

# Aspectos Histológicos, Genéticos y Moleculares de las Lesiones Preneoplásicas de la Mucosa Gástrica

Histological, Genetic and Molecular Aspects of Preneoplastic Lesions of the Gastric Mucosa

Sergio Sotelo<sup>1,2</sup>; Carlos Manterola<sup>1,3,4</sup> & Luis Grande<sup>5</sup>

**SOTELO, S.; MANTEROLA, C. & GRANDE, L.** Aspectos histológicos, genéticos y moleculares de las lesiones preneoplásicas de la mucosa gástrica. *Int. J. Morphol.*, 41(2):491-500, 2023.

**RESUMEN:** Siendo el cáncer gástrico la 3ª causa de muerte por cáncer en Chile, y existiendo estrategias de tamizaje consistentes en pesquisa de lesiones preneoplásicas de la mucosa gástrica, es relevante conocer los aspectos genéticos y moleculares que puedan ser aplicados, en la optimización de dichas estrategias a grupos de mayor riesgo. El objetivo de este manuscrito fue revisar la evidencia actual en los aspectos señalados, y de la inmunohistoquímica de 4 marcadores (p53, CDX2, MUC2 y S100A9) en la mucosa gástrica normal y en las lesiones preneoplásicas de la misma.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer gástrico; Lesiones preneoplásicas; Mucosa gástrica; Tamizaje; p53; CDX2; MUC2.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es la 6ª causa de muerte por neoplasias en el mundo; y en Chile, según cifras de tasas brutas de mortalidad estimadas y publicadas por Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (Ferlay *et al.*, 2020), ocupa el 3º lugar detrás de los cánceres de próstata y pulmón.

Durante la década 2009-2018, la tasa de mortalidad sin diferencia de sexo disminuyó de 17,5 a 11,9 por 100.000 habitantes (MINSAL, 2021). Según cifras publicadas por GLOBOCAN, la incidencia medida en ASR (tasa estandarizada por edad), para 2020 fue 13,1/100.000 habitantes; y la mortalidad de 11,6/100.000 habitantes. Para ilustrar dicha tasa ASR, se debe señalar que Chile, presenta la 3ª más alta en América, tras Perú (15,2) y Haití (13,5); y distante de países con las más altas tasas como Mongolia (32,5); Japón (31,6); Corea (27,9); y China (20,6) (Ferlay *et al.*, 2020). Esta forma de medida confiere a Chile una tasa global de incidencia estandarizada por edad, de nivel intermedio, rango establecido en 10 a 20/100.000 habitantes (Csendes & Figueroa, 2017).

El CG es una patología predominante en hombres respecto a mujeres, así las tasas ajustadas para 2018 fueron de 21,5 y 7,6/100.000 respectivamente. Siendo las regiones del sur de Chile y la de Coquimbo, las que presentan tasas de mortalidad superiores al promedio nacional (MINSAL, 2021).

Aproximadamente el 90% de los CG corresponden al tipo histológico adenocarcinoma (Caglevic *et al.*, 2016). Existen diversas clasificaciones para este tipo predominante de CG. Una de ellas, lo divide en CG incipiente o precoz y CG avanzado; con en tasas de supervivencia (SV) de 90% y 10 a 45% a 5 años respectivamente (Figueroa-Giralt, 2018; MINSAL, 2020). A esto se ha de agregar que al momento del diagnóstico 37% a 58% de los casos se encuentran en etapa irreseccable (Müller *et al.*, 2011).

Otra clasificación muy utilizada es la de Lauren, que identifica dos variedades histológicas del adenocarcinoma gástrico, con características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y pronósticas diferentes: el tipo intesti-

<sup>1</sup> Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Chile.

<sup>2</sup> Universidad Católica del Maule, Chile.

<sup>3</sup> Centro de Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Chile.

<sup>4</sup> Núcleo Milenio de Sociomedicina. Centro para la Prevención y Control de Cáncer (CECAN), Santiago, Chile.

<sup>5</sup> Hospital Universitari del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, España.  
Parcialmente financiado por proyecto MEC 8019002.

nal, que se desarrollaría en la mucosa con metaplasia intestinal (MI); y el difuso, que se originaría en la mucosa gástrica propiamente tal (Fig. 1). El primero predomina en personas de más edad, de sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). El tipo difuso se presenta en sujetos más jóvenes con una proporción similar entre hombres y mujeres; y más frecuentemente en zonas de bajo riesgo (endémico) (Lauren, 1965).

### LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER GÁSTRICO Y ESTRATEGIAS DE CRIBADO

La hipótesis de la cascada de lesiones de la mucosa gástrica se debe a Pelayo Correa (Correa & Piazuolo, 2012).

Esta plantea la transformación progresiva de la mucosa gástrica en las áreas distales y medias del estómago hasta dar paso al CG. Las primeras etapas están dadas por las llamadas lesiones preneoplásicas de la mucosa gástrica (LPNG) que son: gastritis crónica (GC), gastritis atrófica (GA), metaplasia Intestinal (MI) con sus dos subtipos: completa (MIC) e incompleta (MII); y Displasia (DIS), con sus variedades DIS de bajo grado y DIS de alto grado (Fig. 2). De dichas LPNG se generaría el CG precoz y luego el avanzado (Sotelo & Manterola, 2019).

Una condición asociada a la etiopatogenia del CG es la infección por *Helicobacter pylori* (HP), considerado un carcinógeno tipo I, cuya frecuencia a nivel mundial se

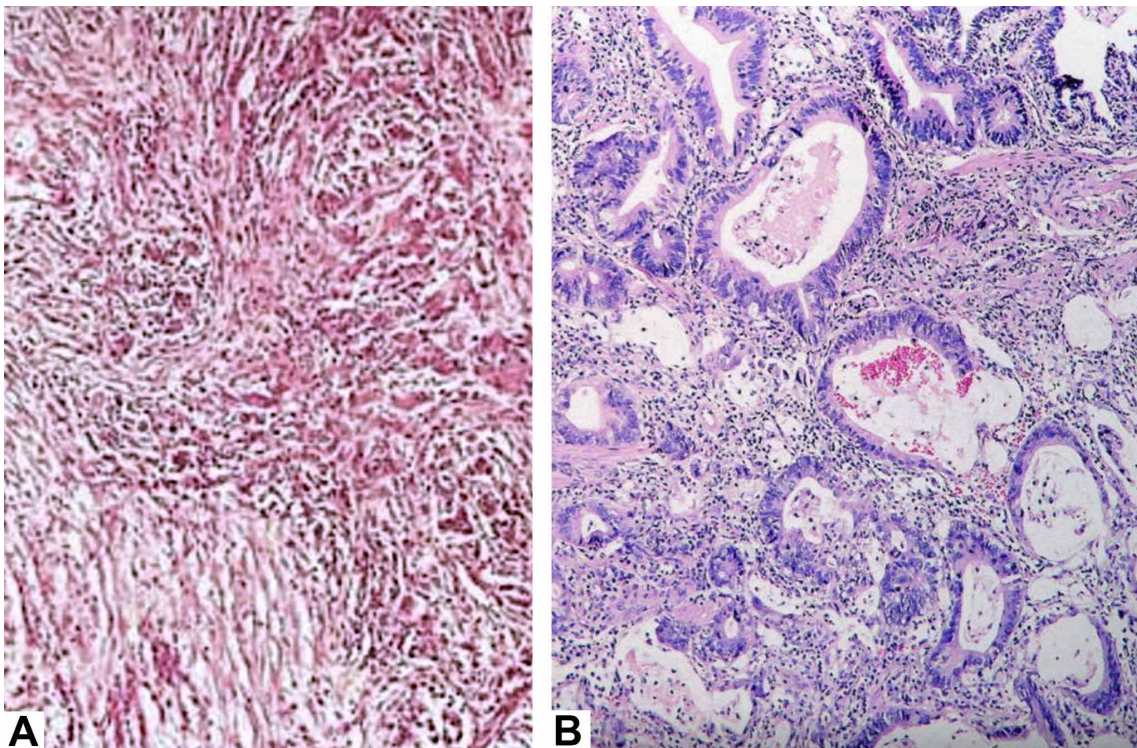


Fig. 1. Imágenes de dos neoplasias gástricas según clasificación de Lauren. a) Tipo difuso y b) Tipo intestinal.

