

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA**

EDWIN EFRÉN CEVALLOS BARRERA

**Influencia de la gran altitud en la expresión de HIF-1 y pronóstico
del adenocarcinoma gástrico**

**Ribeirão Preto
2022**

EDWIN EFREN CEVALLOS BARRERA

Influencia de la gran altitud en la expresión de HIF-1 y pronóstico del adenocarcinoma gástrico

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo y la Universidad Central del Ecuador para la obtención de Título de Doctorado.

Área de Concentración: Clínica Quirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

**Ribeirão Preto
2022**

Autorizo la reproducción y divulgación total o parcial de este trabajo por cualquier medio convencional o electrónico, para fines de estudio e investigación donde sea citada la fuente.

Cevallos Barrera, Edwin Efrén

Influencia de la gran altitud en la expresión de HIF-1 y pronóstico del adenocarcinoma gástrico. Edwin Efrén Cevallos Barrera; orientador: José Sebastião dos Santos.

93 p.: il.; 30cm.

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo y la Universidad Central del Ecuador para la obtención de Título de Doctor. Área de Concentración: Clínica Quirúrgica

Versión corregida

1 Adenocarcinoma gástrico. 2. HIF-1. 3 HER 2. 4. Supervivência ao câncer. 6. Marcadores tumorales. 7. Hipoxia a gran altitud.

Nome: CEVALLOS, Edwin-Efren

Influencia de la gran altitud en la expresión de HIF-1 y pronóstico del adenocarcinoma gástrico

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo y la Universidad Central del Ecuador para la obtención de Título de Doctorado.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMIENTO

A mi consejero, **Prof. Dr. José Sebastião dos Santos**, por el ejemplo como profesor que representó en mi carrera profesional, por el estímulo Académica permanente y amistad construida.

Al Prof. Dr. **Eduardo Antonio Donadi**, Coordinador de Convenio USP-UCE, por el Apoyo y aliento constante para el beneficio de la Academia en la Universidad Central.

A la Profa.Dra. **Mariángela Ottoboni Brunaldi**, patóloga del hospital das clínicas de la Facultad de medicina de Ribeirão Preto - USP, y su excelente equipo de trabajo, por la disponibilidad y apoyo importante en el desarrollo de los estudios de HIF-1, y HER 2

Al Prof. **Edson Zangiacomi Martinez**, profesor del Departamento de Medicina social de la Facultad de medicina de Ribeirão Preto - USP, por su disponibilidad e ideas importantes añadidas al trabajo.

Al Prof. **Dr.pHD Fernando Sempértegui**. Rector de la Universidad Central Del Ecuador, por su apoyo a la Profesores para gestionar y apoyar la obtención del título de Doctorado.

A la **Universidad Central del Ecuador**, por financiar parte de esta investigación.

Al **Hospital Solón Espinosa Ayala, Solca de Quito** por el aprendizaje adquirido y la oportunidad de realizar esta investigación a través de sus pacientes, en la persona de Henry Caballero director médico, al Lcdo. Luis Yacelga, selector de muestras histopatológicas, Ing. Mario Ron del departamento de sistemas por su ayuda con acceso remoto a los expedientes electrónicos de los pacientes.

Al **Hospital Unidad Oncológica Tungurahua**, por la oportunidad de llevar a cabo la Investigación en especial al Dr. Diego Pinto, director médico y Lcda. Lourdes Manzano del Servicio de Patología, por la selección de muestras de dicho centro.

Al **Hospital Juan Tanca Marengo, Solca Guayaquil**, por la oportunidad de llevar a cabo la investigación y todo el CISOL, así como los departamentos de Patología, Registro de Tumores, Biología Molecular, y demás involucrados en el estudio.

Para **Sra. Juliana Pischiotin Daniel Martinez**, secretaria del Departamento de cirugía y anatomía de la Facultad de medicina de Ribeirão Preto - USP, por haber estado siempre disponible y atento.

Al Hospital de Especialidades de FFAA HE-1, por autorizar el presente estudio y contribución parcial con los pacientes del grupo control, en la persona del Sr. Crnl. René Cabrera, director de servicios de salud hospitalaria, y la TCrnl. **Dra. Rosario Ramos**, jefe del servicio de patología

Al grupo de Investigación en **grado de la Universidad Central del Ecuador**, por su constancia y sacrificio en la obtención de datos de los expedientes de los pacientes en las tres ciudades del Ecuador, específicamente a **Andrea Dávila, Sofía Gómez y a Alex Fonte Tulcanaza** por el análisis estadístico preliminar.

À **CAPES** - o presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)** - Código do financiamento 001.

RESUMEN

CEVALLOS, Edwin-Efren. **Influencia de la gran altitud en la expresión de HIF-1 y pronóstico del adenocarcinoma gástrico**. Tesis Doctorado - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo y la Universidad Central del Ecuador. Ribeirão Preto, 2022.

Introducción: La incidencia de adenocarcinoma gástrico (AG) es mayor en poblaciones que viven en altitudes elevadas y es pertinente verificar la asociación entre hipoxia celular, efectos en la expresión génica y este desenlace. **Objetivo:** Estudiar la influencia de la altitud en la supervivencia y expresión de HIF-1 en pacientes con AG. **Método:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó 155 casos con AG: 56 de la región de la costa (GAC) y 99 de la sierra (GAS), y 74 controles-GC (25 de la costa-GCC y 49 de la sierra- GCS). Los pacientes con AG fueron estratificados en estadios I a IV según la 7ª edición de la AJCC y atendidos entre 2005 y 2018 en 4 hospitales oncológicos de Ecuador. Los datos de clasificación demográfica, clínica e histológica de Lauren se recopilaron de los registros médicos. La expresión de HIF-1 y HER2 se analizó por inmunohistoquímica y según los puntajes se clasificó en positivo y negativo. Los análisis se realizaron utilizando las pruebas de homogeneidad exacta de Fisher y Breslow-Day, las curvas de Kaplan-Meier y el tiempo de supervivencia medio restringido Δ RMST. **Resultados:** En la comparación entre pacientes con AG y los dos GC, se detectó diferencia significativa en la expresión de HIF-1 con 80 (51,6%) positivos en AG y 55 (74,3%) en GC ($p=0,001$). No hubo diferencia entre GAC y GAS en términos de edad, sexo, expresión de HIF1, HER2, estadios y ubicación del tumor. Por otro lado, hubo diferencia significativa en relación al patrón histológico y los tipos de tratamientos realizados ($p=0,004$). La supervivencia media en 120 meses fue significativamente mayor entre los pacientes con GAC, con diferencia (Δ RMST) 43,7 meses (IC95% 29,5, 57,8) ($p < 0,001$) y aquellos con expresión positiva de HIF1: Δ RMST 26,6 meses (IC95% 11,0, 42,1) ($p < 0,001$). La expresión positiva de HIF1 se asocia con una mejor supervivencia de GAS, con Δ RMST 33,6 meses (IC95% 14,2, 52,9) ($p < 0,001$). **Conclusión:** En las limitadas circunstancias en las que se realizó el presente estudio, se concluye que los pacientes con AG de la región de la costa y que expresan HIF 1 tienen mejor pronóstico, pero este factor se asocia a una mejor supervivencia solo en la región de la sierra.

Palabras llave: Adenocarcinoma gástrico. HIF-1a. HER2. Supervivencia al cáncer. Marcadores tumorales. Hipoxia a gran altitud.

RESUMO

BARRERA, Edwin Efren Cevallos. **Influência da altitude elevada na expressão do HIF-1 e no prognóstico do adenocarcinoma gástrico**. Tese Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e la Universidad Central del Ecuador. Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: A incidência de adenocarcinoma gástrico (AG) é maior em populações que vivem em grandes altitudes e é pertinente verificar a associação entre hipóxia celular, efeitos na expressão gênica e esse desfecho. **Objetivo:** Estudar a influência da altitude na sobrevida e na expressão de HIF-1 em pacientes com AG. **Método:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que incluiu 155 casos com AG: 56 da região litorânea (GAC) e 99 da serra (GAS) e 74 controles-GC (25 da costa-GCC e 49 da serra- GCS). Os pacientes com AG foram estratificados em estágios I a IV de acordo com a 7ª edição do AJCC e tratados entre 2005 e 2018 em 4 hospitais de câncer no Equador. Os dados de classificação demográfica, clínica e histológica de Lauren foram coletados dos prontuários clínicos. A expressão de HIF-1 e HER2 foi analisada por imuno-histoquímica e de acordo com os escores foi classificada como positiva ou negativa. As análises foram realizadas usando os testes exato de Fisher e Breslow-Day para homogeneidade, curvas de Kaplan-Meier e tempo de sobrevida mediano restrito Δ RMST. **Resultados:** Na comparação entre os pacientes com AG e os dois GC, foi detectada diferença significativa na expressão do HIF-1, com 80 (51,6%) positivos no AG e 55 (74,3%) no GC ($p=0,001$). Não houve diferença entre GAC e GAS em termos de idade, sexo, expressão de HIF1, HER2, estágios e localização do tumor. Por outro lado, houve diferença significativa em relação ao padrão histológico e aos tipos de tratamentos realizados ($p=0,004$). A sobrevida mediana em 120 meses foi significativamente maior entre os pacientes com GAC, com diferença (Δ RMST) 43,7 meses (IC 95% 29,5, 57,8) ($p < 0,001$) e aqueles com expressão positiva de HIF1: Δ RMST 26,6 meses (95% IC 11,0, 42,1) ($p < 0,001$). A expressão positiva de HIF1 está associada a uma melhor sobrevida de GAS, com Δ RMST 33,6 meses (IC 95% 14,2, 52,9) ($p < 0,001$). **Conclusão:** Nas limitadas circunstâncias em que o presente estudo foi realizado, conclui-se que pacientes com AG da região litorânea e que expressam HIF 1 têm melhor prognóstico, mas esse fator está associado à melhor sobrevida apenas na região serrana.

Palavras-chave: Adenocarcinoma gástrico. Câncer gástrico. HIF-1a. HER2. Sobrevivência no câncer. Marcadores tumorais. Hipóxia de gran altitude.

ABSTRACT

BARRERA, Edwin Efrén Cevallos. **Influence of high altitude on HIF-1 expression and prognosis of gastric adenocarcinoma.** Tese Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo y la Universidad Central del Ecuador. Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: Influence of altitude on HIF-1 expression and prognosis of gastric adenocarcinoma. Introduction: The incidence of gastric adenocarcinoma (GA) is higher in populations living at high altitudes and it is pertinent to verify the association between cellular hypoxia, effects on gene expression and this outcome. Objective: To study the influence of altitude on survival and on HIF-1 expression in patients with GA. Method: This is a retrospective observational study that included 155 cases with AG: 56 from the coastal region (GAC) and 99 from the mountains (GAS), and 74 controls-GC (25 from the coast-GCC and 49 from the mountains- GCS) . Patients with GA were stratified into stages I to IV according to the 7th edition of the AJCC and treated between 2005 and 2018 in 4 cancer hospitals in Ecuador. Lauren's demographic, clinical, and histological classification data were collected from medical records. The expression of HIF-1 and HER2 was analyzed by immunohistochemistry and according to the scores it was classified as positive or negative. Analyzes were performed using Fisher's exact and Breslow-Day tests for homogeneity, and Kaplan-Meier curves and restricted median survival time Δ RMST. Results: In the comparison between patients with AG and the two GC, a significant difference was detected in the expression of HIF-1, with 80 (51.6%) positive in the AG and 55 (74.3%) in the GC ($p=0.001$). There was no difference between GAC and GAS in terms of age, sex, expression of HIF1, HER2, stages and tumor location. On the other hand, there was a significant difference in relation to the histological pattern and the types of treatments performed ($p=0.004$). Median survival at 120 months was significantly higher among patients with GAC, with a difference (Δ RMST) of 43.7 months (95% CI 29.5, 57.8) ($p < 0.001$) and those with positive expression of HIF1: Δ RMST 26.6 months (95% CI 11.0, 42.1) ($p < 0.001$). Positive HIF1 expression is associated with better GAS survival, with Δ RMST 33.6 months (95% CI 14.2, 52.9) ($p < 0.001$). Conclusion: In the limited circumstances in which the present study was carried out, it is concluded that patients with GA in the coastal region and who express HIF 1 have a better prognosis, but this factor is associated with better survival only in the mountain region.

Keywords: Gastric adenocarcinoma. Gastric cancer. HIF-1a. HER2. Cancer survival. Tumor markers. High altitude hypoxia.

INDICE DE FIGURAS

Figure 1 -	Incidencia de Cáncer en Ecuador	22
Figure 2 -	División Geográfica del Ecuador: Mapa Hipsométrico (altura snm).	23
Figure 3 -	HER2 GEN amplificación y sobreexpresión del cáncer gástrico.	26
Figure 4 -	Mecanismos moleculares de la activación de HIF-1 α .	30
Figure 5 -	Efecto Warburg en células cancerosas, en el que HIF-1 α regula los genes diana relacionados con el metabolismo de la glucosa.	31
Figure 6 -	Expresión deficiente de HIF-1 α aumenta la quimio sensibilidad a 5-FU en las células de cáncer gástrico MKN-45.	32
Figure 7 -	Expresión de HIF-1 α es un determinante desfavorable de la recaída en pacientes con cáncer gástrico que se someten a quimioterapia adyuvante con 5-FU.	33
Figure 8 -	Resultado del diseño del estudio	49
Figure 9 -	Tinción inmunohistoquímica de con diferentes Scores de expresión de HIF-1a, en cáncer gástrico.	52
Figure 10 -	Tinción inmunohistoquímica con diferentes Scores de expresión de HER 2.	53
Figure 11 -	Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma gástrico residentes en regiones de costa y montaña e influencia de la región, sexo, edad y expresión de HIF-1 y HER2. La RMST mostrada en las figuras se calculó para un intervalo de t = 1	56
Figure 12 -	Supervivencia de pacientes con adenocarcinoma gástrico residentes en regiones costeras (GAC) y montañosas (GAS) e influencia de la región, género, edad y expresión de HIF-1 y HER2.	57

INDICE DE TABELAS

Table 1- Estadificación TNM de cáncer gástrico en AJCC 7ma edición.	35
Table 2 - Tratamiento del cáncer gástrico estandarizado en los Hospitales de SOLCA del Ecuador fundamentado en las guías NCCN, de Norteamérica	36
Table 3 - Tratamiento: Quimio radioterapia en cáncer gástrico fundamentado en las guías NCCN, de Norte América.	36
Table 4 - Evaluación de HER2	46
Table 5 – Evaluación de HIF-1.	47
Table 6 - Características de los pacientes del grupo control estratificado por gastritis y mucosa normal.	50
Table 7 - Características de los pacientes con adenocarcinoma gástrico (GA) y controles (GC).	51
Table 8 - Características de los pacientes con adenocarcinoma de la costa (GAC), de la sierra (GAS).	54
Table 9 - Expresión de HIF-1 en pacientes con adenocarcinoma de la costa (GAC), de la sierra (GAS) y respectivos controles (GC).	55

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS Y SÍMBOLOS

AA	Ácido araquidónico
AC	Esquema de quimioterapia la cual utiliza adriamicina e ciclofosfamida
ACT	Esquema de quimioterapia la cual utiliza adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel (taxol)
AG	Adenoma gástrico
AINES	Anti inflamatorios no esteroideos
AJCC	American Joint Committee of Cancer (Comité Conjunto Americano de Cáncer)
AMPK	AMP activated protein kinase
BRCA 1	Breast cancer 1
BRCA 2	Breast cancer 2
CDH1	Cadherina 1
cDna	Ácido Desoxiribonucleico complementario (complementary Deoxyribonucleic acid)
CF	Esquema de quimioterapia que contiene Cisplatino, 5-FU
CG	Cáncer gástrico
CGA	Atlas del genoma del cáncer
CGDH	Cáncer gástrico difuso hereditario
CIN	Tumores con inestabilidad cromosómica
CK5	Citoqueratina 5
CK14	Citoqueratina 14
CK17	Citoqueratina 17
c-kit	CD117 del receptor de SDF1 (stromal derived factor 1)
COX2	Ciclo-oxigenase 2
DCF	Esquema de quimioterapia que contiene docetaxel-cisplatino-5 fluorouracilo
EC	Estadamiento clínico
ECF	Esquema de quimioterapia que contiene Epirubicina, Cisplatino, 5 fluorouracilo
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor de crecimiento epidérmico)
EGJ	Esophagogastric junction (Unión esofagogástrica)
ERBB2	Receptor 2 de la familia HER (human epidermal growth factor receptor)
ERE	Elementos de respuesta al estrógeno
ERGE	Enfermedad de reflujo gastroesofágico
FAMTX	Esquema de quimioterapia que contiene Methotrexate, 5-Fluorouracil, Doxorubicin.
FGF2	Factor de crecimiento derivado de fibroblastos
FGFR2	Receptor de factor de crecimiento derivado de fibroblastos
FOLFOX	Esquema de quimioterapia que contiene leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino
GN	Grado nuclear
GS	Genómicamente estable
HDGC	Cáncer gástrico difuso hereditario
HE	Hematoxilina-Eosina
HER1	Human Epidermal Receptor 1 (Receptor Epidérmico Humano 1)

HER2	Human Epidermal Receptor 2 (Receptor Epidérmico Humano 2)
HER3	Human Epidermal Receptor 3 (Receptor Epidérmico Humano 3)
HER4	Human Epidermal Receptor 4 (Receptor Epidérmico Humano 4)
HIF	Factor inductor de hipoxia
HIF 1α	Factor de Hipoxia Tisular 1 alfa
HP	Helicobacter Pylori
IC	Intervalo de confianza
IMS	Microsatélites tumores inestables
ILD	Intervalo libre de enfermedad
II1B	Interleucina 1 Beta
Ki-67	Kiel – ciudad alemana donde fue desarrollada Ki-67 o clon original (Proteína Nuclear relacionada a proliferación celular)
MMP	Matriz metalo proteasa
MSNM	Metros sobre nivel del mar
NCCN	Red Nacional Integral de cáncer (National Comprehensive Cancer Network)
NO	Óxido Nítrico
NOS2	Óxido Nítrico Sintasa 2
OMS	<i>Organización Mundial de la salud</i>
P63	Proteína de 63KD
PAF	Poliposis adenomatosa familiar
PARP	Poly ADP-Ribosis polimerase
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFRA	Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas alfa
PDGFRB	Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas beta
pH	Potencial Hidrógeno
Qt-neo	Quimioterapia neoadjuvante
RE	Receptor de estrógeno
RMST	Sobrevida media restringida en el tiempo
ΔRMST	Diferencia de sobrevida media restringida en el tiempo
ROS	Especies reactivas del oxígeno
RT-PCR	Reacción en cadena de polimerasa post transcripción reversa (Reverse transcription polymerase chain reaction)
SBR	Scarf Bloom Richardson
siRNA	Pequeña interferencia de RNA (small interfering RNA)
SOLCA	Sociedad de Lucha contra el Cáncer
TLR9	Toll-like Receptor 9
TMA	Tissue micro array (Micro matriz de tejidos)
TN	Triplo-negativo
TNM	Tumor Node Metastasis (Clasificación TNM- Tumor linfonódulos y metástasis)
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VEGFA	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular A
VEGFR	Receptor de Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
5-FU	5-fluorouracilo

SUMÁRIO

INTRODUCCION	17
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	21
2.1. ASPECTOS GENERALES	21
2.2. HIPSOMETRIA DEL ECUADOR	22
2.3. CARCINOGENÉNESIS	23
2.4. FACTORES DE ALTO RIESGO	24
2.5. ASPECTOS MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO	25
2.6. ALTURA GEOGRÁFICA, FACTOR DE HIPOXIA TISULAR Y CÁNCER	26
2.7. GENÉTICA Y CÁNCER GÁSTRICO	28
2.8. APLICACIONES PRÁCTICAS	29
2.9. HIF-1 α EN CÁNCER GÁSTRICO	30
2.10. QUIMIORRESISTENCIA	31
2.11. ESTADIFICACIÓN	34
2.12. ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO	35
3. OBJETIVO GENERAL	39
4. PACIENTES Y MÉTODOS	41
4.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	41
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	42
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	42
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
4.5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES y/o EXPEDIENTE CLÍNICO	43
4.6. REVISIÓN HISTOLÓGICA	44
4.7. INMUNO - HISTOQUÍMICA	44
4.8. EVALUACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA	45
4.8.1 Análisis inmuno-histoquímica HER 2	45
4.8.2 Análisis inmuno-histoquímica de HIF-1	46
5. RESULTADOS	49
5.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL (GC).	50
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA Y CONTROLES	50
5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE LA COSTA Y DE LA SIERRA	53

5.4 COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE HIF-1 EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE LA COSTA (GAC), DE LA SIERRA (GAS) Y LOS RESPECTIVOS CONTROLES (GC).	55
5.5 ANÁLISIS DE SOBREVIVIDAS	55
6. DISCUSIÓN	59
7. CONCLUSIÓN	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	69
APÉNDICE A	83
APÉNDICE B	84

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

La incidencia y mortalidad por cáncer están creciendo rápidamente en todo el mundo, convirtiéndose en una barrera importante para aumentar la esperanza de vida. Se estima que se produjeron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (18,1 millones sin incluir el cáncer de piel no melanoma) y casi 10,0 millones de muertes por cáncer (9,9 millones sin incluir el cáncer de piel no melanoma) en el año 2020. Se espera que la carga mundial de cáncer sea de 28,4 millones de casos en 2040, es decir, un aumento del 47% con respecto a 2020 (CUEVA, 2022).

