences in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *J Clin Med*. 2024 Apr 25;13(9):2524.
38. Luan X, Niu P, Wang W, Zhao L, Zhang X, Zhao D, et al. Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol*. 2022 Nov 2;2022:1–16.
39. Luan X, Zhao L, Zhang F, Wang W, Jiao F, Zhou X, et al. Sex disparity, prediagnosis lifestyle factors, and long-term survival of gastric cancer: a multi-center cohort study from China. *BMC Cancer*. 2024 Sep 16;24(1):1149.
40. Asplund J, Gottlieb-Vedi E, Leijonmarck W, Mattsson F, Lagergren J. Prognosis after surgery for gastric adenocarcinoma in the Swedish Gastric Cancer Surgery Study (SWEGASS). *Acta Oncol (Madr)*. 2021 Apr 3;60(4):513–20.
41. Kalff MC, Wagner AD, Verhoeven RHA, Lemmens VEPP, van Laarhoven HWM, Gisbertz SS, et al. Sex differences in tumor characteristics, treatment, and outcomes of gastric and esophageal cancer surgery: nationwide cohort data from the Dutch Upper GI Cancer Audit. *Gastric Cancer*. 2022 Jan 7;25(1):22–32.
42. Oliveros-Wilches R, Pinilla-Morales RE, Sánchez-Pedraza R, Facundo-Navia H, Sánchez-Cortés EF, Buitrago-Gutiérrez DA. Morbilidad y mortalidad en pacientes llevados a gastrectomía por cáncer gástrico. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2023 Mar 5;
43. Montoya M, Gómez R, Ahumada F, Martelo A, Toro J, Pérez E, et al. Caracterización de 130 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología–Clínica Las Américas de Medellín. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016 Apr;20(2):73–8.

44. Zhao LL, Huang H, Wang Y, Wang TB, Zhou H, Ma FH, et al. Lifestyle factors and long-term survival of gastric cancer patients: A large bidirectional cohort study from China. *World J Gastroenterol*. 2020 Apr 14;26(14):1613–27.
45. Luan X, Zhao L, Zhang F, Wang W, Jiao F, Zhou X, et al. Sex disparity, prediagnosis lifestyle factors, and long-term survival of gastric cancer: a multi-center cohort study from China. *BMC Cancer*. 2024 Sep 16;24(1):1149.
46. Gómez M, Otero W, Caminos JE. Cáncer gástrico en pacientes jóvenes en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2012 Jun;27(3):166–72.
47. Shah SAR, Mumtaz M, Sharif S, Mustafa I, Nayila I. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current insights and nanoparticle-based interventions. *RSC Adv*. 2025;15(7):5558–70.
48. Li Z, Zhang W, Bai J, Li J, Li H. Emerging Role of *Helicobacter pylori* in the Immune Evasion Mechanism of Gastric Cancer: An Insight Into Tumor Microenvironment-Pathogen Interaction. *Front Oncol*. 2022 Jun 20;12.
49. Liu Z, Zhang D, Chen S. Unveiling the gastric microbiota: implications for gastric carcinogenesis, immune responses, and clinical prospects. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2024 Apr 19;43(1):118.
50. Oosterlinck B, Ceuleers H, Arras W, De Man JG, Geboes K, De Schepper H, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer. *Microbiome*. 2023 Dec 1;11(1).
51. Fu Q, Yu H, Liu M, Chen L, Chen W, Wang Z, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer risk in patients with intestinal metaplasia or dysplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Microbiol*. 2025 Mar 12;16.

52. Omori T, Takahashi T, Kurokawa Y, Masuzawa T, Akamaru Y, Motoori M, et al. *Helicobacter pylori* prevalence and its spontaneous eradication rate after distal or proximal gastrectomy for gastric cancer: A multicenter prospective cohort study. *Ann Gastroenterol Surg*. 2025 Mar;9(2):244–50.
53. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–6.
54. Wei N, Zhou M, Lei S, Zhong Z, Shi R. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021 Dec 17;21(1):173.
55. Mülder DT, Hahn AI, Huang RJ, Zhou MJ, Blake B, Omofuma O, et al. Prevalence of Gastric Precursor Lesions in Countries With Differential Gastric Cancer Burden: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Aug 1;22(8):1605-1617.e46.
56. Carlosama YH, Acosta CP, Sierra CH, Rosero CY, Bolaños HJ. The Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) system as a marker for gastric cancer and dysplasia in a Colombian population at risk: A multicenter study. *Biomedica*. 2023;43:30–40.
57. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. Vol. 105, *American Journal of Gastroenterology*. 2010. p. 493–8.
58. Peraza S, Gutiérrez Y, Castillo A, Márquez R, Shimizu A, Gladys L, et al. Expresión de mucinas: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM y CD10 en carcinomas gástricos y lesiones pre-neoplásicas adyacentes. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología*. 2015;69(3):64–70.

59. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P, et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021 Oct;12(10):e00402.
60. Tang D, Ni M, Zhu H, Cao J, Zhou L, Shen S, et al. Differential prognostic implications of gastric adenocarcinoma based on Lauren's classification: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based cohort study. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(8):646–646.
61. Oliveros-Wilches R, Pinilla-Morales RE, Sánchez-Pedraza R, Facundo-Navia H, Sánchez-Cortés EF, Buitrago-Gutiérrez DA. Morbilidad y mortalidad en pacientes llevados a gastrectomía por cáncer gástrico. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2023 Mar 5;
62. Tapia Ó, Roa JC, Manterola C, Puga V, Villaseca M, Araya JC. Factores asociados al pronóstico de pacientes operados por cáncer gástrico avanzado. *Revista chilena de cirugía*. 2011 Apr;63(2):154–61.
63. Dal Cero M, Bencivenga M, Liu DHW, Sacco M, Alloggio M, Kerckhoffs KGP, et al. Clinical Features of Gastric Signet Ring Cell Cancer: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 28;15(21):5191.
64. Petrelli F, Berenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale M, et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Feb;8(1):148–63.
65. Brisinda G, Chiarello MM, Fico V, Puccioni C, Crocco A, Bianchi V, et al. Pattern of Distribution of Lymph Node Metastases in Individual Stations in Middle and Lower Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 4;15(7):2139.

66. de Jong MHS, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Draaisma WA. Prevalence of nodal metastases in the individual lymph node stations for different T-stages in gastric cancer: a systematic review. *Updates Surg.* 2023 Feb 13;75(2):281–90.
67. García AM, Sánchez W. Adenocarcinoma indiferenciado como factor predictor de metástasis ganglionares en cáncer gástrico. *Revista Colombiana de Cirugía.* 2021 Jul 23;36(4):620–5.
68. Wang S, Mu Y, Zhang J, Wang C. Prognostic and clinicopathological significance of mucin family members expression in gastric cancer: a meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Oncology.* Frontiers Media SA; 2024.
69. Kim Y Il, Pecha RL, Keihanian T, Mercado M, Pena-Munoz SV, Lang K, et al. MUC1 Expressions and Its Prognostic Values in US Gastric Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 1;15(4).
70. Sun L, Zhang Y, Li W, Zhang J, Zhang Y. Mucin Glycans: A Target for Cancer Therapy. Vol. 28, *Molecules.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
71. Bose M, Mukherjee P. Potential of anti-muc1 antibodies as a targeted therapy for gastrointestinal cancers. Vol. 8, *Vaccines.* MDPI AG; 2020. p. 1–21.
72. Bose M, Sanders A, De C, Zhou R, Lala P, Shwartz S, et al. Targeting tumor-associated MUC1 overcomes anoikis-resistance in pancreatic cancer. *Translational Research.* 2023 Mar 1;253:41–56.

Apéndices

Apéndice 1. Ficha técnica

NÚMERO DE CASO ASIGNADO:**DATOS CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS**

Sexo según documento de **Edad en años cumplidos** según documento de identidad:

identidad:

M _____ **F** _____

Antecedentes familiares y **Historia familiar de cáncer gástrico:** Sí _____ No _____

toxicológicos:

Historia de Consumo de alcohol: Sí _____ No _____

Historia de Tabaquismo: Sí _____ No _____

EVALUACIÓN MICROSCÓPICA Y REPORTE DE PATOLOGÍA

LESIONES **Atrofia:** Sí _____ No _____

PRENEOPLÁSICAS **Grado:** Leve _____ Moderada _____ Severa _____

ACOMPANANTES **Y**

SEVERIDAD: **Metaplasia:** Sí _____ No _____

Grado: Leve _____ Moderada _____ Severa _____

Displasia: Sí _____ No _____

Grado: Leve _____ Severa _____

Helicobacter Pylori: Presente _____ Ausente _____

Densidad (cruces) _____

Tipo de Metaplasia intestinal **Expresión** de **Metaplasia intestinal tipo I**

según mucina expresada **MUC 2**

Expresión de **Metaplasia intestinal tipo II**

MUC 1 y

MUC5AC

		Expresión de Metaplasia intestinal tipo III	
		MUC 1, MUC 2,	
		MUC 5AC	
CÁNCER	GÁSTRICO	Temprano _____	Invasivo _____
PRESENTE			
CLASIFICACIÓN	DE	Intestinal _____	Difuso _____
LAUREN			
PROFUNDIDAD	DE	INVASIÓN	METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS
TUMORAL			
Intraepitelial (in situ) _____		Sí _____ No _____	
Lámina propia _____			
Muscular de la mucosa _____		Número de ganglios afectados _____	
Submucosa _____			
Muscular propia _____			
Subserosa _____		METÁSTASIS A DISTANCIA	
Serosa _____			
Estructuras u órganos adyacentes _____		Sí _____ No _____	
FENOTIPO	DE	CÁNCER	Expresión de Fenotipo gástrico
SEGÚN	MUCINA	MUC 1 y	
EXPRESADA		MUC5AC	
		Expresión de Fenotipo intestinal	
		MUC 2	
		Expresión de Mixto	
		MUC 1, MUC 2,	
		MUC 5AC	

	Sin expresión de ninguna mucina	Nulo		
TIPO DE EXPRESIÓN EN		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
MUCINAS	MUC 1			
	MUC 2			
	MUC 5AC			