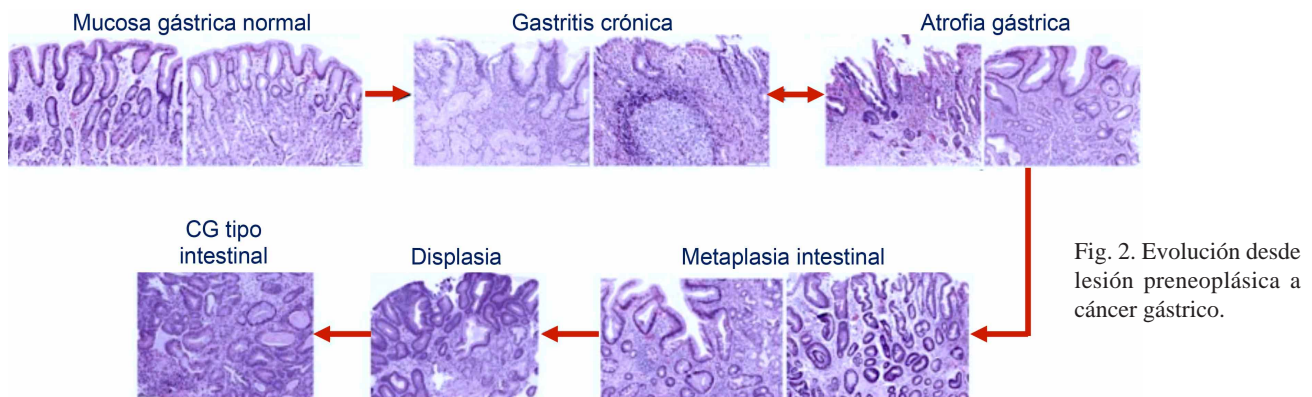


Fig. 2. Evolución desde lesión preneoplásica a cáncer gástrico.



Tabla I. Factores asociados con riesgo de incidencia de CG en sujetos con MI.

FR basado en la evidencia	Incidencia de CG	Tipo de asociación
Erradicación HP vs. infección persistente	RR: 0,76 (IC 95%: 0,36; 1,61)	FP
Historia familiar de CG	RR: 4,53 (IC 95%: 1,33; 15,5)	FR
Subtipo histológico incompleto vs. completo	RR: 3,33 (IC 95%: 1,96; 5,64)	FR
Metaplasia intestinal extensa vs. limitada	RR: 2,07 (IC 95%: 0,97; 4,42)	FA

RR: Riesgo relativo. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. FP: Factor protector. FR: Factor de riesgo. FA: Factor asociado

estima en 4.000 millones de personas. Esta infección junto a la gastritis autoinmune se consideran los dos factores involucrados en la etiopatogenia de la GA y del CG (Bizzaro *et al.*, 2018); por lo que se ha planteado que la infección por HP se asociaría con el desarrollo de más del 90% de los casos de CG (Plummer *et al.*, 2015; Sotelo & Manterola, 2019). Del mismo modo, existe evidencia que sustenta el hecho que erradicar HP sería un factor protector para el CG (Shah *et al.*, 2020), así como también existen otras variables que se comportan como factores de riesgo (Tabla I).

En el contexto de la ley GES en nuestro país, que consideró al CG entre sus patologías blanco (MINSAL, 2007). Y si bien, la pesquisa ha aumentado, la proporción de pacientes diagnosticados de CG en etapas tempranas aún es extremadamente reducida.

La evidencia actual, señala que la SV global (SVG) a 5 años de CG se relaciona con la detección oportuna y el tratamiento apropiado para esta patología (Khanderia *et al.*, 2016). Otro estudio da cuenta de que las tasas de SVG a 5 años, disminuyen notablemente cuando el diagnóstico del CG es en etapas avanzadas; por lo que, un cribado adecuado resulta ser de vital importancia (Kim *et al.*, 2014). Lo descrito permite afirmar que el aumento de la tasa de detección y tratamiento de CG en etapas tempranas permitiría mejorar la SVG de estos pacientes.

Los intentos por aumentar la pesquisa de CG en etapas tempranas incluyen una serie de estrategias. Una es el cribado poblacional con estudios endoscópicos, como se hizo en Japón y Corea. En Chile, las experiencias de los años 70 y 80 no se acompañaron de buenos resultados, aunque algunos reportes posteriores mostraron porcentajes de detección de CG temprano de hasta 20% en sujetos sintomáticos, representando el doble de lo históricamente reportado en nuestro país (Calvo *et al.*, 2001). Otra estrategia es el cribado bioquímico a través de mediciones de pepsinógeno en plasma (reducción de niveles), que permite determinar la existencia de AG (Sjomina *et al.*, 2018) y focalizar la indicación de estudios endoscópicos en grupos de casos identificados. De hecho, una revisión sistemática determinó que este método, tiene un rol importante en la

identificación de AG, pero moderado en para CG (Huang *et al.*, 2015).

En nuestro país la Asociación Chilena de Endoscopía Digestiva impulsó una estrategia de seguimiento de LPG (Rollán *et al.*, 2014); e iniciativas similares existen en otros países sudamericanos y en Europa.

En resumen, se puede señalar, que estas estrategias persiguen focalizar el diagnóstico de CG en etapa precoces y en grupos de riesgo, constituidos por portadores de LPN. Dicho grupo debería ser objeto de vigilancia endoscópica periódica. Al respecto existen estudios de costo beneficio, como uno portugués, que demostró que la vigilancia endoscópica de sujetos con LPN extensas cada 3 años es rentable (Areia *et al.*, 2014).

Además de los factores de riesgo ambientales y nutricionales reconocidos para el CG, existe asociación entre historia familiar de CG y desarrollo de CG en individuos aún no afectados; lo que ya ha sido demostrado en estudios de casos y controles (Dinis-Ribeiro *et al.*, 2012). En un estudio de cohorte realizado en población sueca, se encontró un tasa estandarizada de incidencia de CG de 2,3 (IC 95%: 1,9; 2,9), entre familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CG, en comparación con FPG de individuos con cambios menores de la mucosa gástrica en que dicha tasa es 1,0 (IC 95%: 0,9; 1,1) (Song *et al.*, 2018). Resultados similares se constataron en un estudio de casos y controles realizado en Turquía, que concluyó que había 9,1 veces más posibilidades de desarrollar CG si los hermanos lo habían padecido; y 5,6 veces si eran los padres quienes lo habían padecido, al comparar con controles con FPG sin antecedentes de CG (Bakir *et al.*, 2000). Una revisión sistemática de estudios de casos y controles verificó que el RR de desarrollar CG de FPG de pacientes con CG fue 2,7 (IC 95%: 2,08; 3,53) (Yaghoobi *et al.*, 2017).