El cáncer gástrico es la tercera causa principal de muerte en el mundo y se estima que para el 2035 producirá casi 15 millones de muertes (PRASHANTH; ADAM, 2019). El cáncer gástrico tiene una alta incidencia en Ecuador, en los hombres ocupa el tercer lugar y en las mujeres ocupa el quinto lugar. El número de casos por año ha subido sostenidamente: desde 487 casos registrados en el periodo 1986-1990 hasta 765 casos en el periodo 2011-2015 en hombres; y en mujeres de 415 a 700 casos, respectivamente. Además, el cáncer gástrico es la principal causa de muerte por cáncer y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que determina la alta tasa de mortalidad (REGISTRO NACIONAL DE TUMORES, 2014).

Ecuador tiene una variada diversidad demográfica y hay una diferencia en la incidencia del cáncer entre poblaciones que viven en la región andina o montañosa, y las poblaciones costeras o que viven a baja altura (menos de 200 metros sobre el nivel del mar).

En Quito y Ambato son ciudades localizadas a 2800 metros de altura sobre el nivel del mar, esta neoplasia también tiene una muy alta incidencia: 19,6 en hombres y 13,9 en mujeres por 100.00 habitantes. Así mismo existe una alta tasa de mortalidad: 16,3 en hombres y 11,0 en mujeres por 100.000 habitantes (CEVALLOS, 2006; OMS, 2004).

Guayaquil, es una ciudad localizada a 100 metros de altura sobre el nivel del mar, la tasa de incidencia es de 7,5 en hombres y de 5,2 en mujeres por 100 habitantes, mientras que la mortalidad es de 6,20, en el año 2009; 5,91 muertes en el año 2013, y de 6,32 en el año 2018 por 100.000 habitantes (TANCA *et al.*, 2019).

Existen varios factores: dietéticos, ambientales, y demográficos que influyen en la etiología de esta enfermedad y actúan como promotores del cáncer gástrico, sin embargo existe una amplia descripción de los factores genéticos y moleculares en la carcinogénesis y respuesta al tratamiento de esta enfermedad. El estudio TOGA, demostró que los pacientes HER2 +, y que recibieron quimioterapia más trastuzumab, tuvieron tasas de respuestas más altas y una supervivencia global más larga. Es probable que otros receptores como HER2, HER3 y HER4, también tengan un potencial similar de respuesta a otros antinucleares monoclonales (GONG *et al.*, 2016; ROA *et al.*, 2013).

Hallazgos sobre adaptaciones celulares a la disponibilidad de oxígeno por los investigadores William Kaelin, Gregg Semenza, ambos de los Estados Unidos, y Sir Peter Ratcliffe, del Reino Unido, laureados con el Premio Nobel de Medicina en el año 2019 y la asociación entre altitud geográfica, regulación de la expresión de genes sensibles a cambios en los niveles de oxígeno, factor de hipoxia tisular (HIF) y cáncer es objeto de múltiples estudios (SEMENZA, 2003, WANG *et al.*, 2010a, ZIELLO; JOVIN; HUANG, 2007; GREIJER; VAN DER WALI, 2004; MALKOV; LEE; TAYLOR, 2021; ROHWER *et al.*, 2009).

En este contexto, se consideraron como factores probables los siguientes: la expresión de factores inductores de hipoxia (HIF), el papel de la vitamina D, el efecto de la radiación ultravioleta (UV), la toxicidad del oxígeno y los cambios fisiológicos del pH (BURTSCHER, 2014). Existen razones por las que las condiciones hipóxicas en altura y la actividad de los factores inductores de hipoxia (HIF) podrían ser la explicación de este fenómeno, además de las condiciones hipobáricas e hipóxicas en las que viven los habitantes de las zonas geográficas más elevadas (BEALL, 2013a).

Entre las consecuencias de la estabilización de los HIF, las células sujetas a hipoxia podrían favorecer la expresión de genes responsables de la proliferación celular, la angiogénesis, la metástasis e incluso el metabolismo (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013a).

En pacientes con cáncer gástrico, la activación de HIF-1 α después de una hipoxia extendida se correlaciona fuertemente con un fenotipo tumoral agresivo y un mal pronóstico. También se ha informado que la activación de HIF-1 α se produce a través de mecanismos independientes de la hipoxia, como la señalización PI3K / AKT / mTOR y la producción de ROS. Los roles críticos del HIF-1 α se encuentran en el metabolismo de la glucosa, carcinogénesis, angiogénesis, invasión, metástasis,

supervivencia celular y quimio resistencia del cáncer gástrico (ROHWER *et al.*, 2009; GARRIDO, 2018).

Como resultado de observaciones previas que asociaban la expresión de HIF-1 α con la resistencia a los medicamentos de quimioterapia contra el cáncer, se produjeron dos líneas celulares de cáncer gástrico, MKN45-KD y MKN74-KD, con una expresión deficiente de HIF-1 α mediante transfección de siRNA (NAKAMURA *et al.*, 2010b). En general, el pronóstico del cáncer gástrico sigue siendo malo y es necesaria una caracterización detallada de los marcadores moleculares que gobiernan la patogenia del cáncer gástrico para establecer opciones terapéuticas innovadoras.

La sobreexpresión de HIF-1a e HER2 ha sido relacionada a un mal pronóstico de cáncer gástrico. No obstante, se ha investigado durante años, el papel pronóstico de HIF-1a y HER2 que pueden ser considerados biomarcadores pronósticos para cáncer gástrico antes y después de la gastrectomía; y está correlacionado con una sobrevida global y también una sobrevida libre de enfermedad cortas. La expresión de HIF-1a y HER2, puede ser usada para estratificar pacientes con un riesgo alto y potencialmente un importante blanco terapéutico en pacientes con cáncer gástrico (CHEN *et al.*, 2014a).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ASPECTOS GENERALES

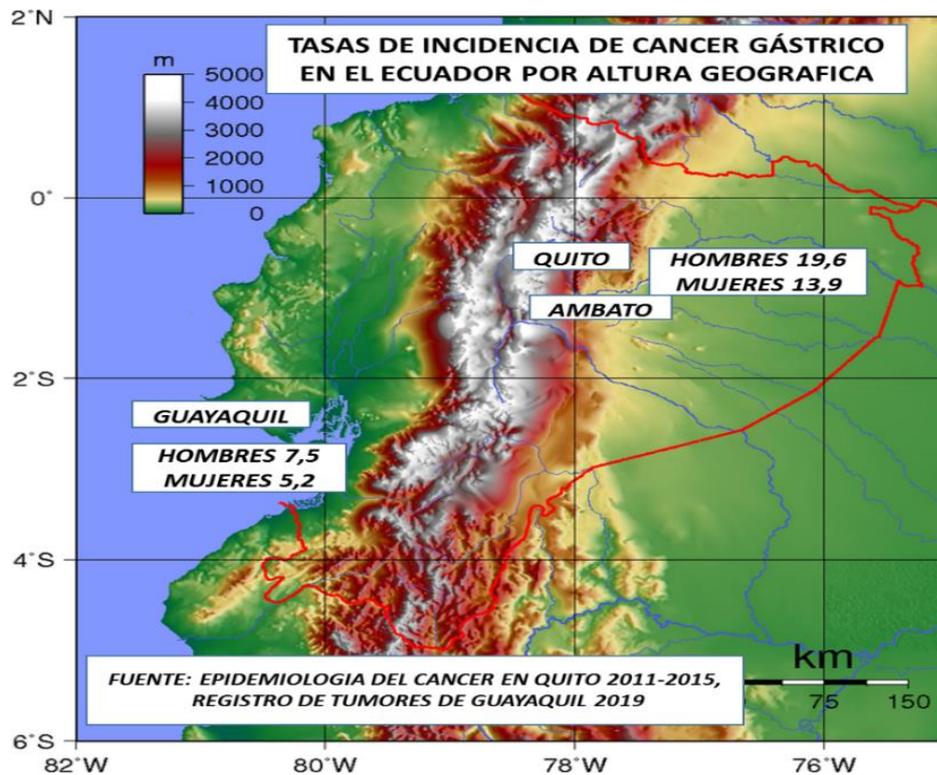
El cáncer gástrico es un problema de salud mundial. En 2035, se prevé que ocurrirán casi 15 millones de muertes relacionadas con el cáncer por año (OMS, 2004). En el Ecuador, esta neoplasia también tiene una muy alta incidencia, así como alta tasa de mortalidad. El cáncer gástrico tiene el segundo puesto en incidencia después del cáncer de próstata y el primer lugar en mortalidad. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, lo que determina que haya una alta tasa de mortalidad por esta enfermedad (TORRES et al., 2013; RAHMAN; ASOMBANG; IBDAH, 2014 PRASHANTH; ADAM, 2019).

Quito y Ambato son ciudades localizadas a 2800 metros de altura sobre el nivel del mar, esta neoplasia también tiene una muy alta incidencia, 19,6 en hombres y 13,9 por 100.000 mujeres. Así mismo existe una alta tasa de mortalidad, 16,3 en hombres y 11,0 por 100.000 en mujeres (CEVALLOS, 2006; OMS, 2004).

En Guayaquil, una ciudad localizada a 100 metros de altura sobre el nivel del mar, la tasa de incidencia es de 7,5 en hombres y de 5,2 en mujeres por 100 habitantes, mientras que la mortalidad es de 6,20, en el año 2009; 5,91 muertes en el año 2013, y de 6,32 en el año 2018 por 100.000 habitantes (TANCA *et al.*, 2019).

En el Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos, las tasas de mortalidad de las neoplasias del tubo digestivo corresponden al 19,1 en el sexo masculino y 17,2 en el sexo femenino (INEC, 2009). Según el registro de tumores las tasas de incidencia se modifican para las diferentes provincias del Ecuador, es probable que existan diferentes factores epidemiológicos de riesgo, ambientales y clínicos, que influyen en dicha incidencia (FOROUZANFAR *et al.*, 2015) Figura 1.

Figure 1 - Incidencia de Cáncer en Ecuador



Adaptado: Instituto Geográfico Militar del Ecuador, y Registro Nacional del Cáncer (CUEVA; YÉPEZ; TARUPI, 2016).

Existen algunos factores demográficos asociados con una mayor incidencia y mortalidad por esta enfermedad (GARRIDO; GARRIDO, 2018a). De otro lado, hay evidencia de una correlación entre los factores moleculares, como predictivos de respuesta y/o sobrevida de pacientes con cáncer de diferentes grupos poblacionales (ABRAHÃO-MACHADO *et al.*, 2013; CEVALLOS, 2006).

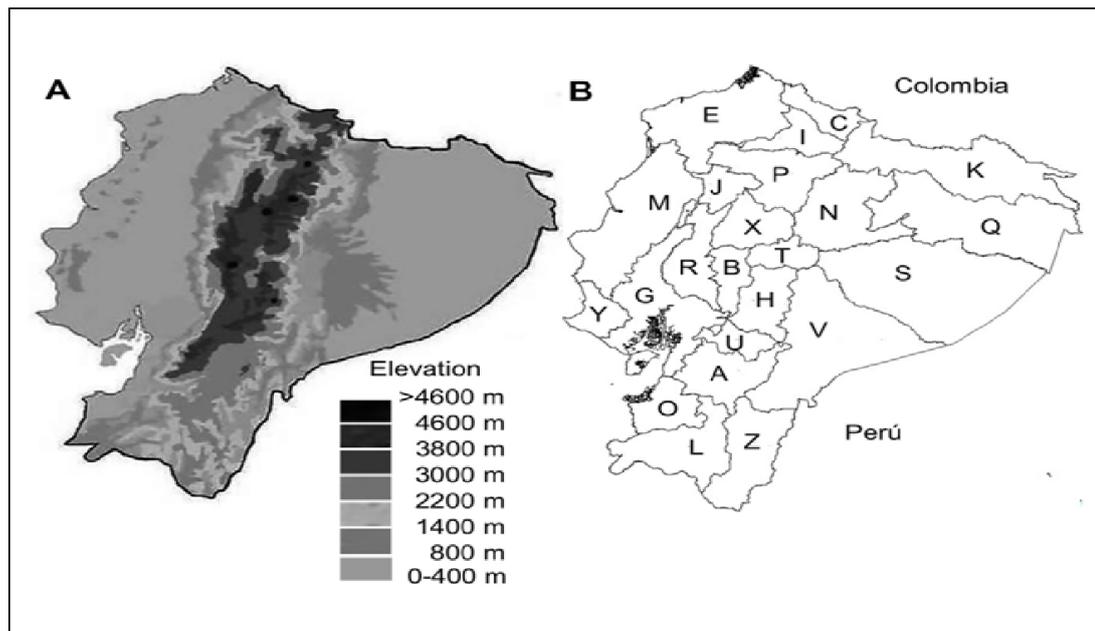
2.2. HIPSOMETRIA DEL ECUADOR

Ecuador es un país atravesado por las montañas de los Andes, una característica que coloca las regiones a diferentes alturas sobre el nivel del mar (Figura 2); también conocida como Sierra, que comprende 10 provincias, se encuentra en las estribaciones y valles de los Andes con una población situada entre los 600 a 5000 msnm (metros sobre el nivel del mar), y la población más alta densidad de más de 2000 msnm.

Varias publicaciones establecen la relación entre HIF-1 α y el desarrollo de otros tipos de cáncer, tales como nasofaringe (SUNG *et al.*, 2016), cavidad oral

(CHAVES, 2013), próstata (BISWAS *et al.*, 2020), laringe (WOŚ *et al.*, 2011), tumores ginecológicos (SEEBER *et al.*, 2011), endometrio (KAFSHDOOZ *et al.*, 2014), mama (YOU *et al.*, 2006), esófago (SHAO *et al.*, 2019), riñón (WAN *et al.*, 2015), pulmón (WAN; WU, 2016) y estómago (NAKAMURA *et al.*, 2010b).

Figure 2 - División Geográfica del Ecuador: Mapa Hipsométrico (altura snm).



Descripción: A. Mapa Hipsométrico del Ecuador. B. División Provincial del Ecuador. Regiones costeras o de baja altura; E: Esmeraldas; M: Manabí; Y: Santa Elena; G: Guayas; R: Los Ríos; O: El Oro; K: Sucumbíos; Q: Francisco de Orellana; S: Pastaza; V: Morona Santiago; Z: Zamora Chinchipe; J: Santo Domingo de los Tsáchilas. Regiones altas o Andinas; C, Carchi; I, Imbabura; P, Pichincha; X, Cotopaxi; T, Tungurahua; B, Bolívar; H, Chimborazo; U, Cañar; A, Azuay; L, Loja. **Realizado por:** adaptado de Instituto Geográfico Militar (GARRIDO; GARRIDO, 2018).

2.3. CARCINOGENESIS

En términos generales, la metaplasia celular debida a una inflamación crónica, lesión y reparación juegan un papel crítico en la iniciación, en mantenimiento y el avance del crecimiento tumoral. Se pueden adquirir mutaciones adicionales, y esto conduce a que la célula cancerosa gane una ventaja adicional de crecimiento y adquiere un fenotipo maligno. La intestinalización de la mucosa gástrica, ("metaplasia intestinal"); o antralización fenotípica de las unidades fúndicas, es decir una "metaplasia que expresa polipéptidos espasmolíticos" y el desarrollo directamente de la zona de células madre/progenitoras; son tres vías que se han descrito para la

carcinogénesis gástrica. Además, un factor importante para el desarrollo de gastrointestinales es el estroma peritumoral (GOMCELI; DEMIRIZ; TEZ, 2012).

2.4. FACTORES DE ALTO RIESGO

La condición cultural, social y de urbanismo puede tener relación con el cáncer gástrico (PEREIRA *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2014a). Otros factores son la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la metaplasia intestinal, la gastritis atrófica crónica, la anemia perniciosa y los pólipos gástricos (NARDONE *et al.*, 2007, LAHNER; ANNIBALE, 2009; ZULLO, 2010; LIU *et al.*, 2013, VENERITO; MALFERTHEINER, 2014, WATARI *et al.*, 2014, DAWSEY *et al.*, 2015, SOKIC-MILUTINOVIC; ALEMPIJEVIC; MILOSAVLJEVIC, 2015; YOON; KIM, 2015, LIU; WONG; LEUNG, 2016).

El riesgo de padecer cáncer gástrico aumenta en familiares cercanos, pacientes con sangre de tipo A, de Li Fraumeni, poliposis adenomatosa familiar (PAF), el antecedente de cáncer de colon no polipósico hereditaria (CCSPH, síndrome de Lynch) y la obesidad, entre otros (CHANG *et al.*, 2013, YU; FU; ZHAO, 2013; JIANG *et al.*, 2014; OH *et al.*, 2014, SUN *et al.*, 2015; CUEVA *et al.*, 2016, RENUKA, 2016, FAN ZHOU, 2016, FRANCHINI; LIUMBRUNO; LIPPI, 2016; HUANG *et al.*, 2016; OHAR JILL *et al.*, 2017, ZAHARIE *et al.*, 2014).

En resumen, la infección per *Helicobacter pylori*, los antecedentes familiares de cáncer esófago, el cáncer gástrico, gastritis atrófica crónica, pólipos gástricos y úlcera gástrica, el uso de analgésicos y anti inflamatorios no esteroideos, la enfermedad de reflujo gastroesofágico, el consumo de alcohol, comer alimentos ricos en compuestos nitrosos, los hábitos alimenticios irregulares, como evitar el desayuno, la ingestión de carne ahumada, la comida frita y alimentos picantes, la ansiedad y la depresión podrían tener relación con el cáncer gástrico (BONEQUI, DENOVA-GUTIERREZ, 2014; LÓPEZ, 2014; PEREZ, 2006; LIU *et al.*, 2013; PÉREZ; KIM; PARK, 2011).

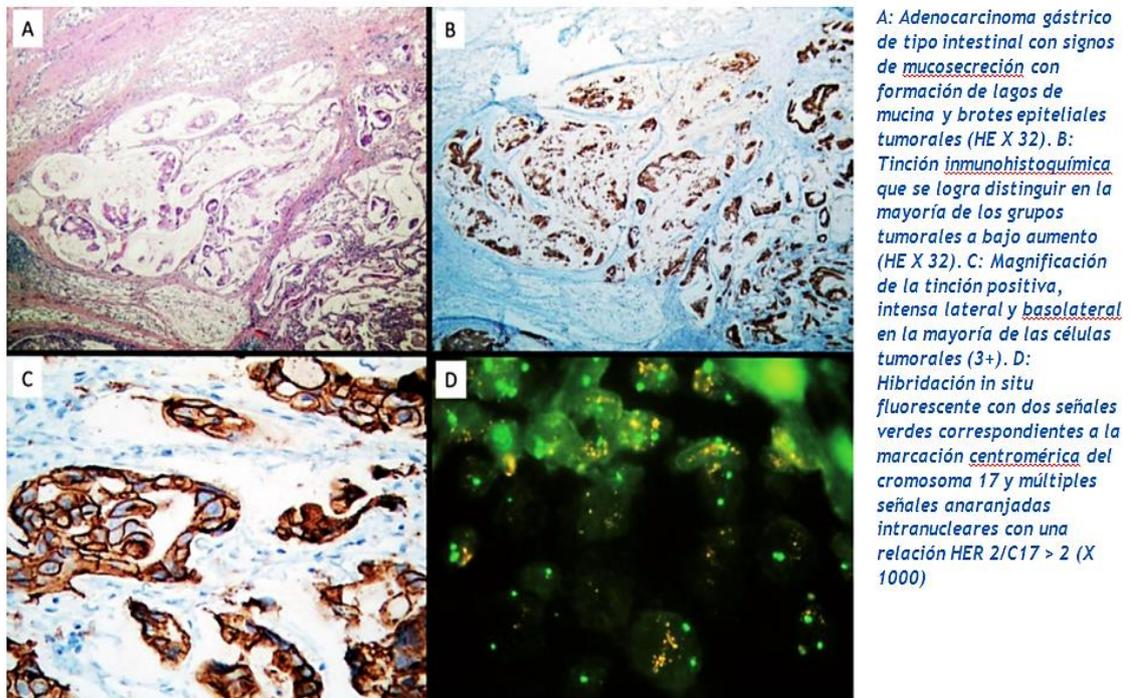
2.5. ASPECTOS MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO

En las últimas décadas se ha encontrado una relación entre la respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y la presencia de receptores de membrana que responden a señales de activación o bloqueo con anticuerpos monoclonales, evitando el crecimiento celular anormal y cambiando el pronóstico de los pacientes que tienen dicho receptor.

Los receptores para los factores de crecimiento epidérmico, HER1 (también llamado EGFR), HER2, HER3 y HER4, están involucrados en la patogénesis y la progresión de tumores sólidos como el cáncer de mama, pulmón, vejiga, colon, ovario y estómago. Estos receptores comparten la misma estructura molecular, con un dominio extracelular que se une al ligando, una porción transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa (con la excepción de HER3). La unión de diferentes ligandos a dominios extracelulares desencadena reacciones de señalización intracelular involucradas en la diferenciación celular, la proliferación y la supervivencia. La unión del ligando al dominio extracelular induce la homodimerización de HER1 y la heterodimerización de otros receptores, especialmente HER2 (HUDIS, 2007; GRAVALOS; JIMENO, 2008).

El estudio TOGA, en 2015 demostró que los pacientes HER2 +, y que recibieron quimioterapia más trastuzumab, tuvieron tasas de respuestas más altas y una supervivencia global más larga. Es probable que otros receptores como HER2, HER3 y HER4, también tengan un potencial similar de respuesta a otros antinucleares monoclonales (GONG *et al.*, 2016; ROA *et al.*, 2013) Figura 3.

Figure 3 - HER2 GEN amplificación y sobreexpresión del cáncer gástrico.



Tomado de: (ROA *et al.*, 2013)

Así mismo, se han desarrollado varios estudios para la identificación de cuatro sub variedades moleculares de cáncer de estómago: Epstein-Barr Virus-positivo, inestabilidad microsatelital, estabilización genómica e inestabilidad cromosómica (IENI *et al.*, 2013; VAN CUTSEM, 2015; MEULENDIJKS *et al.*, 2016).

La inestabilidad de los microsatélites es uno de los fenómenos implicados en el cáncer gástrico, que se refiere principalmente a la expansión o contracción de secuencias de microsatélites, debido a errores de replicación causados con más frecuencia por reparación erróneas de las mutaciones en los genes de (MMR) y supresores tumorales (SHOKAL, 2012).

2.6. ALTURA GEOGRÁFICA, FACTOR DE HIPOXIA TISULAR Y CÁNCER

El año 2012 marca 50 años de investigación por parte de antropólogos sobre el tema de la adaptación humana a la gran altitud. La investigación comenzó en 1962 con el trabajo en Perú, continúa hoy en día a través de las altas mesetas del mundo (BEALL, 2013b). Como se mencionó, desde su descripción inicial por el Premio Nobel

2019 en Fisiología-Medicina Gregg Semenza, y col., se ha informado la asociación de riesgo entre la altitud geográfica y el cáncer, y se especula sobre la influencia de la expresión de factores inductores de hipoxia, el rol de la vitamina D, el efecto de radiación ultravioleta, la toxicidad por oxígeno y los cambios fisiológicos en el pH, como una posible explicación (BURTSCHER, 2014).

Existen razones por las cuales las condiciones de hipóxicas en la altura, y la actividad de factores inductores de hipoxia podrían ser la explicación de este fenómeno, además de las condiciones hipobáricas e hipóxicas en las que viven los habitantes de las zonas geográficas más elevadas (BEALL, 2013a).

Entre las consecuencias de la estabilización de los HIF, las células sujetas a hipoxia podrían favorecer la expresión de genes responsables de la proliferación celular, la angiogénesis, la metástasis e incluso el metabolismo (SEMENZA, 2003).

El aumento de la disponibilidad de los HIF es una constante que permanece conservada en poblaciones que viven en altitudes geográficas más elevadas (BIGHAM; LEE, 2014). Como, hay una disminución en el suministro de O₂ en las neoplasias de rápido crecimiento, HIF-1 α podría ayudar a modificar el metabolismo de la glucosa, aumentando la angiogénesis y también mejorando las condiciones para favorecer la metástasis (DODD; TEE, 2015).

La angiogenia mediada por HIF-1 α es el resultado de la inducción transcripcional de genes pro-angiogénicos, entre los cuales se resalta el factor de crecimiento vascular endotelial. Además, HIF-1 α favorece la metástasis a través de la expresión de factores de crecimiento oncogénicos (BIGHAM; LEE, 2014; DODD; TEE, 2015; HASHIMOTO; SHIBASAKI, 2015).

Todas estas características atribuidas a los HIFs pueden aumentar la agresividad tumoral, la expansión del tejido, la metástasis, y también aumentar la resistencia a la radio y la quimioterapia, lo que puede explicar la mayor mortalidad, así como el mayor riesgo de morir de cáncer. La mayor expresión de HIF-1 en un estudio con 91 muestras de resección de cáncer de estómago se asoció con mala evolución y peor supervivencia ($p = 0,026$ y $p = 0,014$, respectivamente (NAKAMURA *et al.*, 2010b).

Existe evidencia del mismo comportamiento en los países que forman parte de las regiones montañosas del pacífico de Latino América, donde las áreas a una altitud geográfica más alta tienen tasas elevadas de este tipo de cáncer (TORRES *et al.*, 2013).

La calidad de la dieta en la altura difiere de la dieta de las poblaciones de baja altura, y se ha asociado con la mejora de la salud en pacientes con cáncer en esta última. Una dieta inflamatoria (caracterizada por alto contenido de azúcar, los almidones refinados, los ácidos saturados y grasas trans, poca ingesta de antioxidantes, la escasa fibra y la carencia de ácidos grasos Omega-3) provoca una mayor producción de bio-marcadores pro inflamatorios e inflamatorios (REEDY *et al.*, 2014; PAZ-Y-MIÑO; GUILLÉN SACOTO; LEONE, 2015).

Las genealogía de la población y su características raciales, sus diferencias genéticas también puede ser un factor importante (JING; SU; RING, 2014; LÓPEZ-CORTÉS *et al.*, 2017). Los ecuatorianos que viven a una altitud geográfica a más de 2000 metros de altura, tienen un mayor riesgo de desarrollar y morir de cáncer de mama, cuello uterino, estómago, colorrectal, hígado y conducto biliar, y cáncer hematopoyético (GARRIDO, 2018b).

2.7. GENÉTICA Y CÁNCER GÁSTRICO

Existe una relación importante de los antecedentes familiares como factor de riesgo para cáncer gástrico. Aunque la mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos, aproximadamente el 10% muestran agregación familiar (YOON *et al.*, 1999).

Los cánceres gástricos hereditarios, que muestran un patrón de herencia mendeliana, y comprenden menos del 3% de todos los cánceres gástricos, se dividen en tres principales síndromes autosómicos dominantes: el cáncer gástrico difuso hereditario (WATERS *et al.*, 1999; OHTSU *et al.*, 2003), el adenocarcinoma gástrico y la poliposis proximal del estómago y el cáncer gástrico intestinal familiar (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Sin embargo, excluyendo la pequeña porción del síndrome de cáncer gástrico familiar, el riesgo de cáncer gástrico en aquellos con antecedentes familiares es aproximadamente 3 veces mayor que en aquellos sin tal historia, que es más alto que el de otros cánceres sólidos en adultos, con la excepción de los ovarios (CHOI, . 2016).

Otros daños moleculares en cáncer gástrico difuso incluyen FGF-R2 (receptor del factor de crecimiento fibroblasto 2), sobreexpresión del receptor de tirosina quinasa, PI3K (Fosfoinositida 3-quinasa) actividad de señalización y sobreexpresión del receptor HER3. Por último, la expresión de la Matriz Metaloproteasa (MMP) que

es más frecuente en los cánceres difusos versus intestinales y podría contribuir a la agresividad tumoral (MALCOLM, 2006).

En 2013, hubo un nuevo intento de clasificar el cáncer gástrico molecularmente en tres subtipos principales ("mesenquimal", "proliferativo" y "metabólico"). Aunque estos subtipos son molecularmente muy distintos, no se identificaron diferencias en términos de supervivencia. Sin embargo, el subtipo metabólico, parece ser más sensible a 5-fluorouracilo que los otros dos, tal vez en relación con los bajos niveles de timidilato sintetasa, mientras que el subtipo mesenquimal (probablemente debido a la "adicción oncogénica" a la vía del PI3K-AKT-mTOR), parece ser sensible a varios fármacos que bloquean PI3K o mTOR, abriendo el camino para una terapia más precisa para GC. (TIRINO *et al.*, 2018). Del cumplimiento de cada tipo de tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad (CUNNINGHAM *et al.*, 2008).

2.8. APLICACIONES PRÁCTICAS

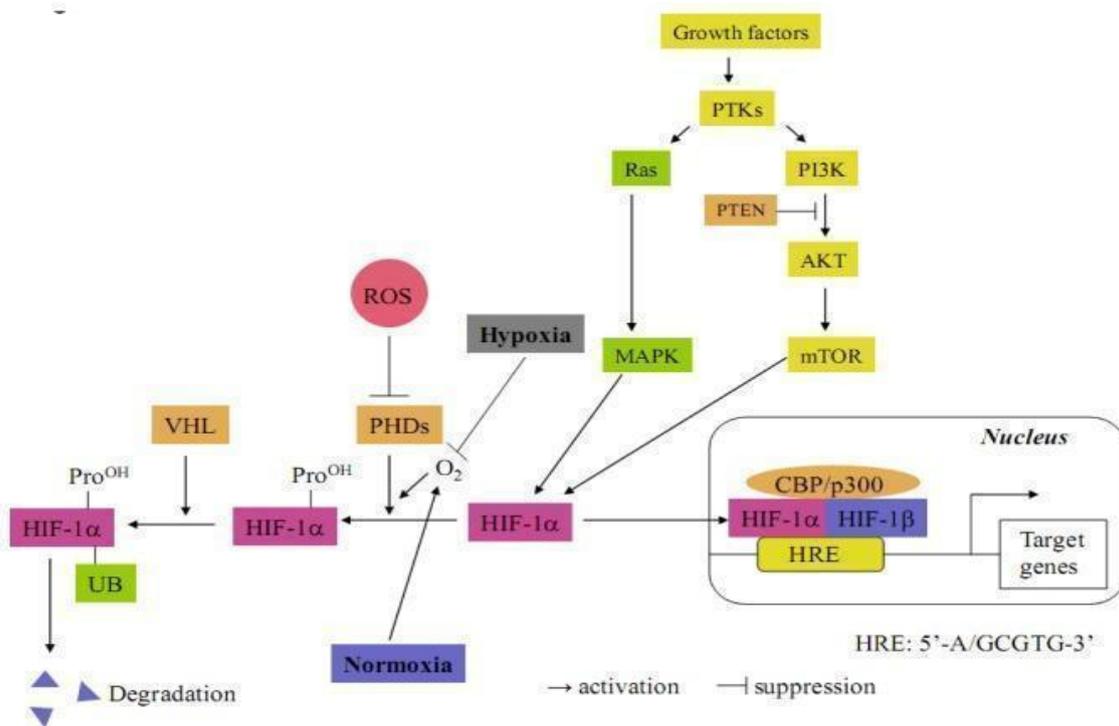
El proyecto del Atlas del Genoma de Cáncer CGA, propone la división del cáncer gástrico en cuatro subtipos moleculares: tumores positivos para EBV (con Mutasa PIK3CA recurrentes, el Hipermetilación de ADN extremo y amplificación JAK2, PD-L1 y PD-L2), inestabilidad microsatelital (IMS), tumores con inestabilidad cromosómica (CIN) y tumores genómicamente estables (GS). La expresión de MSI-H y de PD-L1 y de PD-L2 altos aumenta el potencial para la terapia inmune para los pacientes con cáncer gástrico EBV-positivo.

La sobreexpresión del HER2 en el cáncer gástrico varía de 9% a 23% y es más común en el subtipo intestinal. El trastuzumab ha demostrado actividad antitumoral significativa en tumores que tienen la sobreexpresión HER2. Otras investigaciones de biomarcadores, combinaciones de fármacos, secuencias y terapias de mantenimiento pueden producir resultados más significativos de VEGF como objetivo que se espera de las nuevas terapias para las neoplasias esofágicas y gástrica (SALZBERG *et al.*, 2018).

2.9. HIF-1 α EN CÁNCER GÁSTRICO

En pacientes con cáncer gástrico, la activación de HIF-1 α después de una hipoxia extendida se correlaciona fuertemente con un fenotipo tumoral agresivo y un mal pronóstico. También se ha informado que la activación de HIF-1 α se produce a través de mecanismos independientes de la hipoxia, como la señalización PI3K / AKT / mTOR y la producción de ROS-1 - Figura 4 (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013b).

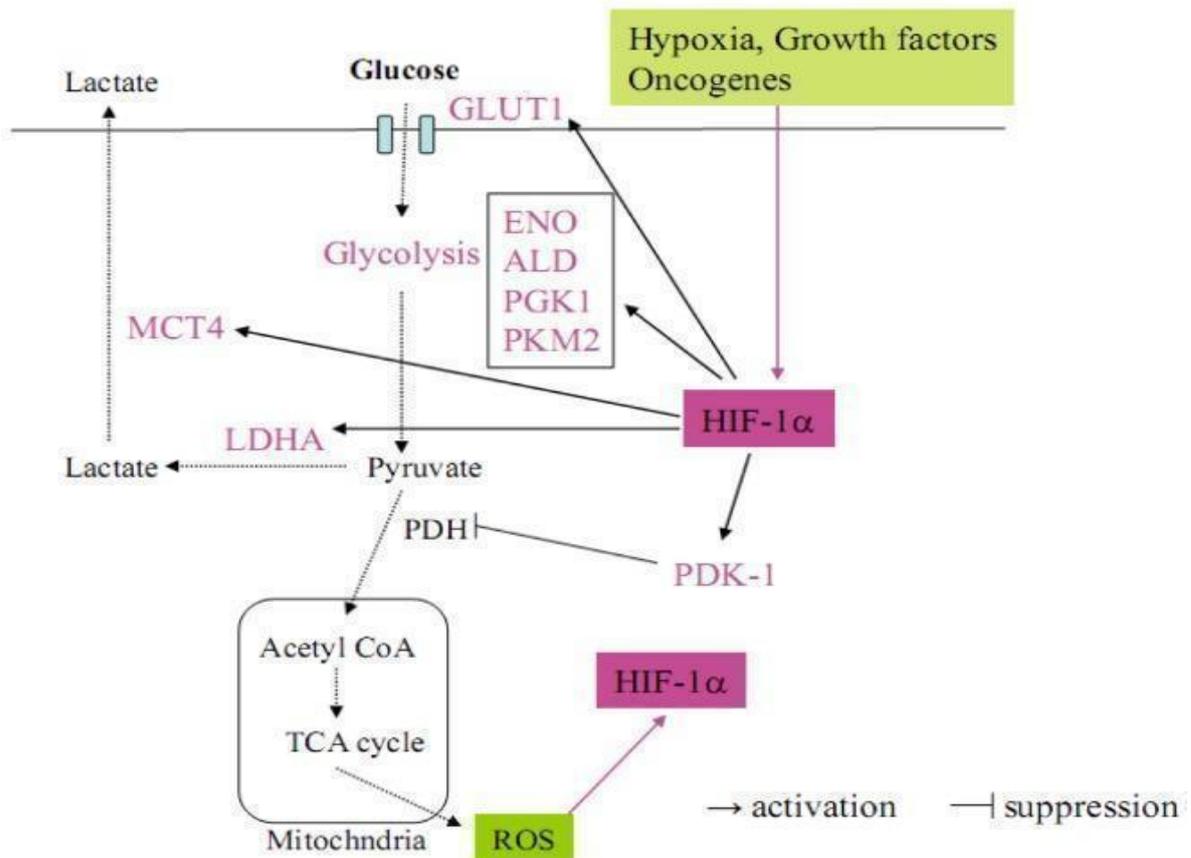
Figure 4 - Mecanismos moleculares de la activación de HIF-1 α .



Descripción: Bajo normoxia, HIF-1 α se hidroxila en los residuos de prolina por las proteínas del dominio de la prolil hidroxilasa (PHD). HIF-1 α prolilhidroxilado está unido por la proteína supresora de tumores Von Hippel-Lindau (VHL), que recluta una ligasa E3-ubiquitina que se dirige a HIF-1 α para la degradación proteasómica. Bajo hipoxia, la reacción de hidroxilación de prolilo en HIF-1 α es inhibida por la privación de O₂. La degradación de HIF-1 α se inhibe y se transloca al núcleo donde se une con HIF-1 β . El heterodímero luego se une junto con CBP/p300 al elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) en los promotores de genes diana. Las proteínas HIF-1 α también se estabilizan mediante especies reactivas de oxígeno intracelular (ROS), que bloquean las actividades de PHD. HIF-1 α también puede regularse mediante mecanismos independientes del oxígeno. Se puede activar por mutaciones de PTEN y VHL. Además, HIF-1 α puede activarse por hiperactividad de las vías RAS/MAPK y PI3K-AKT-mTOR después de la señalización de la proteína tirosina quinasa (PTK) del factor de crecimiento (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013B).

Los roles críticos del HIF-1 α se encuentran en el metabolismo de la glucosa, carcinogénesis, angiogénesis, invasión, metástasis, supervivencia celular y quimiorresistencia, del cáncer gástrico (Figura 5).

Figure 5 -Efecto Warburg en células cancerosas, en el que HIF-1 α regula los genes diana relacionados con el metabolismo de la glucosa.



Descripción: HIF-1 α se activa por varios factores como la hipoxia, factores de crecimiento, oncogenes y ROS intracelulares (flecha rosa). El HIF-1 α activado regula al alza el transportador de glucosa GLUT1 para aumentar la ingesta de glucosa en las células cancerosas. HIF-1 α acelera el paso de la glucólisis regulando al alza ENO, ALD, PGK1 y PKM2 y metabolizando el piruvato. El piruvato no se convierte en acetil CoA porque HIF-1 α regula positivamente PDK-1, que inhibe la PDH. Por otro lado, el piruvato se metaboliza a lactato y es transportado fuera de las células cancerosas por los genes objetivo HIF-1 α LDHA y MCT4 (KITAJIMA;MIYAZAKI, 2013b).