En cuanto al HP, es importante señalar que su valor etiopatogénico en CG data de un estudio de corte transversal de población fina, en el que concluyó que la infección por HP aumenta hasta 16 veces el riesgo de carcinogénesis al ocurrir en familiares de primer grado de pacientes con CG (Sipponen *et al.*, 1985).

Respecto a progresión de la DIS en la mucosa gástrica, un estudio en población holandesa demostró que el riesgo de CG a 10 años en sujetos con DIS leve o moderada y DIS grave, fue 4% y 33% respectivamente (de Vries *et al.*, 2008). Tras un seguimiento de 5 años de una población china con DIS gástrica, la progresión a CG varió entre 3% y 7% (You *et al.*, 1999). En un estudio italiano con seguimiento promedio de 42 meses, se constató que la progresión de DIS de bajo grado a alto grado y luego a CG fue menor que 10%. Pero durante el seguimiento, el 69% de los casos de DIS de alto grado progresaron a CG (seguimiento promedio de 34 meses). Entre los casos de CG detectados después de un seguimiento mayor a 12 meses, la prevalencia de CG tempranos fue 85% (Rugge *et al.*, 2003). Estos resultados proporcionan evidencia sólida para justificar la implementación de una estrategia de vigilancia para sujetos con DIS.

El estado actual de conocimiento recomienda la vigilancia endoscópica de portadores de LPN; aunque las guías de práctica clínica de LPN de mucosa gástrica se basan en general en opinión de expertos.

Por otra parte, en un estudio de corte transversal realizado en la región del Maule, con una muestra de 110 FPG de pacientes con CG, se demostraron cifras de LPNG más altas en este grupo (Sotelo *et al.*, 2022), al compararlas con otros estudios chilenos de LPNG realizados en población general y grupos de edad similares (Latorre, 2016; Bellolio *et al.*, 2019). El citado estudio da cuenta de cifras de GA en etapas avanzadas entre 0,4 y 10 veces más frecuente; y de MI casi dos veces mayor a los resultados de los otros dos estudios aludidos. Además se encontró una cifra de infección por HP de 80% (Sotelo *et al.*, 2022), muy superior a una serie de edad similar, en la que se reportó un 49,2% de infección por

HP (Latorre, 2016). Sin embargo en otro estudio transversal hecho en Chile, por medio de medición de anticuerpos, se comunicó que la infección por HP en adultos fue 73,0% (IC 95%, 70,0; 76,0) alcanzando su punto máximo entre los 45 y 64 años (Ferrecio *et al.*, 2007)

En la cascada de Correa y en variados estudios a nivel molecular, la lesión previa a la DIS resulta ser la MI. Por otro lado, el uso de los sistemas operativos OLGA (Rugge *et al.*, 2008) y OLGIM (Capelle *et al.*, 2010), mediante la aplicación del protocolo de Sídney modificado (Dixon *et al.*, 1996), han demostrado que se puede estratificar el riesgo de padecer CG, con base en la intensidad y localización de la atrofia gástrica, especialmente cuando existe además MI. Esto se basa en el conocimiento del avance progresivo del daño de la mucosa gástrica de distal a proximal, a saber, iniciándose en el Antro y luego comprometiendo el Cuerpo gástrico, de forma progresiva. Ello ocurre para la GA inicialmente y luego para su modificación especializada: la MI.

Desde un punto de vista histológico se identifica MI completa y MI incompleta. La primera, similar a la mucosa que recubre el intestino delgado; y la segunda, a la del intestino grueso. Son diferentes en estructura histológica y expresión de sialomucinas. La mayoría de los estudios clasifican la MI como tipo I, II o III; o como completa (tipo I) e incompleta (tipos II y III). La clasificación más utilizada es la de Jass & Filipe, quienes clasificaron la MI en: a) MI tipo I (células caliciformes que secretan solo sialomucinas. b) MI tipo II (células caliciformes que secretan ambas sialomucinas y sulfomucinas. c) MI de tipo III, solo sulfomucinas en células caliciformes y columnares (Fig. 3) (Jass & Filipe, 1980). Por otra parte, existe información referente a ciertas características de la MI según el subtipo histológico (Shah *et al.*, 2020), que se resumen en la Tabla II.

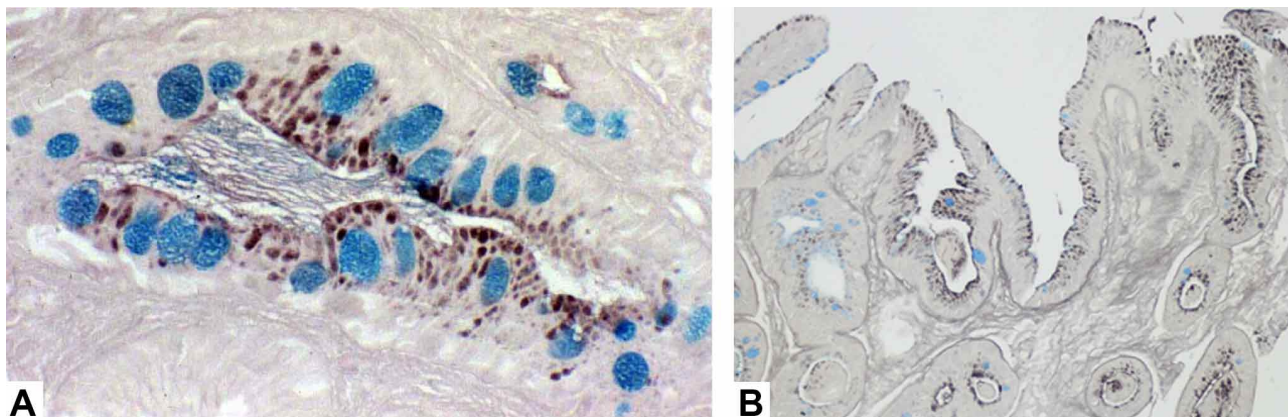


Fig. 3. Metaplasia intestinal. a) Tipo I. Con técnica HID/AB, se aprecian solo sialomucinas (azul) en células caliciformes. b) Con técnica HID/AB, se aprecian sulfomucinas (pequeñas gotas de mucina marrón) en células columnares.

Tabla II. Características de la MI gástrica según subtipo histológico.

Subtipo histológico	Morfología y tipos de células (tinción H&E)				Tipos de mucina (tinciones especiales)	
	Arquitectura de las criptas	Células caliciformes	Células columnares	Células panethensis	Tinción AB/PAS	Tinción HID/AB
Completa Tipo I	Criptas rectas y ordenadas	Redondas, bien desarrolladas	Absorbentes. Con borde en cepillo bien definido	A menudo presente en la base de criptas	Mucinas ácidas en células caliciformes. Sin mucinas en células columnares.	Sialomucinas en células caliciformes. Sin mucinas en células columnares.
Incompleta Tipo II	Distorsión arquitectónica variable, con criptas ramificadas en la base	Tamaños variables	Células mucosas, "intermedias", con gotitas de mucina de tamaño variable. Pocas células absorbentes	Ocasional	Mucinas ácidas en células caliciformes. Mucinas ácidas o neutras en células columnares.	Sialomucinas en células caliciformes y columnares. Sulfomucinas en células caliciformes o ausentes.
Incompleta Tipo III						Sulfomucinas predominan en células columnares. Células caliciformes pueden tener sialo o sulfomucinas.