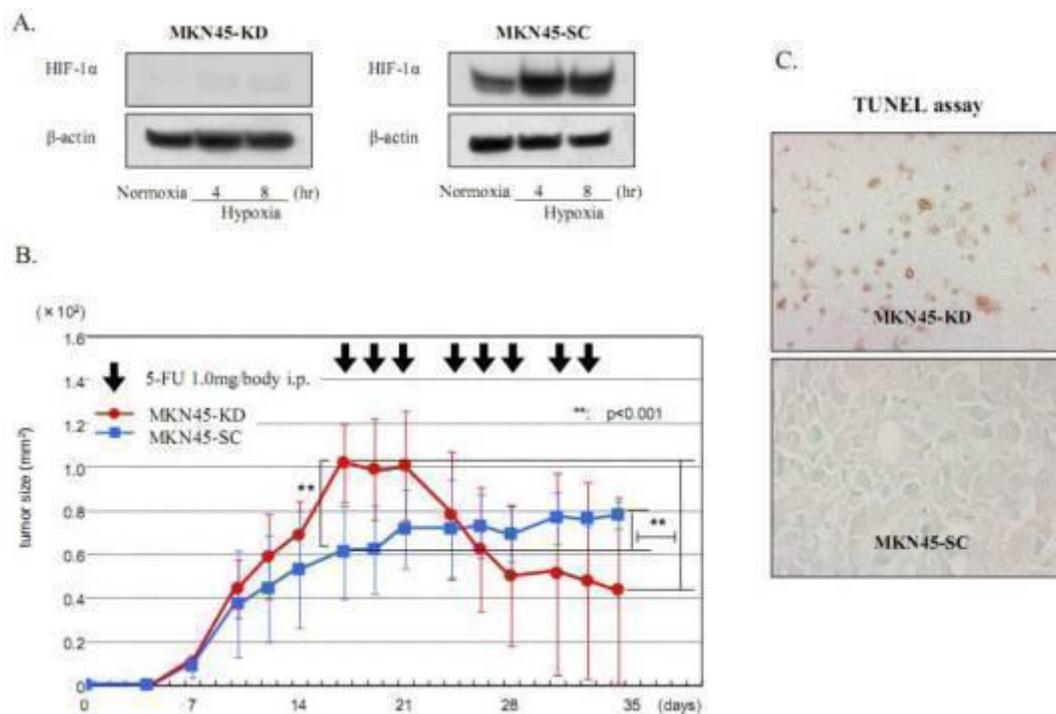
2.10. QUIMIORRESISTENCIA

HIF-1 α es uno de los principales contribuyentes involucrados en la resistencia a los medicamentos de quimioterapia contra el cáncer. Hay dos líneas celulares de cáncer gástrico, MKN45-KD y MKN74-KD, con expresión deficiente de HIF-1 α por transfección de siRNA. (NAKAMURA *et al.*, 2010b) y las células silenciadas de HIF-

1 α son más sensibles al 5-FU que las células de control, MKN45-SC y MKN74-SC, in vitro.

Además, los efectos de la eliminación de HIF-1 α en la apoptosis inducida por 5-FU se ven claramente en los tumores de xenoinjerto, que albergan una región hipóxica dentro de ellos-Figura 6 (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013b).

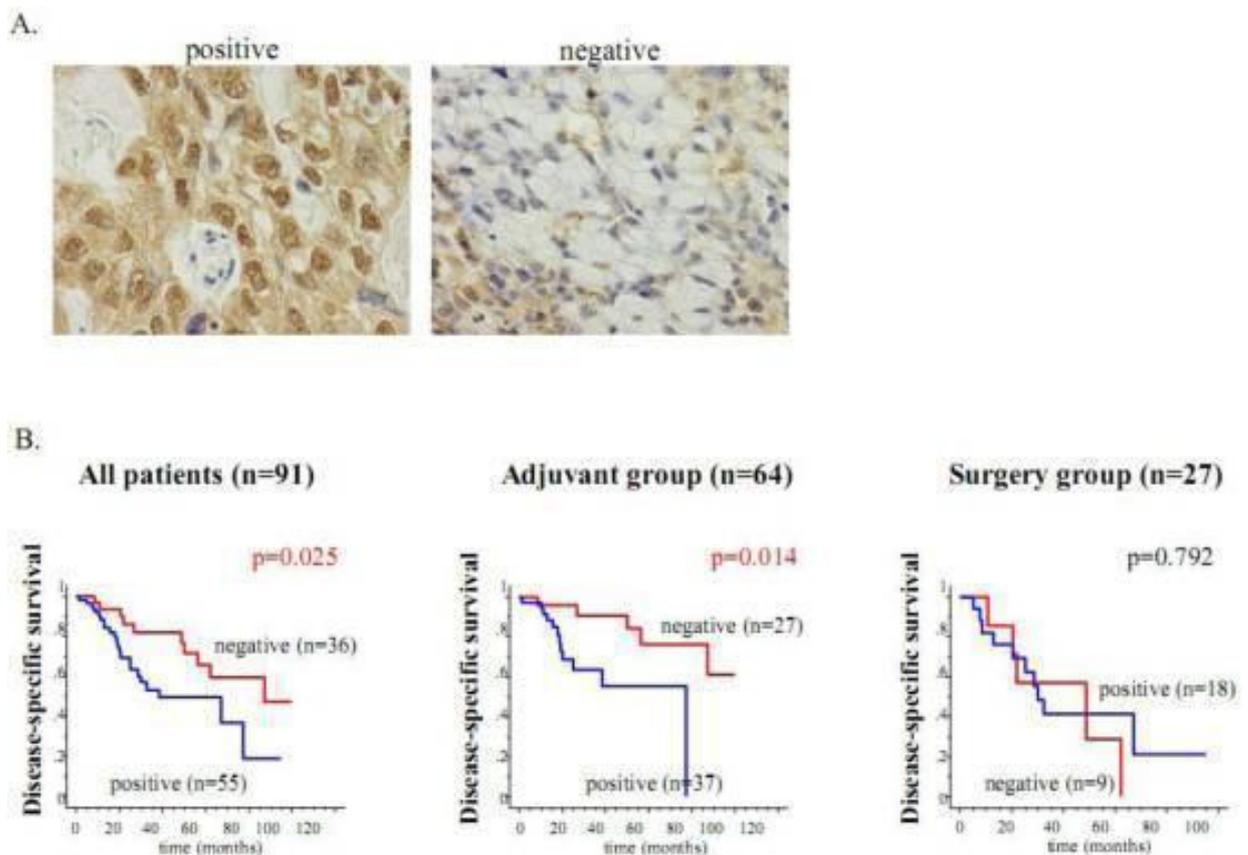
Figure 6 - Expresión deficiente de HIF-1 α aumenta la quimio sensibilidad a 5-FU en las células de cáncer gástrico MKN-45.



Descripción: (A) Un análisis de transferencia Western de HIF-1 α en la línea celular de cáncer gástrico deficiente en HIF-1 α MKN45-KD en la que se transfectoron plásmidos de ARNip si IF HIF-1 α . La inducción hipóxica de HIF-1 α fue completamente eliminada en MKN45-KD en comparación con la observada en la línea celular de control MKN45-SC. (B) Efectos de la caída de HIF-1 α sobre la sensibilidad en xenoinjertos de ratones desnudos. El tratamiento con 5-FU se administró tres veces por semana a partir del día 17. El tamaño del tumor antes del tratamiento fue significativamente mayor en los tumores MKN45-KD que en los tumores MKN45-SC. La tasa de respuesta al 5-FU, que se estimó en función del tamaño del tumor en el día 35, fue significativamente mejor en los tumores KD que en los tumores SC (41.7% \pm 38.3% vs. 141.38 \pm 48.1%). (C) Un ensayo TUNEL mostró un aumento significativo en el número de células apoptóticas con tinción nuclear en los tumores HIF-1 α KD después del tratamiento con 5-FU (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013b).

Así mismo, un análisis inmunohistoquímico con 95 tejidos cancerosos resecados reveló que la expresión de HIF-1 α es un factor de riesgo independiente para la recaída en pacientes con cáncer gástrico que se someten a quimioterapia con 5-FU después de la operación (figura 7).

Figure 7 - Expresión de HIF-1 α es un determinante desfavorable de la recaída en pacientes con cáncer gástrico que se someten a quimioterapia adyuvante con 5-FU.



Descripción: (A) Tinción inmunohistoquímica de HIF-1 α en muestras de cáncer gástrico. La tinción nuclear de la expresión de HIF-1 α se muestra en el panel izquierdo, mientras que la expresión se observa negativamente en el panel derecho. (B) Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia específica de la enfermedad (DSS) de los pacientes según la expresión de HIF-1 α . Entre los 91 pacientes, los casos negativos para HIF-1 α mostraron DSS significativamente más largos que los casos positivos para HIF-1 α . Entre los 64 pacientes que se sometieron a quimioterapia adyuvante después de la cirugía, el DSS de los casos negativos para HIF-1 α también fue significativamente más largo que el de los casos positivos para HIF-1 α . Por otro lado, en los 27 pacientes en el grupo de cirugía sola, la expresión de HIF-1 α no contribuyó a la supervivencia del paciente (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013b).

Asociada con la quimiorresistencia, la hipoxia tumoral también es una causa conocida de fracaso de la radioterapia en tumores sólidos, y HIF-1 α parece regular varios aspectos de la respuesta a la radioterapia. Recientemente, se reveló que el compuesto de bencilideno lactama KNK437 aboga la radiorresistencia inducida por la hipoxia mediante la inhibición de la señalización de AKT-HIF-1 α en células de glioma (OMMEN; PRISE, 2012) y cáncer de mama humano (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013a).

La TSA actúa como un potente radiosensibilizador en las células HeLa (Células de cultivo Henrietta Lacks) en condiciones de hipoxia, regulando negativamente la expresión de las proteínas HIF-1 α y VEGF. Estos informes indican que HIF-1 α actúa sobre la radiorresistencia en condiciones de hipoxia y que los inhibidores de HIF-1 α pueden ser útiles para sensibilizar los cánceres sólidos a la radioterapia. Actualmente, pocos informes respaldan la participación de HIF-1 α en la radiorresistencia utilizando células de cáncer gástrico. En el futuro, el importante papel de HIF-1 α en la radiorresistencia puede revelarse en el cáncer gástrico (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013a).

2.11. ESTADIFICACIÓN

Existen varias ediciones de la clasificación del Cáncer Gástrico, en este trabajo se utilizó la clasificación de Grupos de Pronósticos y definiciones TNM del American Joint Comité on Cáncer (séptima edición), grupos de Pronósticos y definiciones TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), designó los estadios y la clasificación TNM (Tumor, Ganglio linfático y Metástasis) del cáncer del estómago-Tabla 1 (WITTEKIND, 2015).

Table 1- Estadificación TNM de cáncer gástrico en AJCC 7ma edición.

T1a	Tumor invade a la lámina propia
T1b	Tumor invade a la submucosa
T2	Tumor invade a la muscularis propia
T3	Tumor invade a la subserosa
T4a	Tumor penetra a la serosa sin invasión a estructuras adyacente
T4b	Tumor invades a estructuras adyascentes
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos
N3	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
M1	Metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia microscópicamente confirmadas

Nota: Las metástasis a distancia incluyen: implantes peritoneales, citología peritoneal positiva, y tumor en el epiplón que no sea por extensión por continuidad

AGRUPACION POR ESTADIOS

Estadio 0	Tumor invade a la lámina propia			
Estadio IA	T1 N0 M0			
Estadio IB	T2 N0 M0,	T1 N1 M0		
Estadio IIA	T3 N0 M0,	T2 N1 M0,	T1 N2 M0	
Estadio IIB	T4a N0 M0,	T3 N1 M0,	T2 N2 M0	T1 N3 M0
Estadio IIIA	T4a N1 M0,	T3 N2 M0,	T2 N3 M0	
Estadio IIIB	T4b N0, N1 M0	T4a N2 M0,	T3 N3 M0	
Estadio IIIC	T4a N3 M0	T4b N2, N3 M0		
Estadio IV	cT cN M1			

FUENTE: AJCC. (WITTEKIND, 2015)

2.12. ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Dado las altas tasas de recurrencia del cáncer gástrico local, regional y a distancia, se plantearon estudios de adyuvancia con quimio y radioterapia (MACDONALD *et al.*, 2001). Como el estudio INT-0116 (AJANI *et al.*, 2006) y un estudio fase II, con neoadyuvancia con quimioterapia preoperatoria y posoperatoria sin radioterapia (CUNNINGHAM *et al.*, 2015) Tabla 2 y 3.

Table 2 - Tratamiento del cáncer gástrico estandarizado en los Hospitales de SOLCA del Ecuador fundamentado en las guías NCCN, de Norteamérica

Estadio de cáncer Gástrico	Opciones de tratamiento
0	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía (gastrectomía-Linfadenectomía) • Resección endoscópica de la mucosa
I	<ul style="list-style-type: none"> • Resección quirúrgica (gastrectomía subtotal distal, proximal subtotal o total + esofagectomía distal si compromete cardias) • Resección endoscópica de la mucosa • Quimio radioterapia postoperatoria* • Quimioterapia pre o perioperatoria. • Esplenectomía no se realiza de manera rutinaria.
II y III	<ul style="list-style-type: none"> • Resección quirúrgica (gastrectomía subtotal distal, subtotal proximal si se involucra cardias y total si se compromete difusamente estómago y 6 cm de cardias) • Linfadenectomía regional a toda resección quirúrgica • Quimioterapia pre o perioperatoria • Quimiorradioterapia postoperatoria (adyuvante) • Quimioterapia postoperatoria (adyuvante) • Esplenectomía no se realiza de manera rutinaria.
IV, inoperable y recidivante	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia sistémica paliativa de primera línea • Terapia sistémica paliativa de segunda línea • Terapia endoluminal con endoprótesis o gastro-yeyunostomía para pacientes con obstrucción gástrica. • Inmunoterapia

*Quimio radioterapia postoperatoria se recomienda en pacientes T1N1 Y T2N0

Fuente: (PETER, 1988; ELL *et al.*, 1994; BONENKAMP, 1995; BRENAN, 1996; BOZZETTI *et al.*, 1999; MACDONALD *et al.*, 2001; BANCEWICZ *et al.*, 2003; AJANI *et al.*, 2006; CUNNINGHAM *et al.*, 2008; WILKE *et al.*, 2014) **Adaptado por:** investigador

Table 3 - Tratamiento: Quimio radioterapia en cáncer gástrico fundamentado en las guías NCCN, de Norte América.

Estadio de cáncer Gástrico	Opciones de Quimio radioterapia
II y III	<ul style="list-style-type: none"> • Posoperatoria con ECF • Neoadyuvante.
IV, inoperable y recidivante	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia paliativa con 5-Fu, doxorubicina y metrotexato (FAMTX). • ECF. • FAMTX • Oxaliplatino y Capecitabina • DCF • CF • ELF • Trastuzumab

Fuente: (COMIS; CARTER, 1974; CULLINAN *et al.*, 1985; WEBB *et al.*, 1997; WATERS *et al.*, 1999; VANHOEFER *et al.*, 2000; MACDONALD *et al.*, 2001; ROSS *et al.*, 2002; OHTSU *et al.*, 2003; AJANI *et al.*, 2006; CUNNINGHAM *et al.*, 2006; NAKAJIMA *et al.*, 2007; BANG *et al.*, 2010; WAGNER *et al.*, 2010; TANG *et al.*, 2015; VAN CUTSEM, 2015; FUCHS *et al.*, 2017). **Realizado por:** investigador

Con respecto a la quimioterapia de segunda línea, se probaron una fluoropirimidina y un derivado del platino como quimioterapia de rescate o atención de apoyo (KANG *et al.*, 2012). La quimioterapia de rescate incluyó docetaxel (60 mg/m² cada 3 semanas) e irinotecán (150 mg/m² cada 2 semanas) (FUCHS, 2017), ramucirumab pembrolizumab (MANDALA *et al.*, 2018), nivolumab (YOON-KOO KANG, 2017) y son opciones de tratamiento bajo evaluación clínica del estómago. En estadios IV y cáncer gástrico recurrente se utiliza quimioterapia paliativa con: irinotecán y cisplatino, otra opción es ácido fólico, 5-FU e irinotecán (FOLFIRI) o con leucovorina, 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX).

Por lo tanto, considerando que el pronóstico para el cáncer gástrico sigue siendo pobre, es necesaria una caracterización detallada de los marcadores moleculares que gobiernan su patogénesis para establecer opciones terapéuticas innovadoras. Un metaanálisis de cuarenta y dos publicaciones con un total de 12.749 pacientes cumplieron los dos criterios y fueron revisadas en detalle. La mayoría de las publicaciones (71%) demostró que un estado HER2-positivo medido ya sea por IHC o ISH se asoció con mala supervivencia y / o características clínicas, tales como invasión a serosa, metástasis de ganglios linfáticos, etapa de la enfermedad, o metástasis distantes. Sobre la base del análisis actual se mostró una clara tendencia hacia un papel potencial para HER2 como un factor pronóstico negativo en el cáncer gástrico, lo que sugiere que la sobreexpresión y/o amplificación de HER2 es una anomalía molecular que podría estar relacionada con el desarrollo de cáncer gástrico (JORGENSEN; HERSOM, 2012).

La sobreexpresión de HIF-1a y HER2 se ha asociado con un mal pronóstico para el cáncer gástrico. Sin embargo, aunque investigado durante años, el papel pronóstico de estos marcadores sigue siendo controvertido. La sobreexpresión de HIF-1a y HER2 puede considerarse un biomarcador pronóstico independiente útil en el cáncer gástrico después de la gastrectomía, y se correlaciona con una supervivencia global deficiente, que influye en la respuesta a la quimioterapia, la radioterapia y el anticuerpo monoclonal. En este concurso, la asociación del estudio de la expresión de HIF-1a y HER2 en cáncer gástrico con altitud y supervivencia se puede utilizar para estratificar a los pacientes con un mayor riesgo de mal pronóstico, con miras a guiar el manejo clínico.

3. OBJETIVO

3. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la influencia de la altitud y la expresión de HIF-1 en la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de casos y controles, transversal y retrospectivo, mediante un análisis inicial de 600 historias clínicas electrónicas de pacientes atendidos exclusivamente en la red hospitalaria SOLCA con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico (AG). Los pacientes fueron seleccionados secuencialmente por cumplir con los criterios de inclusión de una base de datos obtenida de cada hospital en el período de 2005 a 2015. Inicialmente se intentaba seleccionar 200 pacientes por cada hospital sin embargo no se logra dicho objetivo, a pesar que se extendió el tiempo de captura hasta 2018. Otros 74 pacientes, a los que se les realizó endoscopia diagnóstica, fueron considerados controles para el estudio inmunohistoquímico, provenientes de las regiones de la costa y sierra. Los pacientes evaluados procedían de los siguientes hospitales:

- 2 Hospitales en la sierra: Hospital Oncológico SOLCA Ambato y Hospital Oncológico SOLCA Quito (400 pacientes con AG, y 49 pacientes sin cáncer);
- 1 Hospital en la región costa: el Hospital Oncológico de SOLCA Guayaquil (200 pacientes diagnosticados con AG y 25 pacientes sin cáncer);
- 1 Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° - 1, en la sierra con 25 pacientes sin cáncer.

Todas las investigaciones clínicas se llevaron a cabo de acuerdo con los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Además, los protocolos de estudio fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) – Quito y Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador. Adicionalmente cuenta con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital de la Unidad Oncológica de Tungurahua y del Comité de Investigación del Hospital de Solca Guayaquil.

Se gestionó ante la Agencia de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria del Ecuador el permiso para llevar las laminillas de tejido histopatológico del obtenidas del banco de tejidos de los Departamentos de Patología de los hospitales participantes, con la finalidad de realizar su revisión, selección, y análisis de los especímenes en el

Departamento de Patología y Medicina Forense de la Escuela de Medicina de la Universidad de São Paulo de Ribeirão Preto.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico AG ICD 10: C16 tumor maligno del estómago;
2. Biopsia sin carcinoma gástrico y sin *Helicobacter pylori* (GC); (para el grupo control)
3. Pacientes de entre 18 y 100 años de edad;
4. Manejo integral en uno de los hospitales oncológicos (SOLCA Quito, Ambato, Guayaquil) u Hospital de Especialidades de FFAA HE-1;
5. Muestras histopatológicas y bloques de parafina o de calidad óptima procesados con formaldehído tamponado, para estudio de inmunohistoquímica.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Manejo o gestión parcial fuera de los hospitales oncológicos (SOLCA Quito, Ambato, Guayaquil);
2. Fallecimiento del paciente en la etapa de estratificación, que no iniciaron tratamiento, o sin seguimiento total en la institución.
3. Paciente con *Helicobacter pylori* positivo (grupo control);
4. Pacientes no tratados quirúrgicamente en estos centros;
5. Otra neoplasia.

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a gastrectomía y algunos de ellos a tratamiento adyuvante, sin embargo, algunos de ellos no aceptaron dicho tratamiento. Ningún paciente fue sometido a quimioterapia o radioterapia neoadyuvante.

Solo se incluyeron pacientes que dispusieron de las laminillas con muestras tumorales embebidas en parafina y con condiciones adecuadas para el estudio inmunohistoquímico. La estadificación del tumor se realizó de acuerdo con la 7ª edición del *American Joint Committee on Cancer / Union International Control Center TNM*.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizaron utilizando las pruebas de homogeneidad exacta de Fisher y Breslow-Day, las curvas de Kaplan-Meier y el tiempo de supervivencia medio restringido Δ RMST. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia global según clases de variables de interés (sexo, edad, región y expresiones de HIF y HER).

Después de verificar la proporcionalidad de los riesgos, se encontró que los modelos estándar de riesgos proporcionales de Cox y las medidas de razón de riesgo (HR) eran inadecuados para nuestros datos, al no cumplirse la suposición de proporcionalidad del riesgo. Como alternativa, se utilizó el tiempo de supervivencia medio restringido (RMST) como estadística de resumen para las curvas de supervivencia (ZHAO *et al.*, 2016).

El RMST es el tiempo medio de supervivencia de todos los sujetos seguido hasta un tiempo t , obtenido del área bajo la curva de Kaplan-Meier correspondiente de la función de supervivencia hasta t . El RMST se estimó en $t = 24, 60$ y 120 meses después del tratamiento con diagnóstico (KANG, 2022).

Se consideró una diferencia de RMST, pero no una proporción de RMST, como la medida del efecto porque puede ser intuitivamente comprensible para los médicos. Las comparaciones entre RMST ajustadas por sexo y edad se realizaron utilizando un análisis ajustado de tipo ANOVA (TIAN; ZHAO; WEI, 2014; NOGUEIRA *et al.*, 2018).

Los valores de RMST con intervalos de confianza del 95% (IC95%) se estimaron utilizando el paquete 'survRM2' del lenguaje de programación R. El nivel de significancia adoptado fue de 0,05.

4.5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES y/o EXPEDIENTE CLÍNICO

En ausencia de síntomas, el examen físico fue realizado cada 3–6 meses durante el tiempo de sobrevida. El seguimiento consistió en una evaluación clínica, hemograma completo, pruebas de función hepática, tomografía computarizada pulmonar, abdominal y pélvica. Se registró, la fecha de la primera recaída y la fecha de la muerte, la supervivencia se calculó desde el momento del diagnóstico histopatológico, hasta el último seguimiento o muerte por cualquier causa.

4.6. REVISIÓN HISTOLÓGICA

Las muestras de cáncer gástrico de biopsias endoscópicas o resección quirúrgica previamente procesadas histológicamente y teñidas con el método de tinción de hematoxilina y eosina fueron seleccionadas por un comité de expertos en patología de cada hospital de Quito, Ambato y Guayaquil.

Los tumores se catalogaron según la clasificación de Laurén (LAURÉN, 1965; LAUWERS *et al.*, 2010). Esta clasificación reconoce tipos intestinales, difusos, mixtos e indeterminados. Los carcinomas difusos consisten en células neoplásicas poco cohesivas con poca o ninguna formación glandular. Los carcinomas intestinales están formados por glándulas de diferentes grados de diferenciación. Los tumores compuestos por componentes intestinales y difusos en proporciones equivalentes se denominan mixtos. Los tumores indiferenciados se clasifican como indeterminados (LAUREN, 1965; PARK; HAN; LAUWERS, 2016)

4.7. INMUNO - HISTOQUÍMICA

Los cortes histológicos fueron previamente seleccionados y procesados en laminillas de vidrio (porta objetos), realizados en los hospitales de Quito, Ambato y Guayaquil, para desparafinización, diafanización e hidratación.

Luego, la recuperación antigénica se llevó a cabo mediante calor húmedo, en la olla de vapor Optisteam Plus con el tampón pH alto (Kit EnVision), durante 45 minutos. Posteriormente la peroxidasa endógena se bloqueó con peróxido de hidrógeno al 3% en tampón PBS pH 7,2.

Los portaobjetos se incubaron durante una hora con anticuerpos primarios Policlonal de conejo - Antihumano, C-erbB-2-oncoproteína, código A - 0485 / DAKO, a una dilución de 1: 500; Conejo policlonal a HIF-1 alfa, ab82832, Abcam, dilución 1:75. Después de la incubación, se realizaron tres lavados consecutivos con el tampón TBST, seguidos de la incubación en el sistema de detección Envision Flex HRP-Dako código K8002 durante 30 minutos. Luego nuevamente se realizaron tres lavados consecutivos con el tampón TBST.

La reacción se desarrolló con diaminobencidina (DAB) del Kit EnVision (K8002) en 5 minutos. Los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina de Harris, se deshidrataron y diafanizaron para el montaje de portaobjetos con Entelan.

El sistema de detección utilizado fue el Kit EnVision Flex - DAKO, código K8002 y los tampones de baño con TBS 0,05 M, pH 7,6 (Tris Buffer Saline) y TBST (Tris Buffer Saline con adición de 0.3% Triton X100).

Los controles positivos fueron los recomendados por el fabricante para cada anticuerpo. Los controles negativos se obtuvieron utilizando las mismas secciones histológicas utilizadas en los controles positivos, reemplazando el anticuerpo primario por un diluyente.

4.8. EVALUACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA

4.8.1 Análisis inmuno-histoquímica HER 2

Las evaluaciones inmunohistoquímicas fueron realizadas por un patólogo experimentado que desconocía los grupos constituidos.

Los criterios para interpretar los hallazgos inmunohistoquímicos de HER2 en carcinomas gástricos incluirán un patrón de marcación de membrana completa, basolateral o lateral. Se considerará positivo los casos con puntaje 2 y 3, con intensidad de marcado débil / moderada y fuerte, en $\geq 10\%$ de las células tumorales en muestras quirúrgicas y en grupos de al menos 5 células tumorales agrupadas en biopsias. Ausencia de reactividad o reactividad membranosa en $< 10\%$ de las células tumorales (puntuación 0), o reactividad de membrana débil o apenas perceptible en $\geq 10\%$ de las células tumorales en muestras quirúrgicas y en grupos de al menos 5 células tumorales agrupadas en biopsias (puntuación 1) se considerará negativo-Tabla 4 (BACCHI; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 1999; RÜSCHOFF ET AL., 2012)

Table 4 - Evaluación de HER2

POSITIVAS		
SCORE 2-3	Intensidad de marcación leve, moderada o fuerte en >10% de células tumorales	Grupos no menos de 5 células tumorales agrupadas
NEGATIVOS		
SCORE 1	Reactividad membranosa leve o poco perceptible en > 10% de células tumorales	Grupos no menos de 5 células tumorales agrupadas
SCORE 0	Ausencia de reactividad o reactividad membranosa en < del 10% de células tumorales	Grupos no menos de 5 células tumorales agrupadas

4.8.2 Análisis inmuno-histoquímica de HIF-1

La evaluación de la tinción nuclear se realizó según la puntuación inmunorreactiva = intensidad de tinción x porcentaje de núcleos positivos. Un valor de intensidad de color de 0 fue negativo; 1, débil; 2, moderado; y 3, fuerte. El porcentaje de positividad nuclear se subdividió en: 0- negativo; 1, positivo en $\leq 10\%$ de las células; 2, positivo en $> 10\%$ y $\leq 50\%$ de las células; 3, positivo en $> 50\%$ y $\leq 75\%$ de las células; y 4, positivo en $> 75\%$ de las células.

Las dos puntuaciones se multiplicaron y expresaron como: 0, negativo; 1-4, expresión débil; 5-8, expresión moderada; y 9-12, expresión fuerte. La puntuación media se utilizó como punto de corte para la expresión (Puntuación media = 6). Los pacientes se dividieron en grupos: negativos - ausencia de expresión, alta expresión (7-12) y baja expresión (1-6) - Tabla 5 (LIU *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2018)

Table 5 – Evaluación de HIF-1.

POSITIVAS		
SCORE 7-12	Positivo	Alta expresión
SCORE 1-6	Positivo	Baja expresión
NEGATIVO		
SCORE 0	Negativo	Ausencia de expresión

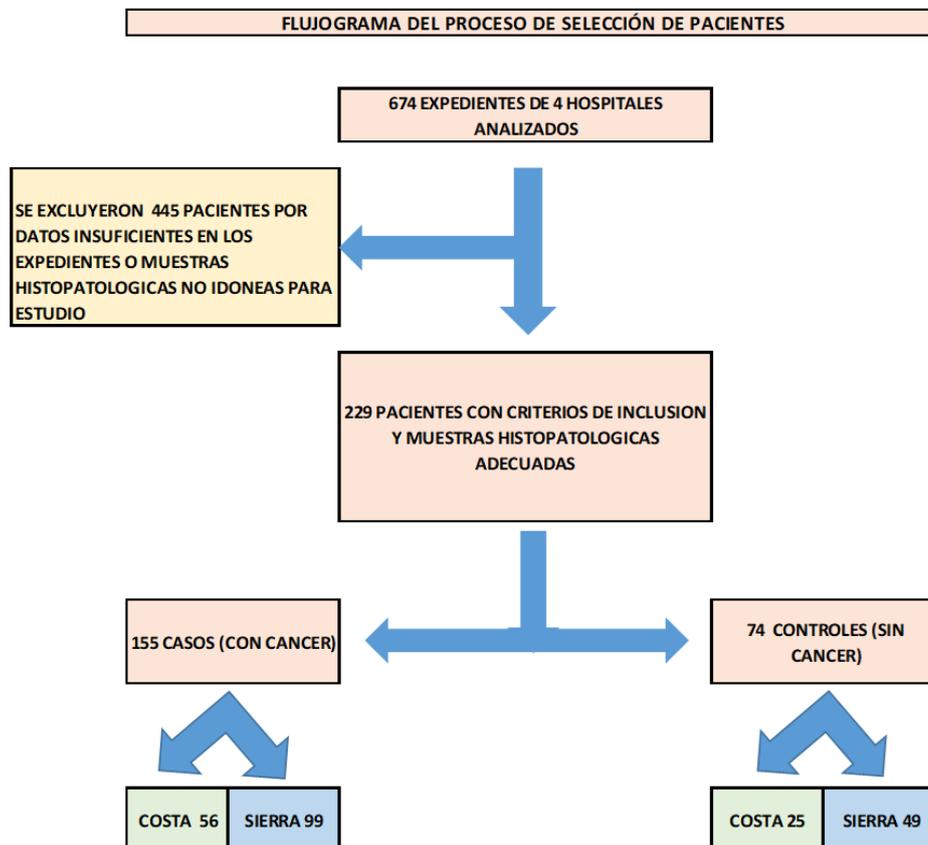
5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

De las 600 historias clínicas analizadas de 2 hospitales oncológicos de Serra y 1 hospital oncológico de la costa, atendidos entre 2005 y 2018, 438 no contenían información completa sobre las variables consideradas esenciales para el estudio y solo 155 pacientes cumplían los criterios de inclusión (56 de la costa y 99 de la sierra).

El grupo control estuvo conformado por 74 pacientes sin cáncer (66 con mucosas gastritis y 8 normales, todos negativos para *Helicobacter pylori*), 25 que vivían en la costa y 49 en la sierra (Figura 8).

Figure 8 - Resultado del diseño del estudio



5.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL (GC).

De los 74 pacientes del GC, incluyendo costa y sierra, 66 (89,1%) presentaban gastritis y el resto mucosa normal. No hubo diferencia significativa entre aquellos con mucosa normal y aquellos con gastritis en las variables edad, sexo, región y expresión de HIF-1 (Figura 9). La expresión de HER2 (Figura 10) fue negativa en el grupo de gastritis y en el grupo de mucosa normal (Tabla 6).

Table 6 - Características de los pacientes del grupo control estratificado por gastritis y mucosa normal.

Variable		Gastritis	Mucosa normal	Total	OR (95%CI)	p value (a)
Edad	Hasta 60 años	35 (53.0)	3 (37.5)	38	Ref.	0.474
	Mayores de 60 años	31 (47.0)	5 (62.5)	36	0.53 (0.15 - 1.84)	
	Total	66 (100%)	8 (100%)	74		
Región	costa	23 (34.8)	2 (25.0)	25	Ref.	0.709
	sierra	43 (65.2)	6 (75.0)	49	0.62 (0.14 - 2.73)	
	Total	66 (100%)	8 (100%)	74		
Sexo	Femenino	45 (68.2)	5 (62.5)	50	Ref.	0.709
	Masculino	21 (31.8)	3 (37.5)	24	0.78 (0.27 - 2.23)	
	Total	66 (100%)	8 (100%)	74		
Expresión de HIF-1	Negativo	17 (25.8)	2 (25.0)	19	Ref.	1.000
	Positivo	49 (74.2)	6 (75.0)	55	0.96 (0.22 - 4.22)	
	Total	66 (100%)	8 (100%)	74		
Expresión de HER-2	Negativo	66 (100.0)	8 (100.0)	94	Ref.	-
	Positivo	0 (0.0)	0 (0.0)	135	-	
	Total	66 (100%)	8 (100%)	229		

(a) Test exacto de Fisher

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA Y CONTROLES

En la comparación entre los 155 pacientes con adenocarcinoma gástrico (GA) y los 74 controles (GC), se detectó una diferencia significativa en la distribución entre sexos, con 64 mujeres (41,3%) y 50 (67.6%), respectivamente. ($p < 0.001$), y la

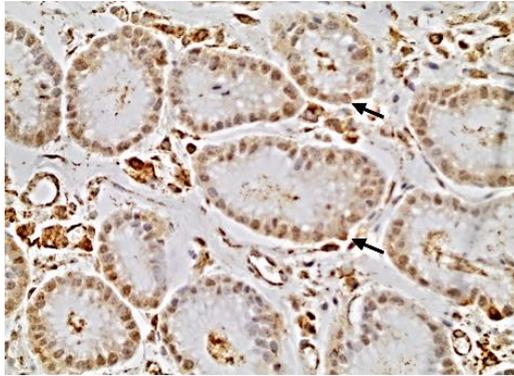
expresión de HIF-1 con 80 (51,6%) positivos en el AG y 55 (74,3) en el GC ($p=0,001$) - Figura 8, así como en la expresión de HER2 (Figura 9), con 14 (9,0%) en el AG y sin expresión en el GC ($p= 0,006$) (Tabla 7).

Table 7 - Características de los pacientes con adenocarcinoma gástrico (GA) y controles (GC).

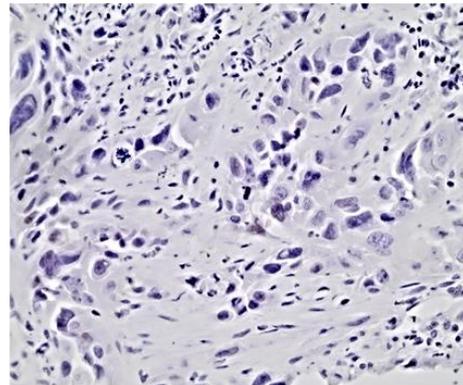
Variable		GA	GC	Total	OR (95%CI)	p value (a)
Edad	Hasta 60 años	81 (52.3)	38 (51.4)	119		1.000
	Mayores de 60 años	74 (47.7)	36 (48.6)	110	0.96 (0.55 - 1.69)	
	Total	155(100%)	74 (100%)	229		
Región	costa	56 (36.1)	25 (33.8)	81		0.769
	sierra	99 (63.9)	49 (66.2)	148	0.90 (0.51 - 1.59)	
	Total	155(100%)	74 (100%)	229		
Sexo	Femenino	64 (41.3)	50 (67.6)	114		<0.001
	Masculino	91 (58.7)	24 (32.4)	115	2.97 (1.64 - 5.26)	
	Total	155(100%)	74 (100%)	229		
Expresión						
de HIF-1	Negativo	75 (48.4)	19 (25.7)	94		0.001
	Positivo	80 (51.6)	55 (74.3)	135	0.37 (0.20 - 0.66)	
	Total	155(100%)	74 (100%)	229		
Expresión						
de HER-2	Negativo	141 (91.0)	74 (100.0)	215		0.006
	Positivo	14 (9.0)	0 (0.0)	14	-	
	Total	155(100%)	74 (100%)	229		

(a) Test exacto de Fisher

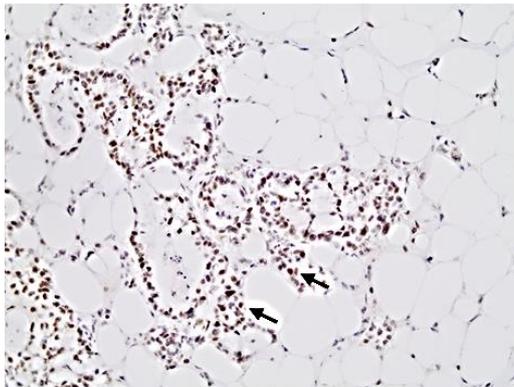
Figure 9 - Tinción inmunohistoquímica de con diferentes Scores de expresión de HIF-1a, en cáncer gástrico.



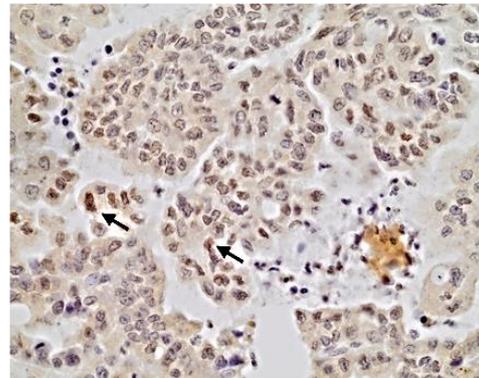
MUCOSA GÁSTRICA NO NEOPLÁSICA HIF 1 ESCORE 8, EXPRESIÓN MODERADA (FLECHAS) (IMUNO-HISTOQUÍMICA HIF 1, 400X).



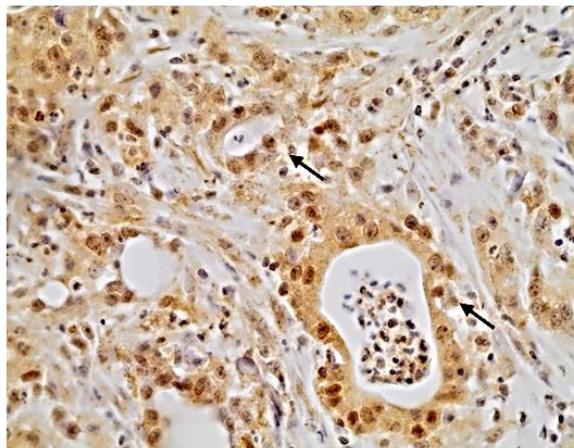
HIF 1 ESCORE 0-AUSENCIA DE MARCACIÓN (IMUNO-HISTOQUÍMICA, HIF 1, 400x).



HIF 1 ESCORE 12 - EXPRESIÓN FUERTE , POSITIVO EN > 75% DE LAS CÉLULAS , FUERTE INTENSIDAD (FLECHAS) (IMUNO-HISTOQUÍMICA HIF 1, 400X).