Tinción AB/PAS: Rosa: mucina neutra; azul: mucina ácida. Tinción HID/AB: Azul: sialomucinas; Marrón: sulfomucinas

Un estudio multicéntrico español con seguimiento promedio de 12 años constató que la MII se asoció con un riesgo significativamente mayor de CG respecto de la MIC (HR: 2,57; IC 95%: 1,06; 6,26) (González *et al.*, 2016); y en una revisión sistemática del mismo grupo, se comunicó que en 10 estudios de seguimiento, la MII de tipo III, se asoció con un riesgo significativamente mayor de CG en 6 estudios, con un riesgo 6 a 11 veces mayor (González *et al.*, 2013).

## ASPECTOS GENÉTICOS

Es objeto de atención, otro elemento relacionado a la forma de clasificar el CG. En este sentido. En el año 2014, se publicó por parte de la Cancer Genome Atlas Research una clasificación del CG, que se basó en las características moleculares de 295 adenocarcinomas gástricos primarios y que, de acuerdo con los hallazgos, lo dividió en 4 subtipos diferentes (Bass *et al.*, 2014):

**1. Virus de Epstein Barr asociado.** Con hipermetilación de promotores de ADN. El CG por Epstein Barr se encuentra característicamente en estómago proximal. Es un adenocarcinoma poco diferenciado con infiltración linfocítica en la histología, sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2; y silenciamiento de CDKN2A. Representan el 8,8%.

**2. Inestabilidad microsateletal.** Debido principalmente a mutaciones del promotor del gen hMLH1, que da lugar a una reparación deficiente de errores de apareamiento del

ADN (dMMR). Se asocia con el síndrome de Lynch, los CG distales, y subtipo intestinal de Lauren. Representan el 21,7%.

**3. Inestabilidad cromosómica.** Representan el 49,8%. Asociada con CG de tipo intestinal y fenotipo metilador de isla de citosina y guanina (CpG) (CIMP). Los CG con inestabilidad surgen con mayor frecuencia en la unión gastroesofágica y el cardias. Representan el 49,8%.

**4. Genómicamente estable.** Se asocian con una morfología difusa y eventos recurrentes de CDH1 y RHOA. Representan el 19,7%.

Es relevante la existencia de avances desde el punto de vista terapéutico, considerando las características moleculares en algunos casos de CG. De este modo, la caracterización de LPN de FDG de pacientes con CG, resulta ser de interés; y fue Huang, quien publicó los hallazgos moleculares en la MI gástrica en población general, a través del estudio genómico de una cohorte de pacientes seguidos por 10 años. Algunos hallazgos fueron la baja tasa de mutación de los genes TP53 y ARID1A en áreas de alteraciones clonales de células con MI; hipermetilación global de áreas con MI en relación con mucosa gástrica normal; y, acortamiento de telómeros en MI, lo que asociado con la inestabilidad cromosómica constituyen elementos que pudieran tener algún rol en identificar molecularmente los pacientes con MI con mayor riesgo de progresión a CG (Huang *et al.*, 2018).



Sin embargo, hay dos hechos que se han ido estableciendo a través de las investigaciones en este campo. El primero, es que el modelo de progresión de Correa pareciera destinado a ocupar un lugar diferente en la explicación de la génesis del CG, en especial por el llamado efecto de campo de cancerización, lo que significa que la MI sería un tejido que revelaría la existencia de condiciones de agresión (inflamación) crónica, para que células madre al interior de las glándulas mucosas gástricas, e incluso células diferenciadas de la mucosa gástrica, se desdiferenciaran; y a raíz de la serie de agresiones protoncogénicas acumuladas, desembocaran en cambios celulares clonales que producirían CG. Estos clones pueden formar “focos clonales” e incluso seguir la ruta de glándula con MI y posterior DIS. Bajo este nuevo modelo, la MI sería relevada de su papel, no obstante, es en la mucosa gástrica con mayores alteraciones morfológicas, donde existiría más riesgo de desarrollo de focos clonales de CG (Kouli *et al.*, 2019). El segundo hecho, es que, con la determinación del genoma humano, se creía que se identificaría los genes que mutados serían responsables del CG; sin embargo, lo encontrado es que los cambios frecuentes, desregulaciones y en su conjunto alteraciones que ocurren en la mucosa gástrica pro-CG son en su inmensa mayoría a nivel epigenético, y entre estos mecanismos la metilación cumple un rol fundamental, desregulando la expresión génica.

Por todo ello, es que se han ido desarrollando una serie de técnicas para el estudio de los aspectos moleculares de los distintos tejidos biológicos y de especial interés en el cáncer, incluyen las áreas de la genómica, transcriptómica y proteómica.

La genómica es un área de la biología y de la genética, que estudia el genoma, sus elementos constituyentes (genes), sus funciones, interacciones intrínsecas y con el medio. Se orienta al estudio de los genomas y sus mapas genómicos, las secuencias genómicas y las funciones génicas. Resulta ilustrativa la estimación de que cada gen da origen en promedio a tres proteínas y sorprendente saber que el porcentaje de genoma codificante se estima en 2%, correspondiendo el 98% restante a genoma no codificante y al parecer implicado en funciones reguladoras.

La proteómica tiene como objetivo el estudio de los proteomas (espectro de proteínas que expresa un genoma, una célula o un tejido). Un gen puede dar lugar a distintas formas proteicas y las proteínas post-transducción, son modificadas para realizar diferentes funciones. Además, la suma de diferentes proteínas forma complejos proteicos con diferentes funciones. Lo an-

terior permite avizorar las amplias aplicaciones de esta disciplina.

La transcriptómica estudia el conjunto de moléculas de ARN mensajero y de ARN no-codificante presente en una célula o tejido, que recibe en su conjunto el nombre de transcriptoma. Esta área contempla el uso de diferentes técnicas como northern-blot, hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa (PCR); microarrays que permiten a partir del ARN, identificar las porciones de ADN que le dan origen (Gironella M, 2010).

Entre las numerosas técnicas de biología molecular mencionadas, la inmunohistoquímica (IHM) es una técnica que permite detectar la presencia y nivel específico de proteínas celulares; midiendo la expresión proteica con anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés. Su amplia y creciente utilización, la hace una técnica que es de provecho detallar. Consiste en mezclar un anticuerpo con componentes celulares del tejido estudiado, y tras un tiempo y lavado, permanecerán solo los anticuerpos unidos. Esto se visualiza porque la unión con anticuerpos otorga un aspecto diferente a la muestra en caso de que los anticuerpos encuentren la proteína blanco y se unan a la misma. Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que si lo usado es el cambio de color, este aumentará. Los resultados se basan en el porcentaje de células teñidas o en la intensidad de teñido de las células.