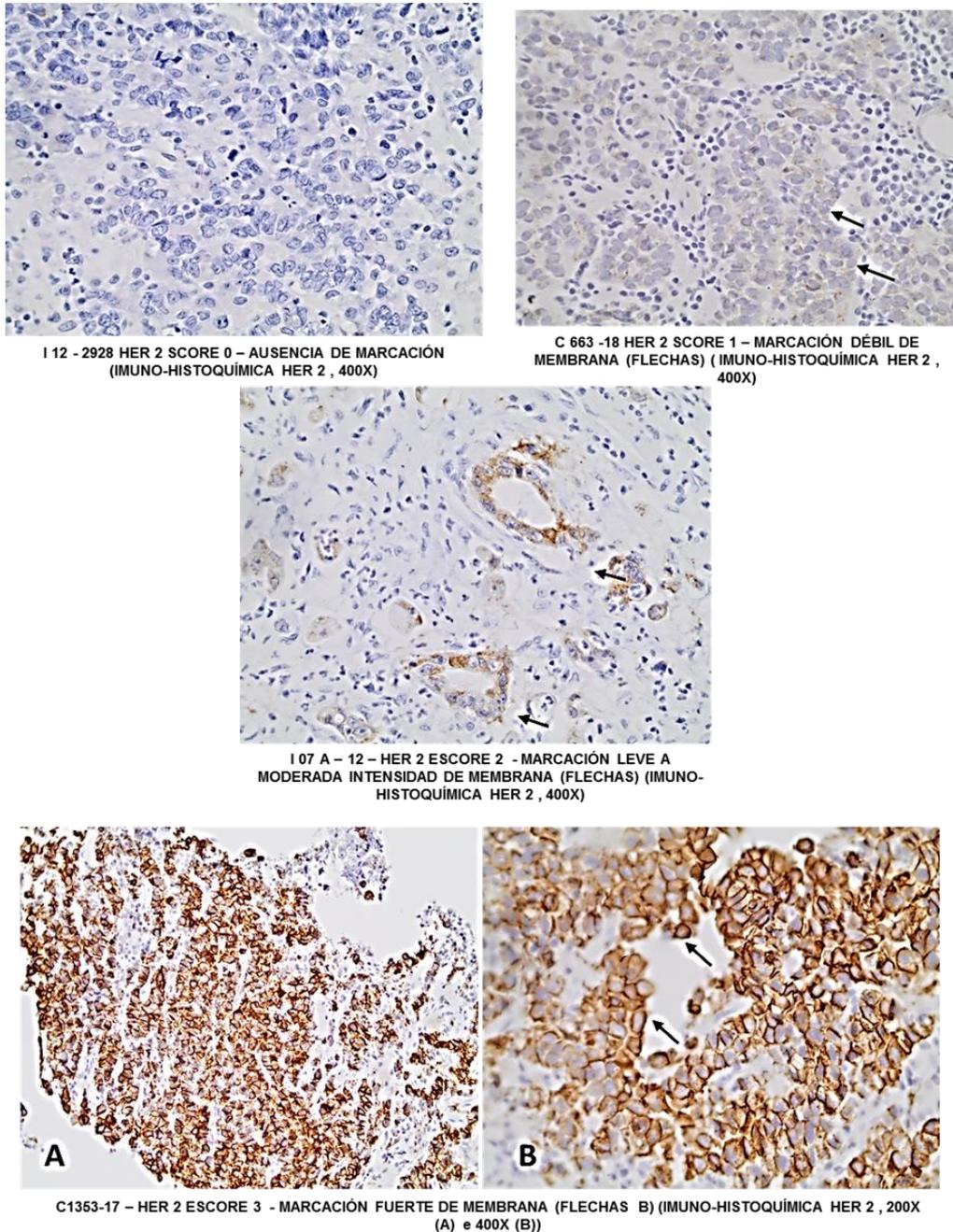


HIF 1 ESCORE 8 - EXPRESIÓN MODERADA - POSITIVO EN > 75% DE LAS CÉLULAS (FLECHAS), INTENSIDAD MODERADA (IMUNO-HISTOQUÍMICA HIF 1, 200X).



HIF 1 ESCORE 8 - EXPRESSÃO MODERADA , POSITIVO EN > 75% DAS CÉLULAS , MODERADA INTENSIDAD (FLECHAS) (IMUNO-HISTOQUÍMICA HIF 1, 400X).

Figure 10 - Tinción inmunohistoquímica con diferentes Scores de expresión de HER 2.



5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE LA COSTA Y DE LA SIERRA

Comparando los grupos con AG de la costa (GAC) con el de la sierra (GAS), no hubo diferencia en cuanto a edad, sexo, expresión de HIF1, expresión de HER2,

estadios y localización del tumor. Por otro lado, hubo diferencia significativa en relación al patrón histológico ($p = 0,011$) y tipo de tratamiento ($p=0,004$) (Tabla 8).

Table 8 - Características de los pacientes con adenocarcinoma de la costa (GAC), de la sierra (GAS).

Variable		Costa	Sierra	Total	p value (a)
Edad	Hasta 60 años	43 (53.1)	76 (51.4)	119	0.890
	Mayores de 60 años	38 (46.9)	72 (48.6)	110	
Sexo	Femenino	45 (55.6)	69 (46.6)	114	0.215
	Masculino	36 (44.4)	79 (53.4)	115	
Expresión de HIF-1	Negativo	36 (44.4)	58 (39.2)	94	0.483
	Positivo	45 (55.6)	90 (60.8)	135	
Expresión de HER-2	Negativo	74 (91.4)	141 (95.3)	215	0.258
	Positivo	7 (8.6)	7 (4.7)	14	
Histología	Intestinal	29 (51.8)	58 (58.6)	87	0.011
	Difuso	22 (39.3)	41 (41.4)	63	
	Mixto	5 (8.9)	0 (0.0)	5	
Estadio TNM (n=155)	IAIB	4 (7.1)	6 (6.1)	10	0.275
	II	8 (14.3)	25 (25.3)	33	
	IIIA	7 (12.5)	15 (15.2)	22	
	IIIB	13 (23.2)	19 (19.2)	32	
	IVM0	10 (17.9)	7 (7.1)	17	
	IVM1	14 (25.0)	27 (27.3)	41	
Ubicación del tumor	cardias	3 (5.4)	6 (6.1)	9	1.000
	cuerpo	53 (94.6)	93 (93.9)	146	
Tratamiento	a.CIRUGIA, d.CIRUGIA, QUIMIO, RADIO, e. CIRUGIA, QUIMIO	56 (32.1)	83 (16.2)	139	0.004
	c.RADIO, g.QUIMIO,RADIO h.NINGUNO-PALIATIVO	0 (0)	16 (1.0)	16	

(a) Teste exacto de Fisher

5.4 COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE HIF-1 EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE LA COSTA (GAC), DE LA SIERRA (GAS) Y LOS RESPECTIVOS CONTROLES (GC).

La expresión positiva de HIF-1 fue identificada en 37 pacientes (66,1%) del GAC y en 8 (32,0%) GC, con diferencia significativa ($p = 0,0070$), lo que también ocurrió en el GAS con 43 (43,4%) positivos y 47 (95,9%) en el GC ($p < 0,001$) (Tabla 9).

Table 9 - Expresión de HIF-1 en pacientes con adenocarcinoma de la costa (GAC), de la sierra (GAS) y respectivos controles (GC).

Variable	Costa					Sierra					Costa x Sierra	
	GAC	GC	Total	OR (95%CI)	p value (a)	GAS	GC	Total	OR (95%CI)	p value (a)	p value (b)	
Edad	Hasta 60 años	30 (53.6)	13 (52.0)	43	Ref.	1.000	51 (51.5)	25 (51.0)	76	Ref.	1.000	0.942
	Mayores de 60 años	26 (46.4)	12 (48.0)	38	0.94 (0.43 - 2.04)		48 (48.5)	24 (49.0)	72	0.98 (0.53 - 1.82)		
		56	25	81			99	49	148			
Sexo	Femenino	27 (48.2)	18 (72.0)	45	Ref.	0.056	37 (37.4)	32 (65.3)	69	Ref.	0.002	0.834
	Masculino	29 (51.8)	7 (28.0)	36	2.76 (1.12 - 6.67)		62 (62.6)	17 (34.7)	79	3.15 (1.61 - 6.25)		
		56	25	81			99	49	148			
Expresión de HIF-1	Negativo	19 (33.9)	17 (68.0)	36	Ref.	0.007	56 (56.6)	2 (4.1)	58	Ref.	<0.001	<0.001
	Positivo	37 (66.1)	8 (32.0)	45	4.14 (1.69 - 10.0)		43 (43.4)	47 (95.9)	90	0.03 (0.01 - 0.10)		
		56	25	81			99	49	148			

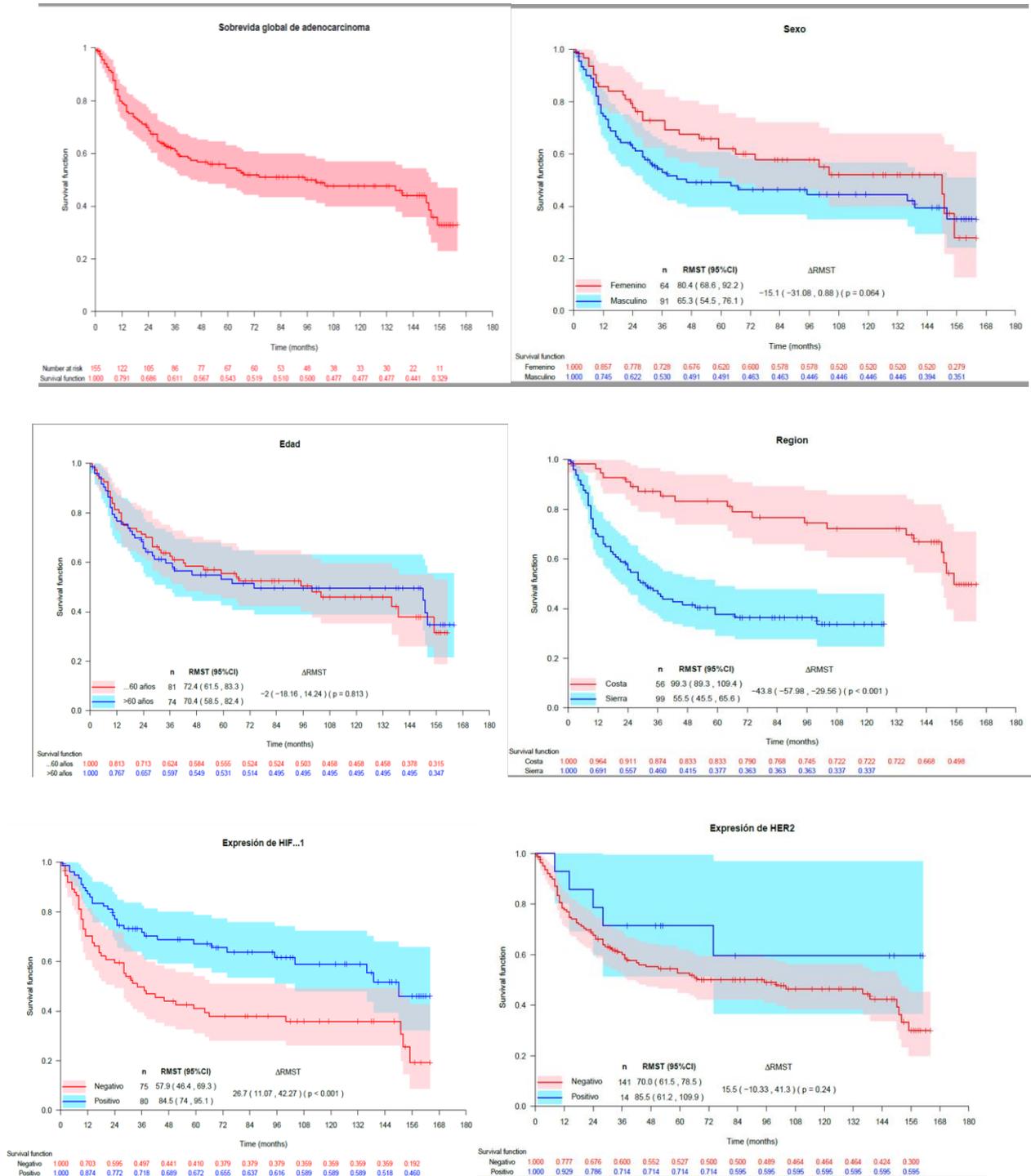
(a) Test exacto de Fisher

(b) Test de homogeneidad de Breslow-Day

5.5 ANÁLISIS DE SOBREVIDAS

La sobrevida global del grupo de pacientes tratados ($n=155$) fue significativamente mayor en los pacientes tratados en la región costa y que expresaron HIF 1. El género, la distribución por edad por encima y por debajo de los 60 años y la expresión de HER2 no influyeron en la sobrevida (Figura 11) y Apéndice A.

Figure 11 - Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma gástrico residentes en regiones de costa y montaña e influencia de la región, sexo, edad y expresión de HIF-1 y HER2. La RMST mostrada en las figuras se calculó para un intervalo de t = 1



Al comparar la supervivencia de los grupos GAC y GAS, los tratados en la región costera con más de 60 años de edad tuvieron una supervivencia significativamente mayor; el género, la expresión de HIF1 y HER 2 no influyeron en la supervivencia en este grupo.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Hay alrededor de 52 factores de riesgo para el cáncer gástrico identificados y clasificados en nueve categorías principales: infecciones, dieta, estilo de vida, predisposición genética, antecedentes familiares, tratamiento y condiciones médicas, características demográficas, exposiciones ocupacionales y radiación ionizante (YUSEFI *et al.*, 2018, DAI *et al.*, 2013). Sin embargo, la hipoxia celular es una característica común de la mayoría de los tumores y la gravedad de esta afección varía según el tipo de tumor (MUZ *et al.*, 2015).

Por lo tanto, el presente estudio es oportuno para verificar la relación entre la hipoxia de altura y la AG, aprovechando las circunstancias reales proporcionadas por el tratamiento de pacientes que viven en la región costera a 100 metros (snm) y aquellos que habitan en la región montañosa a aproximadamente a 2800 metros (snm) y fueron atendidos en servicios hospitalarios pertenecientes a la misma institución, la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) del Ecuador.

A pesar de las limitaciones propias de la naturaleza del presente estudio y de las características de la muestra estudiada, que representa una población heterogénea e incluye pacientes con adenocarcinoma gástrico localizado y metastásico, con diferentes subtipos histológicos y que además recibieron diferentes tratamientos, los grupos con AG del costa (GAC) y serra (GAS) fueron homogéneos en cuanto a edad, distribución por sexo, estadificación y localización del tumor. Los resultados son interesantes tanto para la muestra que sirvió como control como para la que fue tratada y pueden apoyar futuras investigaciones. Las diferencias significativas en relación con el patrón histológico y el tipo de tratamiento son, entre otras, limitaciones para la valoración de la supervivencia.

En el presente estudio, de los 155 casos de AG evaluados, 64 (41,3%) fueron mujeres y 91 (58,7%) hombres, y este predominio masculino sobre el femenino es similar al observado en estudios epidemiológicos, que en general es de 2 hombres/1 mujer (MARTEL; FORMAN; PLUMMER, 2013). Por otro lado, en la presente evaluación, el predominio de hombres fue mayor en la muestra de casos atendidos en el GAS (62,6%), mientras que en el GAC fue del 51,8%, sin diferencia significativa. Los hallazgos pueden representar un sesgo en el diseño del estudio y en los criterios

de exclusión, como la pérdida de seguimiento, que es más frecuente entre los hombres, ya que en Guayaquil (Costa del Ecuador) se tiene registro de la relación hombre/mujer. de 1,7 a 1 respectivamente (TANCA-CAMPOZANO *et al.*, 2015).

Del total de casos estudiados, la distribución en el grupo de edad hasta 60 años se equilibró con 81 casos (52,3 %), y esta proporción se mantuvo en el GAC y GAS, con 53,1 % y 51,4 % de casos hasta a 60 años de edad, respectivamente. El presente estudio tiene una media de edad, de 60 años en la costa y 59 en la sierra, ($p = 0.57$). La estratificación del grupo de edad hasta e igual a 60 años o más no influyó en la supervivencia global, pero en los pacientes atendidos en la costa, la supervivencia en los estratificados mayores de 60 años fue mayor con $\Delta RMST$ de 20,3 (1,67; 38,98) ($p = 0,033$), que es similar a otros estudios.

Según la clasificación de Laurén, en el presente estudio hay una relación proporcional entre el tipo intestinal y difuso, tanto en la costa como en la sierra hay una prevalencia mayor del tipo intestinal (87 de 155 pacientes = 56.1%), sobre el tipo difuso (63 de 155 pacientes = 40.6%) y los demás casos del tipo mixto. La relación del tipo intestinal con referencia al difuso tanto en la costa como en la sierra fue de 1.38. Las distribuciones son variadas en relación al tipo intestinal (50%) y el tipo difuso (33%) (GOMCELI; 2012), así como 63% vs 37%, para el tipo difuso e intestinal, respectivamente en la región montañosa de Ecuador (OTHMAN; 2018), lo que puede influir en la supervivencia.

El tipo intestinal representa la gran mayoría de los adenocarcinomas gástrica esporádica. Tiene mejor pronóstico que el tipo difuso, se asocia con la edad, la dieta y factores de riesgo como la infección por *H. pylori*, que puede inducir gastritis atrófica, seguida de metaplasia intestinal y transformación neoplásica y se correlaciona con la sobreexpresión o amplificación de HER2 (PISTERS; KELSEN; TEPPER, 2005). El tipo difuso no tiene factores de riesgo ambientales claramente definidos, se asocia a mutaciones de CDH1, responsable de la expresión de e-cadherina, y suele asociarse a síndromes genéticos asociados al cáncer gástrico (BOSMAN; HRUBAN; THEISE, 2010).

En el presente estudio, hubo diferencia significativa en la distribución de los tipos histológicos, con predominio de la forma intestinal en la población de la región montañosa, pero que presentó peor supervivencia en relación a la muestra tratada en la región costera. Sin embargo, cabe señalar que a pesar de que la estadificación del

GA fue similar entre las muestras, la provisión de acceso al tratamiento específico fue mayor en la región costera.

Así, considerando que las tasas de incidencia y mortalidad por AG son muy altas en las ciudades ubicadas a 2.800 msnm, y la peor supervivencia, como se observa en este estudio, en comparación con las ciudades ubicadas a 100 msnm (CEVALLOS, 2006; OMS, 2004), TANCA *et al.*, 2019), es pertinente identificar los factores biológicos que interfieren en la proliferación y supervivencia celular, como la expresión de Hif 1 y HER2, y que pueden influir en el pronóstico y respuesta a las terapias existentes y futuras, así como factores inherentes a los sistemas sociales y de salud que pueden estar relacionados con ese resultado.

En este estudio se tiene una mediana de sobrevida en la sierra de 2.6 años (31.2 meses), y en la costa de 12.9 años (154.8 meses). Además, cuando se analiza la sobrevida por medio de RMST (IC95%) y Δ RMST ajustado por sexo y edad, a 24 meses, hay una diferencia en sobrevida con una Δ RMST de 1.9 (0 , 3.8) meses no significativa; a 60 meses tiene una Δ RMST de 1.2 (-6.6 , 9.0) meses $p < 0.05$, y a 120 meses tiene una Δ RMST de -5.5 (-25.7 , 14.7) meses ($p < 0.05$),

Así mismo, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) está involucrado en la patogénesis y los malos resultados de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico avanzado (BOKU, 2014). En el cáncer gástrico, HER2 actúa como un oncogén. La frecuencia de sobreexpresión de HER2 oscila entre el 8,2% y 53,4%, y su significación clínica y valor pronóstico siguen siendo controvertidos, aunque los tumores HER2 positivos generalmente se asocian con un comportamiento biológico más agresivo y recurrencia del tumor (ALLGAYER *et al.*, 2022).

En el presente estudio se utilizó el método de anticuerpos policlonales de conejo HercepTest y A0485 (Dako, Glostrup, Dinamarca) y se encontró una tasa de expresión de HER2 del 8,6% en la costa y del 4,7% en las montañas con $p = 0,258$, no significativo entre los dos grupos. Además, la expresión de HER2 no influyó en la supervivencia global, ni en las regiones costeras y montañosas. Se observó expresión de HER2 positivo (3+) en secciones de tejido completo en 23 casos (11,6 %) con el anticuerpo 4B5, en 18 casos (9,1 %) con el anticuerpo SP3 en 10 casos (5,1 %) con el anticuerpo HercepTest (ABRAHÃO-MACHADO *et al.*, 2013) y los hallazgos sobre la influencia en el pronóstico no son consensuados.

Existen fármacos de diana molecular, como trastuzumab, que prolongan la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión en el cáncer de mama

HER2 positivo, y también pueden ser beneficiosos en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo (ERBEY, MALDONADO, 2012). Sobre la base del análisis actual, se mostró una clara tendencia hacia un papel potencial de HER2 como factor de pronóstico negativo en el cáncer gástrico, lo que sugiere que la sobreexpresión y / o amplificación de HER2 es una anomalía molecular que podría estar relacionada con el desarrollo de cáncer gástrico (JORGENSEN; HERSOM, 2012). Sobre la base de los resultados de estas pruebas, la terapia con trastuzumab se recomienda para los pacientes con IHC 3+ o IHC 2+/FISH-positivo (alta expresión de HER2) en la práctica clínica en Japón (BOKU, 2014).