La fase de fijación del material para IHM es fundamental (se utiliza formaldehído al 10% tamponado a pH 7,4 por un período de 24 a 48 horas). Una fijación con técnica inapropiada no permite resultados válidos ni confiables. Otra bondad de la técnica es que puede ser hecha en los mismos bloques de parafina en que se encuentran inmersos los cortes de tejidos y que han sido previamente analizados desde el punto de vista histopatológico. En caso de ser hecha en forma directa y no de muestras de biblioteca, el proceso comienza con la colocación de la pieza en solución de formaldehído al 10% tamponado, con lo cual se logra que el tejido, se preserve. Tras realizar el procedimiento convencional para la formación de los bloques de parafina, se puede realizar la técnica de IHM. Con esta preparación, el material puede ser enviado a una biblioteca y guardado por años sin que se pierdan las características de la reacción.

La distinción en subtipos de la MI ha sido hecha con una de las tinciones usualmente utilizadas en patología básica, como es la tinción de Hematoxilina / Eosina (H&E); y si bien el uso de técnicas de IHQ puede tener un rol interesante, su utilización aún es controversial.

## MEDIADORES Y LESIONES PRENEOPLÁSICAS

Existen diversos mediadores que han sido encontrados en CG y de forma bastante segmentada en cuanto a metodología en las LPN gástricas. Se detalla a continuación 4 proteínas, estudiadas en LPN de mucosa gástrica.

**1. p53.** La proteína p53 es parte de un sistema supresor de tumores y el porcentaje de anormalidad en pacientes con CG varía entre 39% y 64%. Está presente en cantidades ínfimas en condiciones de normalidad y su expresión aumenta en condiciones de injuria de diversa índole, llegando a promover apoptosis cuando el daño es irreparable (Wu & Wu, 2021). Esta proteína tiene una marcación diferente a su gen respectivo, existiendo evidencia que sustenta que la mutación del gen TP53 se asocia al subtipo CIN; que corresponde al CG de tipo intestinal en la clasificación de Lauren (Bass *et al.*, 2014). En una tercera clasificación que divide los CG en mesenquimal, proliferativo y metabólico, la mutación de TP53 se asocia al tipo proliferativo (Lei Z *et*

*al.*, 2013). En este caso, la IHM busca marcar la proteína p53. Al detectarla se tiene evidencia de la mutación del gen TP53, que es frecuente en CG pero no en MI. Por otro lado, se han descrito factores de patogenicidad del HP implicados en generar CG involucrando a p53 (Wei J *et al.*, 2012); y se ha medido p53 en MI de pacientes con y sin CG encontrándose tinción de intensidad leve en ambos grupos; y siendo más frecuente en MI de pacientes con CG. Lo mismo ocurre al comparar fenotipo de MIC vs. MII, siendo más frecuente la expresión de p53 en MII (Busuttill *et al.*, 2014). (Fig. 4).

**2. CDX2.** CDX son proteínas específicas de transcripción intestinal, codificadas por los genes *cdx1* y *cdx2*. Dichos genes son parte de la familia de los genes homeobox, que codifican proteínas que actúan como factores de transcripción de genes que dirigen el desarrollo de los distintos segmentos corporales e indican qué clase de estructuras deben desarrollarse en un sitio anatómico; de especial relevancia en etapas de embriogénesis. En CG los genes de esta familia más estudiados son *cdx1* y *cdx2*. Este último, se expresa

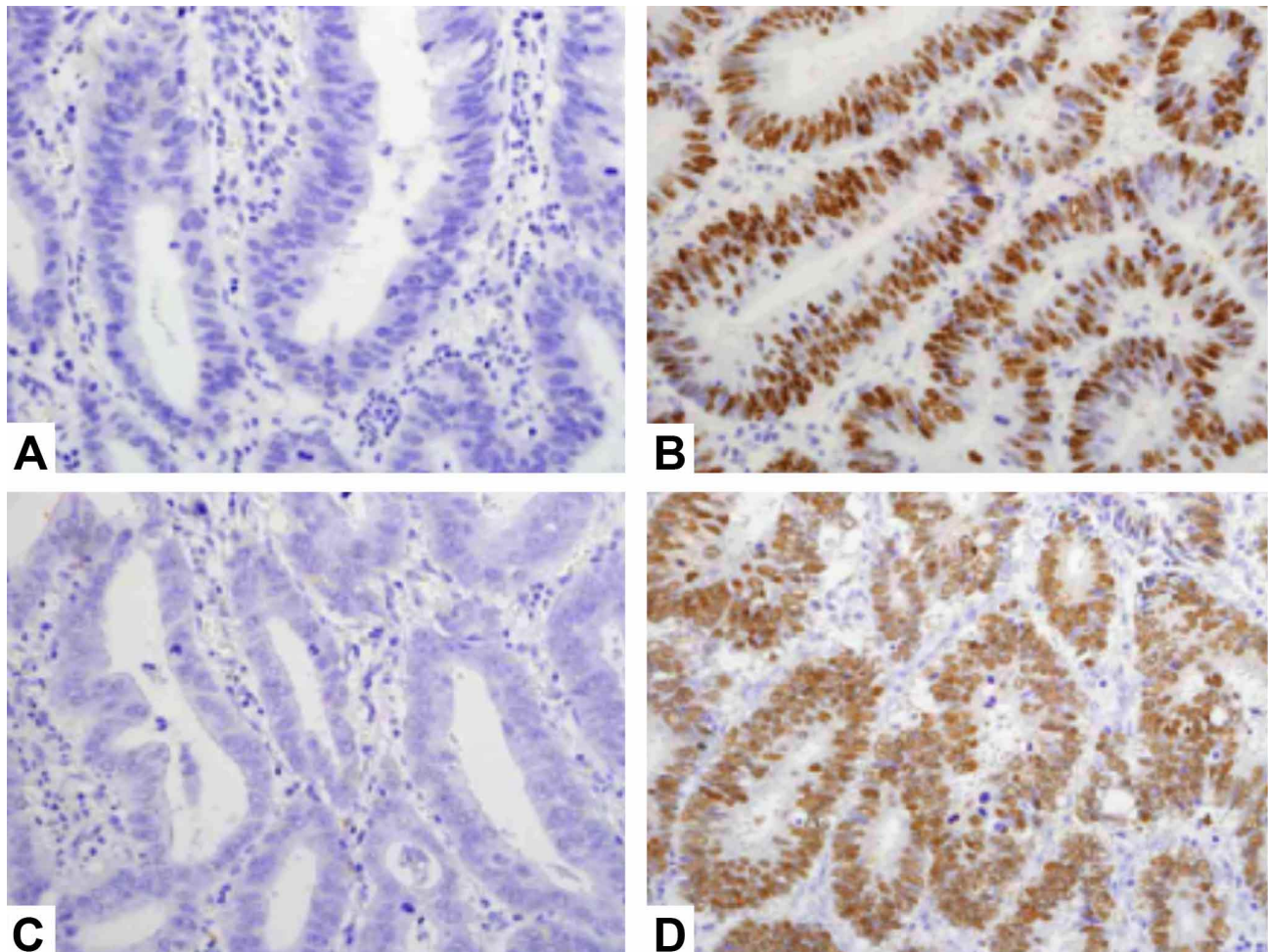


Fig. 4. Tejidos con CG diferenciado, estudiado con técnicas de IHQ para CDX2 y p53. a) p53 (-). b) p53 (+). c) CDX2 (-). d) CDX2 (+).



en el ser humano, desde el duodeno hacia distal en el tubo digestivo, siendo escasa su expresión en mucosa gástrica normal. En el ser humano, áreas de daño pueden estimular la expresión de vías e intermediarios a nivel molecular, de etapas embrionarias, con asiento en tejidos metaplásicos (Rodrigues *et al.*, 2018). La expresión de CDX2, puede ocurrir en gastritis crónica y más claramente en MI gástrica (Mizoshita *et al.*, 2001). En MI la expresión de CDX2 precede a CDX1 y MUC2 (Eda *et al.*, 2002). Si se diferencia MIC de MII desde el punto de vista de la expresión de la proteína CDX2, esta presenta los valores más altos en MIC que disminuyen en MII (Battista *et al.*, 2021). Además, se ha demostrado que la expresión de CDX2 se relacionaría con la infección de HP, aumentando en caso de cepas más virulentas (Peleteiro *et al.*, 2012); y disminuyendo tras la erradicación (Mizoshita *et al.*, 2001). (Fig. 4).