Vivir en una región geográficamente elevada (por encima de los 2500 msnm) puede ser una condición que aumenta el riesgo de desarrollar o morir por neoplasias gástricas, colorrectales, mamarias, cervicales, hepáticas, intrahepáticas biliares o linfáticas/hematopoyéticas (GARRIDO, 2018b). Hay un conjunto de condiciones que tienen el potencial de modificar la morbilidad y la mortalidad de aproximadamente 400 millones de personas que residen permanentemente en altitudes superiores a los 1500 metros (BURTSCHER, 2014).

La normoxia tisular, también conocida como fisoxia, es la oxigenación en los tejidos sanos, que varía ampliamente entre los órganos debido al desarrollo de una red diversificada de vasos sanguíneos y la actividad metabólica (HASHIMOTO; SHIBASAKI, 2015).

La concentración de oxígeno en humanos oscila entre aproximadamente 9.5% O₂ en la corteza renal; 7 al 4,6% O₂ en el cerebro con neuronas extremadamente sensibles a la hipoxia. Estos valores de oxígeno están lejos de las condiciones experimentales in vitro. La concentración de oxígeno comúnmente utilizada en el entorno de laboratorio es de 20.9% O₂, lo que significa que el cultivo celular se realiza en condiciones hiperóxicas en lugar de fisóxicas de los órganos respectivos. Para comprender mejor los principios de la oxigenación in vitro e in vivo, se requiere un conocimiento básico de la física de los gases que se ha descrito claramente (PARK *et al.*, 2003).

Los péptidos Trefoil (TFF) están involucrados en la restitución de la mucosa gastrointestinal. El factor de hipoxia inducible (HIF-1) dependiente de la inducción de genes *TFF*, ha sido reportado en células epiteliales gástricas. El óxido nítrico, (NO) se asocia con daño de la mucosa y modulación de la actividad HIF-1. Analizando en estudios preclínicos, el papel de la variante iNOS derivado de NO, en la estabilización

de HIF-1 y la expresión génica de TFF en el daño de la mucosa gástrica (ORTIZ-MASIÁ, 2010).

La hipoxia es una característica común en los tumores sólidos, contribuyendo local y sistémicamente a la progresión tumoral, además de la falta de respuesta a la radioterapia y quimioterapia, lo cual provoca un incremento en la probabilidad de recurrencia de un tumor. El factor de transcripción HIF-1 es el mayor regulador de la adaptación del tumor a la hipoxia, induciendo la expresión de muchos genes que permiten a las células sobrevivir en estas condiciones (SEMENZA, 2012; SONI; PADWAD, 2017). Los eventos dependientes de HIF-1 que están implicados en la progresión tumoral son múltiples, destacando la proliferación, el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis y la metástasis. Es fundamental investigar más acerca de los mecanismos de acción del factor HIF-1 ya que es factible encontrar inhibidores que puedan usarse terapéuticamente contra el cáncer (NAKAMURA *et al.*, 2010c).

Las células humanas requieren suministros adecuados de O₂ de forma continua para su uso como aceptor terminal de electrones en el proceso de respiración mitocondrial que genera ATP, que se utiliza para alimentar la mayoría de las reacciones bioquímicas. Tanto la entrega como el consumo de O₂ se regulan con precisión a través de la actividad de los factores inducibles por hipoxia (HIFs). A medida que las células proliferan, el aumento del consumo de O₂ da como resultado hipoxia (niveles reducidos de O₂), que activa los HIF, lo que lleva a la transcripción del gen VEGF, que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular, una proteína secretada que estimula la angiogénesis y, por lo tanto, aumenta la entrega de O₂ (SEMENZA, 2012).

Por lo tanto, no es solo la hipoxia condicionada por la altura geográfica la que desencadena los eventos que conducen al desarrollo y progresión del cáncer gástrico mediado por HIF-1, sino que es más probable que sea un factor de respuesta inmune favorable, que vigila el proceso neoplásico e intenta limitar la progresión de la enfermedad, pero por mecanismos aún desconocidos, en algún momento es superada por la proliferación de células tumorales (GRIFFITS *et al.*, 2007).

La expresión de HIF-1 parece ser un evento temprano y significativo en mucosa gástrica normal, sin infección por *H. pylori* y con gastritis en pacientes que viven en la región de altura, como se demuestra en el presente estudio, en el que el 95,9% de estas biopsias son positivas, frente al 43,4% de los pacientes con AG. El evento también ocurre en la región costera, pero con una proporción inversa en que

el 32% de las biopsias de mucosa gástrica normal, sin infección por *H. pylori* y con gastritis fueron positivas frente al 66,1% de las que tenían AG. El hallazgo de 5 biopsias (83,3%) con mucosa normal y HIF-1 positivo en población de montaña es muy sugestivo de influencia ambiental y difiere de otros estudios que muestran que HIF-1 no se expresa en tejido normal (ZHONG *et al.*, 1999, GRIFFITS *et al.*, 2007).

Es probable que HIF-1 tenga los diferentes roles determinados por las interacciones dentro de una célula que pueden definir el patrón de tinción con la expresión de HIF-1a en el tumor invasivo del borde asociado con un mal pronóstico y focalmente positivo con un mejor pronóstico. La ausencia de fosforilación de HIF-1 puede determinar su papel en la inducción de apoptosis, mientras que la forma fosforilada de HIF-1a promueve el crecimiento tumoral (SUZUKI; TOMIDA; TSURUO, 2001). En la serie de pacientes con cáncer gástrico aquí estudiada, la expresión de HIF-1a se asoció con una mayor supervivencia con Δ RMST 26,7 (11,07, 42,27) ($p < 0,001$), pero esta protección fue significativa en pacientes tratados en la región montañosa con Δ RMST de 33,6 (14,28, 52,96) ($p < 0,001$). La expresión de HIF-1a en el pronóstico puede estar relacionada con sus efectos proapoptóticos y antiproliferativos (GRIFFITS *et al.*, 2007).

Algunos estudios sugieren la posible justificación de que la **hipoxia** es dependiente o independiente en la activación de HIF-1 α y este, es el principal regulador que acelera los comportamientos malignos en el cáncer gástrico. El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), un heterodímero que comprende la subunidad regulada por oxígeno, HIF-1, y HIF-1 α , media la transcripción del gen para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La sobreexpresión de HIF-1 está asociado con la angiogénesis tumoral, proliferación e invasión de la célula tumoral. Vale entonces explorar la inhibición de la actividad de HIF-1 y cómo se altera el crecimiento tumoral, angiogénesis y maduración de los vasos (STOELTZING *et al.*, 2004).

Existe una correlación de la sobreexpresión de HIF-1a con algunas variables clínicas de AG en pacientes asiáticos, como baja diferenciación histológica, profundidad de invasión, presencia de metástasis en ganglios linfáticos, invasión vascular y metástasis a distancia. Los pacientes con TNM estadio III y IV tienen mayor expresión de HIF-1a en comparación con los estadios I y II, pero el sexo y la edad no influyen (CHEN *et al.*, 2014).

HIF-1 α puede conferir resistencia a fármacos inducida por hipoxia al inhibir la apoptosis inducida por fármacos y disminuir su acumulación intracelular (LIU *et al.*,

2008). Además, la expresión de HIF-1a se ha identificado como un factor de riesgo independiente de recaída en pacientes con AG sometidos a cirugía curativa seguida de quimioterapia adyuvante con 5-FU. Por lo tanto, en pacientes que expresan HIF-1a, se deben considerar otros tipos de quimioterapia o tratamientos adicionales, como los inhibidores de HIF-1a (NAKAMURA *et al.*, 2010).

La sobreexpresión de HIF-1 α se correlaciona con una baja supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico en pacientes asiáticos y puede ser un predictor de mal pronóstico (ZHU *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2018), lo que difiere de los casos en estudio actual. Sin embargo, dado que existe la posibilidad de que, en el futuro, se puedan diseñar algunas terapias farmacológicas dirigidas al propio HIF-1 α o cascadas mediadas por HIF-1 α , como el metabolismo de la glucosa, la carcinogénesis, la angiogénesis, la invasión, la metástasis, la apoptosis y la quimiorresistencia, mejorando así los resultados desfavorables en pacientes con cáncer gástrico (KITAJIMA; MIYAZAKI, 2013a), lo que justifica más estudios para aclarar el papel de HIF-1 α en la carcinogénesis y su pronóstico.

El estudio de otros factores como la temperatura ambiental, la dieta, la poliglobulia, los niveles de eritropoyetina y hierro, la genética, *Helicobacter pylori*, el alcohol, el tabaco y la obesidad, que además de la hipoxia están implicados en la expresión de los HIF y sus genes alvo, permitirá la organización de un modelo de estrés múltiple para estudiar poblaciones de alta y baja altitud.

Los últimos 50 años de trabajo de campo y descubrimientos sobre poblaciones de gran altitud han transformado el conocimiento sobre la variación biológica humana, los mecanismos biológicos y los procesos evolutivos involucrados. No existen datos concluyentes sobre el factor de riesgo y pronóstico en la expresión de HIF-1, ni sobre la relación entre estas dos variables y la talla geográfica, pero su expresión en mucosa gástrica normal e inflamada y la asociación con mayor supervivencia anima al diseño de un estudio prospectivo con mejor control de las características de la muestra y de los tratamientos utilizados.

7. CONCLUSIÓN

7. CONCLUSIÓN

En las limitadas circunstancias en las que se realizó el presente estudio, se concluye que:

- HIF-1 tiene un patrón de expresión diferencial en muestras gástricas según características geográficas, siendo altamente expresado en células no cancerosas (mucosa gástrica normal e inflamada) de individuos que viven en regiones de gran altitud, lo que puede ser una adaptación a estas condiciones.

- Los pacientes con AG de la región de la costa y que expresan HIF 1 tienen mejor pronóstico, pero este factor se asocia a una mejor supervivencia sólo en la región montañosa. Así, estudios prospectivos con un mejor control de las poblaciones evaluadas podrán identificar con mayor precisión los factores ambientales, sociales y moleculares asociados a la mayor incidencia y peor pronóstico de la AG en regiones de altura.

- La evaluación de la expresión de HIF-1 debe considerar la altitud como un factor de confusión para comprender el papel de HIF-1 en la patogenia y el pronóstico de la AG.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abrahão-Machado, L. F. *et al.* (2013) 'HER2 in gastric cancer: Comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays', *World Journal of Gastroenterology*, pp. 6438–6446. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6438.

Ajani, J. A. *et al.* (2006) 'Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response', *Journal of Clinical Oncology*, 24(24), pp. 3953–3958. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4840.

Allgayer, B. H. *et al.* (2022) 'c-erbB-2 Is of Independent Prognostic Relevance in Tumor-Associated Protease Systems', *Journal of Clinical Oncology*, 18(11), pp. 2201–2209.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta, G. A. C. S. 2022. (2022) *Stomach Cancer Survival*. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/survival>.

Bacchi, C. E. and Sociedade Brasileira de Patologia (1999) *Manual de padronização de laudos histopatológicos*. Reichmann & Affonso.

Bancewicz, J. *et al.* (2003) 'Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial', *The Lancet*, pp. 995–999. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90144-0.

Bang, Y.-J. *et al.* (2010) 'Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial', *The Lancet*, 376(9742), pp. 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

Beall, C. M. (2013a) 'Human adaptability studies at high altitude: Research designs and major concepts during fifty years of discovery', *American Journal of Human Biology*, pp. 141–147. doi: 10.1002/ajhb.22355.

Beall, C. M. (2013b) 'Human adaptability studies at high altitude: Research designs and major concepts during fifty years of discovery', *American Journal of Human Biology*, 25(2), pp. 141–147. doi: 10.1002/ajhb.22355.

Bigham, A. W. and Lee, F. S. (2014) 'Human high-altitude adaptation: Forward genetics meets the HIF pathway', *Genes and Development*, 28(20), pp. 2189–2204. doi: 10.1101/gad.250167.114.

Biswas, K. *et al.* (2020) 'Aurora B Kinase Promotes CHIP-Dependent Degradation of HIF1 α in Prostate Cancer Cells', *Molecular cancer therapeutics*, pp. 1008–1017. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0777.

Boku, N. (2014) 'HER2-positive gastric cancer', *Gastric Cancer*, 17(1), pp. 1–12. doi: 10.1007/s10120-013-0252-z.

Bonenkamp, J. (1995) '86 Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients - ScienceDirect', *The Lancet*, 345(8952), pp. 745–748.

- Bonequi, P. *et al.* (2013) 'Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis', *Cancer Causes & Control*, 24(2), pp. 217–231. doi: 10.1007/s10552-012-0110-z.
- BOSMAN, F. T.; CARNEIRO, F.; HRUBAN, R. H.; THEISE, N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System In: BOSMAN FT, C. F., HRUBAN RH, THEISE ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System Lyon: IARC Press, 2010.
- Bozzetti, F. *et al.* (1999) 'Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial', *Annals of Surgery*, 230(2), pp. 170–178. doi: 10.1097/0000658-199908000-00006.
- Brenan, M. (1996) '85 Surgery for gastric cancer_ the American view', *Seminars in Oncology*, 23 (3), pp. 352–359.
- Burtscher, M. (2014) 'Effects of Living at Higher Altitudes on Mortality: A Narrative Review', *Aging and Disease*, (August). doi: 10.14336/ad.2014.0500274.
- Catherine de Martel, David Forman, Martyn Plummer. Gastric Cancer Epidemiology and Risk Factors *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013) 219–240 <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.003>
- Cevallos Edwin-Efren, E. C. (2006) *FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA*. 2006th edn. Edited by E. C. CEVALLOS Barrera. Quito: Imprenta Mena.
- Cevallos Edwin-Efren. (2006) *FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA*. 2006th edn. Edited by E. C. CEVALLOS Barrera. Quito: Imprenta Mena.
- Chang, V. Y. *et al.* (2013) 'Whole exome sequencing of pediatric gastric adenocarcinoma reveals an atypical presentation of Li-Fraumeni syndrome', *Pediatric Blood & Cancer*, 60(4), pp. 570–574. doi: 10.1002/pbc.24316.
- Chaves, F. N. (2013) Análise da marcação imunohistoquímica do fator induzido por hipóxia-1 α em carcinoma epidermóide oral e em lesões potencialmente malignas., *Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2013.*, pp. 1–79.
- Chen, J. *et al.* (2014) 'Clinical and prognostic significance of HIF-1 α , PTEN, CD44v6, and survival for gastric cancer: A meta-analysis', *PLoS ONE*, 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091842.
- Chen, L. *et al.* (2014a) 'HIF-1 alpha overexpression correlates with poor overall survival and disease-free survival in gastric cancer patients post-gastrectomy', *PLoS ONE*, 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0090678.
- Chen, L. *et al.* (2014b) 'HIF-1 alpha overexpression correlates with poor overall survival and disease-free survival in gastric cancer patients post-gastrectomy', *PLoS ONE*, 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0090678.
- Choi, A. H., Kim, J. and Chao, J. (2015) 'Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond', *World Journal of Gastroenterology*, 21(24), pp. 7343–7348. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7343.
- Comis, R. L. and Carter, S. K. (1974) 'Integration of chemotherapy into combined modality therapy of solid tumors. IV. Malignant melanoma.', *Cancer treatment reviews*, 1(4), pp. 285–304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4619579>

(Accessed: 4 April 2019).

Cueva P, Y. J. R. N. de T. (2022) *Boletín Epidemiológico 2022 Vol. 1, Boletín Epidemiológico 2022 Vol. 1*.

Cueva, P. *et al.* (2016) 'Etiology of stomach cancer (C16) in Central and South America', *International Agency for Research on Cancer*, pp. 1–11.

Cueva, P., Yépez, J. and Tarupi, W. (2016) *Epidemiología del cáncer en Quito 2011-2015 = Cancer epidemiology in Quito*.

Cullinan, S. A. *et al.* (1985) 'A Comparison of Three Chemotherapeutic Regimens in the Treatment of Advanced Pancreatic and Gastric Carcinoma: Fluorouracil vs Fluorouracil and Doxorubicin vs Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 253(14), pp. 2061–2067. doi: 10.1001/jama.1985.03350380077025.

Cunningham, D. *et al.* (2006) 'Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer', *New England Journal of Medicine*, 355(1), pp. 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.

Cunningham, D. *et al.* (2008) 'Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer', *New England Journal of Medicine*, 358(1), pp. 36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149.

Cunningham, D. *et al.* (2017) 'Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial', *The Lancet Oncology*, 18(3), pp. 357–370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.

Dai, L.-P. *et al.* (2013) 'A Population-based Case-control Study on Risk Factors for Gastric Cardia Cancer in Rural Areas of Linzhou', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Linzohou, pp. 2897–2901. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.5.2897.

Dawsey, S. M. *et al.* (2015) 'Risk of Gastric Cancer by Water Source: Evidence from the Golestan Case-Control Study', *Plos One*, 10(5), p. e0128491. doi: 10.1371/journal.pone.0128491.

De Carli, D. M. *et al.* (2015) 'Immunohistochemical Expression of Her2 in Adenocarcinoma of the Stomach', *Arquivos de Gastroenterologia*, 52(2), pp. 152–155. doi: 10.1590/s0004-28032015000200015.

Denova-Gutierrez (2014) '05 Dietary patterns and gastric cancer risk', *Nutr Cancer*, 66(3)(10.1080/01635581), pp. 369–376.

Ding, X. *et al.* (2020) 'CTHRC1 promotes gastric cancer metastasis via HIF-1 α /CXCR4 signaling pathway', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 123(November 2019), p. 109742. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109742.

Dodd, K. M. and Tee, A. R. (2015) 'STAT3 and mTOR: co-operating to drive HIF and angiogenesis', *Oncoscience*, p. 913. doi: 10.18632/oncoscience.272.

Ell, C. *et al.* (1994) 'Coated and uncoated self-expanding metal stents for malignant stenosis in the upper GI tract: preliminary clinical experiences with Wallstents.', *The American journal of gastroenterology*, 89(9), pp. 1496–500. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521573> (Accessed: 4 April 2019).

Erbey, E. and Maldonado, C. (2012) 'Expresión de Her-2/neu en adenocarcinoma gástrico. Experiencia de 10 años (2001-2011) en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Centro Médico Nacional Noreste', *Patología Revista Latinoamericana*, 50(2), pp. 80–86.

F., Z. *et al.* (2014) 'Malignant familial adenomatous polyposis treated by laparoscopic colectomy and ileal pouch anal anastomosis: A case report', *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4), pp. 445–448. Available at: <http://www.jgld.ro/2014/4/19.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014953432>.

Fan Zhou, P. (2016) 'Gastric Carcinomas in Young (Younger than 40 Years) Chinese Patients', 95(9), pp. 1–11. doi: 10.1097/MD.0000000000002873.

Ferlay, J. *et al.* (2010) 'Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008', *International Journal of Cancer*, 127(12), pp. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.

Forouzanfar, M. H. *et al.* (2015) 'Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013', *The Lancet*, 386(10010), pp. 2287–2323. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2.

Franchini, M., Liunbruno, G. M. and Lippi, G. (2016) 'The prognostic value of ABO blood group in cancer patients', *Blood Transfusion*, 14(5), pp. 434–440. doi: 10.2450/2015.0164-15.

Fuchs, C. S. (no date) '106 Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer'.

Fuchs, C. S. *et al.* (2017) 'Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: Results from CALGB 80101 (Alliance)', *Journal of Clinical Oncology*, 35(32), pp. 3671–3677. doi: 10.1200/JCO.2017.74.2130.

Garrido, D. I. and Garrido, S. M. (2018a) 'Cancer risk associated with living at high altitude in the ecuadorian population from 2005 to 2014', *Clujul Medical*, 91(2), pp. 188–196. doi: 10.15386/cjmed-932.

Garrido, D. I. and Garrido, S. M. (2018b) 'Cancer risk associated with living at high altitude in Ecuadorian population from 2005 to 2014', *Medicine and Pharmacy Reports*, 91(2), pp. 188–196. doi: 10.15386/cjmed-932.

Gomceli, I., Demiriz, B. and Tez, M. (2012) 'Gastric carcinogenesis', *World Journal of Gastroenterology*, 18(37), pp. 5164–5170. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5164.