**3. MUC5AC.** Las mucinas (MUC), son glicoproteínas que forman parte importante del mucus secretado por la mucosa gástrica; y que están implicadas en la protección y renovación de las células del epitelio del tubo digestivo. Las más conocidas son MUC1, MUC2, MUC5 y MUC6. Se pueden dividir en mucinas unidas a la membrana celular (MUC1) y aquellas que son secretadas (MUC2, MUC5AC y MUC6). En el epitelio gástrico, se expresan MUC1, MUC5AC y MUC6. La expresión de MUC5AC ocurre en el epitelio superficial gástrico y en la zona más profunda de las glándulas gástricas. En cambio MUC2, es específica del epitelio intestinal, y aumenta su expresión en las células con MI (esofágica y gástrica), lo que no ocurre en gastritis crónica. En MI además, disminuye en general, la expresión de las MUC1, MUC5AC y MUC6 (Babu *et al.*, 2006). Se ha observado disminución de la expresión de MUC2 en presencia de CG en pacientes que han sido erradicados de HP (Matsuo *et al.*, 2012). Se ha descrito asociación entre el factor de transcripción CDX1 y el desarrollo de MI, mediante el gen que codifica para dicho factor y que se activa por b-catenina, alterado en su expresión por el factor de virulencia CagA del HP. CDX1 expresado en forma anómala se asocia a la presencia de MI en mucosa gástrica (además de DIS y CG); y en células epiteliales gástricas la expresión de CDX1 produce aumento de MUC2 (Choi *et al.*, 2019). En cuanto a diferenciar entre los tipos de MIC y MII, se debe

decir que la primera se asocia a expresión de MUC2 y escasa o nula expresión de MUC1, MUC5AC o MUC6; en tanto que la segunda se asocia a expresión de MUC1, MUC2, MUC5AC y MUC6 (menos constante). Con esta evidencia y el objetivo de estratificar riesgo usando la expresión del tipo de mucinas en una MI, ello podría iniciar con la clasificación histológica del tejido gástrico del tipo de MI (completa – incompleta y su intensidad), seguido de la aplicación de IHM que encontraría expresión de MUC5AC en presencia de MII (que se expresa en MIC escasamente y de forma constante en MII), no existiendo en general diferencias importantes en la expresión de esta y otras mucinas entre la MI tipo II y tipo III (Battista *et al.*, 2021). En la práctica clínica cotidiana, lo usual es que se encuentre la metaplasia descrita como mixta, con áreas de ambos tipos, tanto completa como incompleta (Fig. 5).

**4. S100A9.** Las proteínas de la familia S100 son numerosas (25 tipos descritos) y tienen diversas funciones intracelulares y extracelulares, como apoptosis para regulación, proliferación, diferenciación, migración, metabolismo energético, equilibrio del calcio, fosforilación de proteínas e inflamación (Xia *et al.*, 2017). S100A9 se identifica junto a S100A8 como moléculas que actúan frente a peligro, formando parte de las moléculas de patrón molecular asociado al daño y que pueden estimular células de la respuesta inmune innata (Xia *et al.*, 2017). El término S100 alude a la solubilidad en sulfato de amonio saturado al 100% a pH neutro. S100A9 es una proteína de superficie y de unión a calcio (lo que es común a la familia de las proteínas S100) y es reciente su asociación a varios cánceres como pulmón y colorrectal. En el caso del CG, los estudios de esta proteína han demostrado resultados contradictorios en términos de asociarse con aumento de invasión y migración de células neoplásicas (Zhao *et al.*, 2020); y disminución de invasión (Fan *et al.*, 2012). Los resultados del estudio de Zhao y Cols., evidenciaron un aumento progresivo de S100A9 a través de las etapas preneoplásicas del CG. Por otra parte, Jacqueline *et al.* demostraron que la IHM permitió ver expresión en rangos bajos en mucosa normal, gastritis crónica y adenocarcinoma en estadios I y II, sólo incrementándose desde el estadio III (Jacqueline *et al.*, 2020). Otro estudio demostró expresión IHM de S100A9 en tejidos de gastritis crónica (Fan *et al.*, 2012). Estudios de IHQ com-

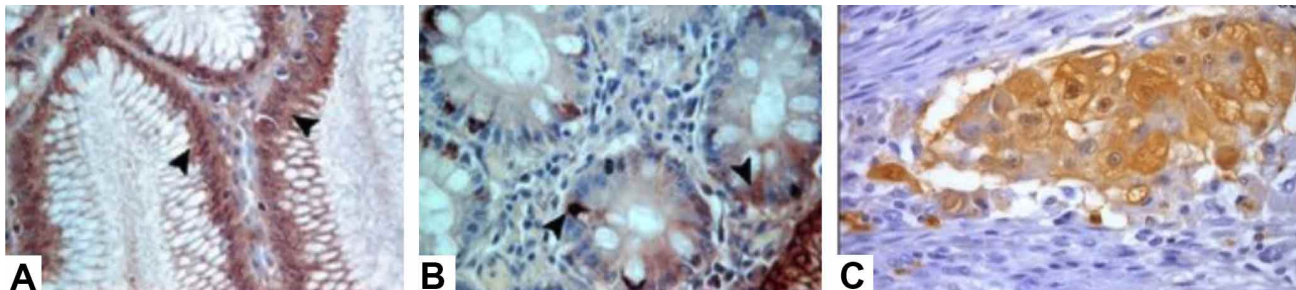


Fig. 5. A) Epitelio foveolar de mucosa gástrica normal con expresión de MUC5AC (puntas de flecha). B) MII que expresa MUC5AC (puntas de flecha). C) Inmunotinción de S100A9. El estroma no muestra expresión de S100A9, lo que sí ocurre en las células tumorales.



parativos de muestras de CG con tejido de mucosa gástrica sana permiten observar expresión de S100A9 en neutrófilos y macrófagos, de pacientes con CG, pero no en células neoplásicas; dando cuenta de que aún hay aspectos no resueltos sobre la función de esta proteína en CG (Sill *et al.*, 2016). (Fig. 5).

## CONCLUSIONES

1. El campo de las LPN de la mucosa gástrica está en constante avance y las estrategias que reúnan los múltiples elementos estudiados permitirán su tratamiento oportuno, seguro y eficiente.
2. Existen técnicas de bajo costo, como la IHQ, que no han sido integradas en el estudio o categorización de las LPN de la mucosa gástrica.
3. Las nuevas caracterizaciones que reagrupan al CG de forma diferente a las antiguas clasificaciones, está significando el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para estos pacientes.

**AGRADECIMIENTOS:** ANID-MILENIO-NCS2021-013, ANID FONDAF 152220002 (CECAN).

---

**SOTELO, S.; MANTEROLA, C. & GRANDE, L.** Histological, genetic and molecular aspects of preneoplastic lesions of the gastric mucosa. *Int. J. Morphol.*, 41(2):491-500, 2023.

**SUMMARY:** Since gastric cancer is the 3rd leading cause of death from cancer in Chile, and there are screening strategies consisting of screening for preneoplastic lesions of the gastric mucosa, it is important to know certain genetic and molecular aspects that can be applied in optimizing these strategies for higher risk groups. The aim of this manuscript was to review the current evidence on the aforementioned aspects, and on the immunohistochemistry of 4 markers (p53, CDX2, MUC2 and S100A9) in normal gastric mucosa and in its preneoplastic lesions.

**KEY WORDS:** "Stomach Neoplasms"[Mesh]; "Stomach Neoplasms/pathology"[Mesh]; "Precancerous Conditions"[Mesh]; "Gastric Mucosa"[Mesh]; "Mass Screening"[Mesh]; "Genes, p53"[Mesh]; "CDX2 Transcription Factor"[Mesh]; "MUC2 protein, human" [Supplementary Concept].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Areia, M.; Dinis-Ribeiro, M. & Rocha Gonçalves, F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*, 19(6):425-36, 2014.

- Babu, S. D.; Jayanthi, V.; Devaraj, N.; Reis, C. A. & Devaraj, H. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Mol. Cancer*, 5:10, 2006.
- Bakir, T.; Can, G.; Erkul, S. & Siviloglu, C. Stomach cancer history in the siblings of patients with gastric carcinoma. *Eur. J. Cancer Prev.*, 9(6):401-8, 2000.
- Bass, A. J.; Thorsson, V.; Shmulevich, I.; Reynolds, S. M.; Miller, M.; Bernard, B., *et al.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517): 202-9, 2014.
- Battista, S.; Ambrosio, M. R.; Limarzi, F.; Gallo, G. & Saragoni, L. Molecular Alterations in Gastric Preneoplastic Lesions and Early Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(13), 2021.
- Bellolio, E.; Riquelme, I.; Riffo-Campos, A. L.; Rueda, C.; Ferreccio, C.; Villaseca, M., *et al.* Assessment of Gastritis and Gastric Cancer Risk in the Chilean Population Using the OLGA System. *Pathol. Oncol. Res.*, 25(3):1135-42, 2019.
- Bizzaro, N.; Antico, A. & Villalta, D. Molecular Sciences Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(2):377, 2018.
- Busuttill, R. A.; Zapparoli, G. V.; Haupt, S.; Fennell, C.; Wong, S. Q.; Pang, J. M. B., *et al.* Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget*, 5(23):12016, 2014.
- Caglevic, C.; Silva, S.; Mahave, M.; Rolfo, C. & Gallardo, J. The current situation for gastric cancer in Chile. *Ecancermedicalscience*, 10(707), 2016.
- Calvo B, A.; Pruyas A, M.; Nilsen V. E. & Verdugo, L. P. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000. *Rev. Med Chil.*, 129(7):749-55, 2001.
- Capelle, L. G.; de Vries, A. C.; Haringsma, J.; ter Borg, F.; de Vries, R. A.; Bruno, M. J.; *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.*, 71(7):1150-8, 2010.
- Choi, S. il, Yoon, C., Park, M. R., Lee, D., Kook, M. C., Lin, J. X., *et al.* CDX1 Expression Induced by CagA-Expressing *Helicobacter pylori* Promotes Gastric Tumorigenesis. *Mol. Cancer Res.*, 17(11):2169-83, 2019.
- Correa, P. & Piazzuelo, M. B. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.*, 13(1):2-9, 2012.
- Csendes, A. & Figueroa, M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev. Chil. Cir.*, 69(6):502-7, 2017.
- de Vries, A. C.; van Grieken, N. C. T.; Looman, C. W. N.; Casparie, M. K.; de Vries, E.; Meijer, G. A. & Kuipers, E. J. Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology*, 134(4):945-52, 2008.
- Dinis-Ribeiro, M.; Areia, M.; de Vries, A. C.; Marcos-Pinto, R.; Monteiro-Soares, M.; O'Connor, A.; *et al.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, 44(1):74-94, 2012.
- Dixon, M. F.; Genta, R. M.; Yardley, J. H.; Correa, P.; Batts, K. P.; Dahms, B. B.; *et al.* Classification and grading of Gastritis: The updated Sydney system. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20(10):1161-81, 1996.
- Eda, A.; Osawa, H.; Yanaka, I.; Satoh, K.; Mutoh, H.; Kihira, K. & Sugano, K. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia. *J. Gastroenterol.*, 37(2):94-100, 2002.
- Fan, B.; Zhang, L. H.; Jia, Y.; Zhong, X. Y.; Liu, Y. Q.; Cheng, X. J.; *et al.* Presence of S100A9-positive inflammatory cells in cancer tissues correlates with an early stage cancer and a better prognosis in patients with gastric cancer. *BMC Cancer*, 12:316, 2012a.
- Ferlay J.; Ervik M.; Lam F.; Colombet M.; Mery L.; Piñeros M.; *et al.* WHO. Cancer Today. *Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020*. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Ferreccio, C.; Rollán, A.; Harris, P. R.; Serrano, C.; Gederlini, A.; Margozzini, P.; *et al.* Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 16(4):662-7, 2007.
- Figueroa-Giralt, M. Factores pronósticos de sobrevida alejada en cáncer gástrico. Introducción del nuevo índice N+T. *Rev. Chil. Cir.*, 70(2):147-59, 2018.

- Gironella Cos, M. Nuevos métodos de diagnóstico molecular. Transcriptómica (mARN y miR). *G.H. Continuada.*, 9(4):160-4, 2010.
- González, C. A.; Sanz-Anquela, J. M.; Companioni, O.; Bonet, C.; Berdasco, M.; López, C.; *et al.* Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: Results of the Spanish follow-up multicenter study. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 31(5):953-8, 2016.
- González, C. A.; Sanz-Anquela, J. M.; Gisbert, J. P. & Correa, P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int. J. Cancer.*, 133(5):1023-32, 2013.
- Huang, K. K.; Ramnarayanan, K.; Zhu, F.; Srivastava, S.; Xu, C.; Tan, A. L. K.; *et al.* Genomic and Epigenomic Profiling of High-Risk Intestinal Metaplasia Reveals Molecular Determinants of Progression to Gastric Cancer. *Cancer Cell.*, 33(1):137-50, 2018.
- Huang, Y. K.; Yu, J. C.; Kang, W. M.; Ma, Z. Q.; Ye, X.; Tian, S. B. & Yan, C. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*, 10(11):e0142080, 2015.
- Jacqueline, C.; Lee, A.; Frey, N.; Minden, J. S. & Finn, O. J. Inflammation-induced, abnormal expression of self-molecules on epithelial cells: targets for tumor immunoprevention. *Cancer Immunol. Res.*, 8(8):1027-38, 2020.
- Jass, J. R. & Filipe, M. I. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology.*, 4(3):271-9, 1980.
- Khanderia, E.; Markar, S. R.; Acharya, A.; Kim, Y.; Kim, Y. W. & Hanna, G. B. The influence of gastric cancer screening on the stage at diagnosis and survival a meta-analysis of comparative studies in the far east. *J. Clin. Gastroenterol.*, 50(3):190-7, 2016.
- Kim, Y. G.; Kong, S. H.; Oh, S. Y.; Lee, K. G.; Suh, Y. S.; Yang, J. Y.; *et al.* Effects of screening on gastric cancer management: Comparative analysis of the results in 2006 and in 2011. *J. Gastric Cancer.*, 14(2):129-34, 2014.
- Koullis, A.; Buckle, A. & Boussioutas, A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 11(9):665-78, 2019.
- Latorre, G.; Jiménez, M.; Robles C.; Jensen E.; Ramos B.; Fritzsche, M.; *et al.* Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. *Gastroenterol. Latinoam.*, 27(4):207-14, 2016.
- Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 64:31-49, 1965.
- Lei, Z.; Tan, I. B.; Das, K.; Deng, N.; Zouridis, H.; Pattison, S.; *et al.* Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology.*, 145(3):554-65, 2013.
- Matsuo, T.; Ito, M.; Tatsugami, M.; Boda, T.; Takata, S.; Tanaka, S. & Chayama, K. Gastric Cancer Development after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A New Form of Gastric Neoplasia. *Digestion.*, 85(1):61-7, 2012.
- Ministerio de Salud. *Decreto Supremo N° 44, de 2007.* Disponible en: [http://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/articulos-3174\\_recurso\\_1.pdf](http://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/articulos-3174_recurso_1.pdf).
- Ministerio de Salud. *Guía de Práctica Clínica Cáncer Gástrico 2020.* Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/RE\\_GPC-Ca%CC%81ncr-Ga%CC%81strico\\_v2.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/RE_GPC-Ca%CC%81ncr-Ga%CC%81strico_v2.pdf).
- Ministerio de Salud. *Subsecretaría de Salud Pública División de Planificación Sanitaria Departamento de Epidemiología, 2021.* Disponible en: <https://diplas.minsal.cl/>.
- Mizoshita, T.; Inada, K. I.; Tsukamoto, T.; Kodera, Y.; Yamamura, Y.; Hirai, T.; *et al.* Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa-with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer.*, 4(4):185-191, 2001.
- Müller, B.; de la Fuente, H.; Barajas, O.; Cardemil, B.; Vila, A.; Mordojovich, E.; *et al.* Registro de evaluación de tratamiento de cáncer gástrico en Chile (REGATE): Características clínicas basales de 523 pacientes. *Rev. Chil. Cir.*, 63(2):147-53, 2011.
- Peleteiro, B.; Barros, R.; Carrilho, C.; Artiaga, J.; Cunha, L.; Modcoicar, P.; *et al.* Determinants of gastric CDX2 expression: A study in Mozambique. *Eur. J. Cancer Prev.*, 21(6):532-40, 2012.
- Plummer, M.; Franceschi, S.; Vignat, J.; Forman, D. & de Martel, C. Global burden of gastric cancer attributable to *pylori*. *Int. J. Cancer.*, 136(2):487-90, 2015.
- Rodrigues, J.; David, L.; Almeida, R.; Barros, R.; Freitas, T.; Silva, J.; *et al.* Mechanisms of regulation of normal and metaplastic intestinal differentiation. *Histol. Histopathol.*, 33(6):523-32, 2018.
- Rollán, A.; Cortés, P.; Calvo, A.; Araya, R.; Bufadel, M. E.; González, R.; *et al.* Recommendations of the Chilean association for digestive endoscopy for the management of gastric pre-malignant lesions. *Rev. Med. Chil.*, 142(9):1181-92, 2014.
- Rugge, M.; Cassaro, M.; di Mario, F.; Leo, G.; Leandro, G.; Russo, V. M.; *et al.* The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut.*, 52(8):1111-6, 2003.
- Rugge, M.; Correa, P.; di Mario, F.; El-Omar, E.; Fiocca, R.; Geboes, K.; *et al.* OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig. Liver Dis.*, 40(8):650-8, 2008.
- Shah, S. C.; Gawron, A. J.; Mustafa, R. A. & Piazuelo, M. B. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice. *Gastroenterology.*, 158(3):745-50, 2020.
- Sill, M.; Schröder, C.; Shen, Y.; Marzok, A.; Komel, R.; Hoheisel, J. D.; *et al.* Protein Profiling Gastric Cancer and Neighboring Control Tissues Using High-Content Antibody Microarrays. *Microarrays (Basel).*, 5(3):19, 2016.
- Sipponen, P.; Kekki, M.; Haapakoski, J.; Ihamäki, T. & Siurala, M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: Statistical calculations of cross-sectional data. *Int. J. Cancer.*, 35(2):173-7, 1985.
- Sjomina, O.; Pavlova, J.; Daugule, L.; Pavel, J.; Ilze, K.; Aigars, V.; *et al.* View of Pepsinogen Test for the Evaluation of Precancerous Changes in Gastric Mucosa: a Population-Based Study. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 27(1):11-7, 2018.
- Song, H.; Ekhedden, I. G.; Ploner, A.; Ericsson, J.; Nyren, O. & Ye, W. Family history of gastric mucosal abnormality and the risk of gastric cancer: A populationbased observational study. *Int. J. Epidemiol.*, 47(2):440-9, 2018.
- Sotelo, S.; Manterola, C. Morfología y repercusiones diagnóstico-terapéuticas de las lesiones preneoplásicas gástricas. *Int. J. Morphol.*, 37(3):917-27, 2019.
- Sotelo, S.; Manterola, C.; Otzen, T.; Morales, E. & Castillo I. Prevalence of Gastric Preneoplastic Lesions in First-Degree Relatives of Patients with Gastric Cancer: a Cross-Sectional Study. *J. Gastrointest. Cancer.*, 2022 Apr 30. doi: 10.1007/s12029-022-00827-x.
- Wei, J.; Noto, J.; Zaika, E.; Romero-Gallo, J.; Correa, P.; El-Rifai, W.; *et al.* Pathogenic bacterium *Helicobacter pylori* alters the expression profile of p53 protein isoforms and p53 response to cellular stresses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 109(38):E2543-50, 2012.
- Wu, T. & Wu, L. The Role and Clinical Implications of the Retinoblastoma (RB)-E2F Pathway in Gastric Cancer. *Front. Oncol.*, 11:655630, 2021.
- Xia, C.; Braunstein, Z.; Toomey, A. C.; Zhong, J. & Rao, X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front. Immunol.*, 8:1908, 2017.
- Yaghoobi, M.; McNabb-Baltar, J.; Bijarchi, R. & Hunt, R. H. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 23(13):2435-42, 2017.
- You, W. C.; Li, J. Y.; Blot, W. J.; Chang, Y. S.; Jin, M. L.; Gail, M. H.; *et al.* Evolution of precancerous lesions in a rural chinese population at high risk of gastric cancer. *In J. Cancer.*, 83(5):615-9, 1999.
- Zhao, Z.; Zhang, C. & Zhao, Q. S100A9 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 55(3):338-46, 2020.

Dirección para correspondencia:

Dr. Carlos Manterola

Departamento de Cirugía y CEMyQ

Universidad de La Frontera

Manuel Montt 112, oficina 408

Temuco

CHILE

E-mail: carlos.manterola@ufrontera.cl