Gong, J. *et al.* (2016) 'Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial', *BMC Cancer*, 16(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12885-016-2092-9.

- Gravalos, C. and Jimeno, A. (2008) 'HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target.', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19(9), pp. 1523–9. doi: 10.1093/annonc/mdn169.
- Greijer, A. E. and Van Der Wall, E. (2004) 'The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis', *Journal of Clinical Pathology*, 57(10), pp. 1009–1014. doi: 10.1136/jcp.2003.015032.
- Griffiths, E. A. et al. (2007) 'Hypoxia-inducible factor-1 α expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas', *British Journal of Cancer*, 96(1), pp. 95–103. doi: 10.1038/sj.bjc.6603524.
- Guimarães, R. M. and Muzi, C. D. (2012) 'Trend of mortality rates for gastric cancer in Brazil and regions in the period of 30 years (1980-2009)', *Arquivos de Gastroenterologia*, pp. 184–188. doi: 10.1590/s0004-28032012000300003.
- Hashimoto, T. and Shibasaki, F. (2015) 'Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch', *Frontiers in Pediatrics*, 3(April), pp. 1–15. doi: 10.3389/fped.2015.00033.
- Hernández, R., López, L. (2014) 'Dieta y cáncer gástrico en México', *Salud Pública de México*, 56(10), pp. 555–560. Available at: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v56n5/v56n5a23.pdf>.
- Hierro González, A. et al. (2016) 'Comportamiento clínico, epidemiológico, endoscópico e histológico del cáncer gástrico de tipo epitelial Clinical, epidemiological, endoscopic and histological behavior of epithelial gastric cancer', *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 35(1), pp. 48–64. Available at: <http://scielo.sld.cu48http://scielo.sld.cu49> (Accessed: 21 May 2022).
- <https://publications.iarc.fr/597> (2018) *Cáncer Datos y estadísticas del cáncer USA*. Available at: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/index.htm#:~:text=En los Estados Unidos en,hay datos de incidencia disponibles>.
- Huang, Y.-K. et al. (2016) 'Body mass index, serum total cholesterol, and risk of gastric high-grade dysplasia', *Medicine*, 95(35), p. e4730. doi: 10.1097/MD.00000000000004730.
- Hudis, C. A. (2007) 'Trastuzumab - Mechanism of action and use in clinical practice', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, pp. 39–51. doi: 10.1056/NEJMra043186.
- Ieni, A. et al. (2013) 'HER2 status in advanced gastric carcinoma: A retrospective multicentric analysis from Sicily', *Oncology Letters*, 6(6), pp. 1591–1594. doi: 10.3892/ol.2013.1611.
- INEC (Ecuador), I. N. de E. y C. (2009) 'Porcentaje de Sobrevida neta a 5 años 2005-2009. Ecuador 92%', p. 2009.
- Inoue, M. and Tsugane, S. (2005) 'Epidemiology of gastric cancer in Japan', *Postgraduate Medical Journal*, 81(957), pp. 419–424. doi: 10.1136/pgmj.2004.029330.
- Jiang, X. et al. (2014) 'Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case – control study', *BMC*

Cancer, 14(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-2407-14-60.

Jiang, X. *et al.* (2019) 'The correlation between NEDD4L and HIF-1 α levels as a gastric cancer prognostic marker', *International Journal of Medical Sciences*, 16(11), pp. 1517–1524. doi: 10.7150/ijms.34646.

Jing, L., Su, L. and Ring, B. Z. (2014) 'Ethnic background and genetic variation in the evaluation of cancer risk: A systematic review', *PLoS ONE*, 9(6). doi: 10.1371/journal.pone.0097522.

Jorgensen, J. T. and Hersom, M. (2012) 'HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - A systematic analysis of data from the literature', *Journal of Cancer*, 3(1), pp. 137–144. doi: 10.7150/jca.4090.

Kafshdooz, L. *et al.* (2014) 'The polymorphism of hypoxia-inducible factor-1a gene in endometrial cancer', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(23), pp. 10393–10396. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10393.

Kamangar, F., Dores, G. M. and Anderson, W. F. (2006) 'Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world', *Journal of Clinical Oncology*, 24(14), pp. 2137–2150. doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308.

Kang, J. H. *et al.* (2012) 'Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone', *Journal of Clinical Oncology*, 30(13), pp. 1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.

Kang, Y. (2022) 'Exploration of predictors of benefit from nivolumab monotherapy for patients with pretreated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: post hoc subanalysis from the ATT RAC TION-2 study', *Gastric Cancer*, 25, pp. 207–217. Available at: [mbcgpelmjnpfbdnkbbedlfjmeckpnhha](https://doi.org/10.1007/s00528-022-06888-8).

Kitajima, Y. and Miyazaki, K. (2013a) 'The critical impact of HIF-1 α on gastric cancer biology', *Cancers*, 5(1), pp. 15–26. doi: 10.3390/cancers5010015.

Kitajima, Y. and Miyazaki, K. (2013b) 'The critical impact of HIF-1 α on gastric cancer biology', *Cancers*, 5(1), pp. 15–26. doi: 10.3390/cancers5010015.

Lahner, E. and Annibale, B. (2009) 'Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view', *World Journal of Gastroenterology*, pp. 5121–5128. doi: 10.3748/wjg.15.5121.

Lauren, P. (1965) 'The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification.', *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 64, pp. 31–49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.

Lee, H.-J., Yang, H.-K. and Ahn, Y.-O. (2002) *Gastric cancer in Korea*, *Gastric Cancer*.

Li, W. *et al.* (2015) 'Expression and significance of FOXP1, HIF-1 α and VEGF in renal clear cell carcinoma', *Journal of B.U.ON.*, 20(1), pp. 188–195.

Liu, H. *et al.* (2013) 'Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, p. 205. doi: 10.4103/0973-1482.113351.

- Liu, K. S. H., Wong, I. O. L. and Leung, W. K. (2016) 'Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance', *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), pp. 1311–1320. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1311.
- Liu, L. *et al.* (2008) 'Hypoxia-inducible factor-1 α contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer', *Cancer Science*, 99(1), pp. 121–128. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00643.x.
- Lopes Campelo Jefferson Clerke 1, C. L. L. (2012) 'Campelo JCL, Chavez LC', *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(1): 15-20, 58(1), pp. 15–20.
- López-Cortés, A. *et al.* (2017) 'Genotyping the High Altitude Mestizo Ecuadorian Population Affected with Prostate Cancer', *BioMed Research International*, 2017, pp. 1–10. doi: 10.1155/2017/3507671.
- Macdonald, J. S. *et al.* (2001) 'Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction', *New England Journal of Medicine*, 345(10), pp. 725–730. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
- Majeed, W. *et al.* (2016) 'Gastric carcinoma: Recent trends in diagnostic biomarkers and molecular targeted therapies', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(7), pp. 3053–3060.
- Malkov, M. I., Lee, C. T. and Taylor, C. T. (2021) 'Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines', *Cells*, 10(9). doi: 10.3390/CELLS10092340.
- Mandala, M. *et al.* (2018) 'KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer.', *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), pp. 4003–4003. doi: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.4003.
- Meulendijks, D. *et al.* (2016) 'Trastuzumab and bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine as first-line treatment of advanced HER2-positive gastric cancer: a multicenter phase II study', *Investigational New Drugs*, 34(1), pp. 119–128. doi: 10.1007/s10637-015-0309-4.
- Mu, G. *et al.* (2021) 'Calmodulin 2 Facilitates Angiogenesis and Metastasis of Gastric Cancer via STAT3/HIF-1A/VEGF-A Mediated Macrophage Polarization', *Frontiers in Oncology*, 11. doi: 10.3389/fonc.2021.727306.
- Muz, B. *et al.* (2015) 'The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy', *Hypoxia*, p. 83. doi: 10.2147/hp.s93413.
- Nagini, S. (2012) 'Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention', *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 4(7), p. 156. doi: 10.4251/wjgo.v4.i7.156.
- Nakajima, T. *et al.* (2007) 'Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine', *New England Journal of Medicine*, 357(18), pp. 1810–1820. doi: 10.1056/nejmoa072252.
- Nakamura, J. *et al.* (2010a) 'HIF-1 α is an unfavorable determinant of relapse in gastric cancer patients who underwent curative surgery followed by adjuvant 5-FU chemotherapy', *International Journal of Cancer*, 127, pp. 1158–1171. doi:

10.1002/ijc.25129.

Nakamura, J. *et al.* (2010b) 'HIF-1 α is an unfavorable determinant of relapse in gastric cancer patients who underwent curative surgery followed by adjuvant 5-FU chemotherapy', *International Journal of Cancer*, 127(5), pp. 1158–1171. doi: 10.1002/ijc.25129.

Nakamura, J. *et al.* (2010c) 'HIF-1 α is an unfavorable determinant of relapse in gastric cancer patients who underwent curative surgery followed by adjuvant 5-FU chemotherapy', *International Journal of Cancer*, 127(5), pp. 1158–1171. doi: 10.1002/ijc.25129.

Nam, S. Y. *et al.* (2011) 'A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-B promotes gastric tumour growth and angiogenesis', *British Journal of Cancer*, 104(1), pp. 166–174. doi: 10.1038/sj.bjc.6606020.

Nardone, G. *et al.* (2007) 'Is screening for and surveillance of atrophic gastritis advisable?', *Digestive Diseases*, pp. 214–217. doi: 10.1159/000103887.

Nogueira, M. C. *et al.* (2018) 'Disparidade racial na sobrevivência em 10 anos para o câncer de mama: uma análise de mediação usando abordagem de respostas potenciais', *Cadernos de Saúde Pública*, 34(9). doi: 10.1590/0102-311X00211717.

Oh, M. G., *et al.* (2014) 'Family History and Survival of Patients with Gastric Cancer_ A Meta-Analysis _ Request', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol 15 pp. 3465–70., 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.8.3465>

Ohar Jill, *et al.* (2017) 'Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer', 76(2), pp. 206–215. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0295.Germline.

Ohtsu, A. *et al.* (2003) 'Randomized Phase III Trial of Fluorouracil Alone Versus Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Uracil and Tegafur Plus Mitomycin in Patients With Unresectable, Advanced Gastric Cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205)', *Journal of Clinical Oncology*, 21(1), pp. 54–59. doi: 10.1200/JCO.2003.04.130.

Oliveira, C. *et al.* (2015) 'Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management', *The Lancet Oncology*, 16(2), pp. e60–e70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.

OMS (2004) *Prevención del cancer*, 11 de Enero. doi: <http://www.who.int/cancer/prevention/es/>.

Oommen, D. and Prise, K. M. (2012) 'KNK437, abrogates hypoxia-induced radioresistance by dual targeting of the AKT and HIF-1 α survival pathways', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 421(3), pp. 538–543. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.040.

Othman S, nadia H. (2018) *Caracterización de los pacientes con cáncer gástrico atendidos en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) en el periodo enero - diciembre 2018.*

Park, D. Y., Han, H. S. and Lauwers, G. (2016) 'Gastric Carcinoma: Classifications and Morphologic Variants | Oncohematoma Key', *Oncohematoma Key*, pp. 1–4.

- Park, J. H. *et al.* (2003) 'Gastric Epithelial Reactive Oxygen Species Prevent Normoxic Degradation of Hypoxia-inducible Factor-1 α in Gastric Cancer Cells', *Clinical Cancer Research*, 9(1), pp. 433–440.
- Paz-y-Miño, C., Guillen Sacoto, M. J. and Leone, P. E. (2015) 'Genetics and genomic medicine in Ecuador', *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 4(1), pp. 9–17. doi: 10.1002/mgg3.192.
- Pereira, L. *et al.* (2012) 'Socioeconomic and nutritional factors account for the association of gastric cancer with amerindian ancestry in a latin american admixed population', *PLoS ONE*, 7(8). doi: 10.1371/journal.pone.0041200.
- Perez, J (2006) '69 Gastrointestinal cancer in four medical centers in Mexico City', *Rev Gastroenterol Mex*, 71(4), pp. 460–72.
- Perez, J. de J. V. *et al.* (2014) 'Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico', *Gaceta Medica de Mexico*, 150(1), pp. 49–57.
- Peter, G. (1988) '83 Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer_ Experience in a United States medical center - ScienceDirect', *The American Journal of Medicine*, pp. 658–661.
- PISTERS, P. W. T.; KELSEN, D. P.; TEPPER, J. E. Cancer of the Stomach. In: DE VITA VT, L. T., ROSENBERG SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 1043
- Prashanth, R. and Adam, B. (2019) 'Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention', *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), pp. 26–38.
- Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. In *Przegląd Gastroenterologiczny* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.51>, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), pp. 26–38.
- Rahman, R., Asombang, A. W. and Ibdah, J. A. (2014) 'Characteristics of gastric cancer in Asia', *World Journal of Gastroenterology*, 20(16), pp. 4483–4490. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4483.
- Reedy, J. *et al.* (2014) 'Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults.', *The Journal of nutrition*, 144(6), pp. 881–9. doi: 10.3945/jn.113.189407.
- Registro Nacional de Tumores, S. de L. contra el C. (2014) *Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010*. Edited by P. Cueva and J. Yépez. Quito.
- Renuka, V (2016) 'Lynch Syndrome-a Case Report with Review of Literature CASE REPORT', *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3(3), pp. 804–806.
- Roa, I. *et al.* (2013a) 'Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado', *Revista Médica de Chile*, 141(11), pp. 1411–1419. doi: 10.4067/S0034-98872013001100007.
- Roa, I. *et al.* (2013b) 'Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado HER2 gene amplification and overexpression in advanced gastric cancer', *artículos de investigación rev Med chile*, 141, pp. 1411–1419. Available at: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v141n11/art07.pdf>.

- Rohwer, N. *et al.* (2009) 'HIF-1 α determines the metastatic potential of gastric cancer cells', *British Journal of Cancer*, 100(5), pp. 772–781. doi: 10.1038/sj.bjc.6604919.
- Ross, P. *et al.* (2002) 'Prospective Randomized Trial Comparing Mitomycin, Cisplatin, and Protracted Venous-Infusion Fluorouracil (PVI 5-FU) With Epirubicin, Cisplatin, and PVI 5-FU in Advanced Esophagogastric Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), pp. 1996–2004. doi: 10.1200/JCO.2002.08.105.
- Rüschoff, J. *et al.* (2012) 'HER2 testing in gastric cancer: A practical approach', *Modern Pathology*, 25(5), pp. 637–650. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.
- Salvador, I. *et al.* (2015) 'Factores de riesgo y protección para metaplasia y cáncer gástrico: Estudio de casos y controles hospitalarios en Quito-Ecuador', *Nutrición Hospitalaria*, 32(3), pp. 1193–1199. doi: 10.3305/nh.2015.32.3.9257.
- Salzberg, M. *et al.* (2018) 'What Will We Expect From Novel Therapies to Esophageal and Gastric Malignancies?', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (38), pp. 249–261. doi: 10.1200/edbk_198805.
- Seeber, L. M. S. *et al.* (2011) 'The role of hypoxia inducible factor-1 α in gynecological cancer', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, pp. 173–184. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.003.
- Semenza, G. L. (2003) 'Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy', 33(4), pp. 207–214. doi: 10.1016/j.tips.2012.01.005.Hypoxia-inducible.
- Semenza, G. L. (2012) 'Hypoxia-inducible factors: Mediators of cancer progression and targets for cancer therapy', *Trends in Pharmacological Sciences*, pp. 207–214. doi: 10.1016/j.tips.2012.01.005.
- Shao, J. B. *et al.* (2019) 'Hypoxia-inducible factor 1 α in combination with vascular endothelial growth factor could predict the prognosis of postoperative patients with oesophageal squamous cell cancer', *Polish Journal of Pathology*, 70(2), pp. 84–90. doi: 10.5114/pjp.2019.87100.
- Shin, A., Kim, J. and Park, S. (2011) 'Gastric cancer epidemiology in Korea', *Journal of Gastric Cancer*, 11(3), pp. 135–140. doi: 10.5230/jgc.2011.11.3.135.
- Shokal Upasan (2012) '76 Implication of microsatellite instability in human gastric cancers', *IJMR Indian Journal of Medical Research*, 135(5), pp. 599–613.
- Sitarz, R. *et al.* (2018) 'Gastric cancer : epidemiology , prevention , classification , and treatment', *Cancer Management and Research*, 10, pp. 239–248.
- Sokic-Milutinovic, A., Alempijevic, T. and Milosavljevic, T. (2015) 'Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions', *World Journal of Gastroenterology*, 21(41), pp. 11654–11672. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11654.
- Soni, S. and Padwad, Y. S. (2017) 'HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor', *Acta Oncologica*. Taylor and Francis Ltd, pp. 503–515. doi: 10.1080/0284186X.2017.1301680.
- Stoeltzing, O. *et al.* (2004) 'Role of hypoxia-inducible factor 1 α in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation', *Journal of the National Cancer Institute*,

96(12), pp. 946–956. doi: 10.1093/jnci/djh168.

Sun, W. *et al.* (2015) 'ABO blood types and cancer risk—A cohort study of 339,432 subjects in Taiwan', *Cancer Epidemiology*, 39(2), pp. 150–156. doi: 10.1016/j.canep.2014.12.006.

Sung, W. W. *et al.* (2016) 'Positive regulation of HIF-1A expression by EBV oncoprotein LMP1 in nasopharyngeal carcinoma cells', *Cancer Letters*, pp. 21–31. doi: 10.1016/j.canlet.2016.08.021.

Suzuki H, Tomida A, Tsuruo T (2001) Dephosphorylated hypoxia-inducible factor 1alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia. *Oncogene* 20: 5779–5788

Tanca, J. *et al.* (2019) 'Cáncer en Guayaquil Año 2015', in *Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador*, p. 13.

Tanca-Camposano, Jhony Real Cotto Ing Leyda Jaramillo Feijoo Dra Rina Quinto Briones, J. (2015) *Cáncer en Guayaquil REGISTRO DE TUMORES SOLCA-GUAYAQUIL SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR-SOLCA Instituto Oncológico Nacional 'Dr. Juan Tanca Marengo'*.

Tang, J.-N. *et al.* (2015) '5-Fluorouracil Chemotherapy of Gastric Cancer Generates Residual Cells with Properties of Cancer Stem Cells', *International Journal of Biological Sciences*, 11(3), pp. 284–294. doi: 10.7150/ijbs.10248.

Tian, L., Zhao, L. and Wei, L. J. (2014) 'Predicting the restricted mean event time with the subject's baseline covariates in survival analysis', *Biostatistics*, 15(2), pp. 222–233. doi: 10.1093/biostatistics/kxt050.

Tirino, G. *et al.* (2018) 'What's new in gastric cancer: The therapeutic implications of molecular classifications and future perspectives', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). doi: 10.3390/ijms19092659.

Torres, J. *et al.* (2013) 'Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America', *Cancer Causes and Control*, 24(2), pp. 249–256. doi: 10.1007/s10552-012-0114-8.

Van Cutsem, E. (2015) 'HER2 screening data from ToGA: targetering HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer', *Gastric Cancer*, 18(10.1007/s10120-014-0402-y), pp. 476–488.

Van Cutsem, E. *et al.* (2014) 'HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer', *Gastric Cancer*, 18(3), pp. 476–484. doi: 10.1007/s10120-014-0402-y.

Vanhoefler, U. *et al.* (2000) 'Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the Europe', *Journal of Clinical Oncology*, 18(14), pp. 2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.

Venerito, M. and Malfertheiner, P. (2014) 'Preneoplastic conditions in the stomach: Always a point of no return?', *Digestive Diseases*, pp. 5–10. doi: 10.1159/000369185.

Viale, G. (2015) *HER2 EN EL CÁNCER GÁSTRICO ESMO, ESMO*.

- Wagner, A. D. *et al.* (2010) 'Chemotherapy for advanced gastric cancer', in Wagner, A. D. (ed.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
- Wan, J. and Wu, W. (2016) 'Hyperthermia induced HIF-1a expression of lung cancer through AKT and ERK signaling pathways', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 35(1). doi: 10.1186/s13046-016-0399-7.
- Wang, Ji *et al.* (2020) 'LncRNA NUTM2A-AS1 positively modulates TET1 and HIF-1A to enhance gastric cancer tumorigenesis and drug resistance by sponging miR-376a', *Cancer Medicine*, 9(24), pp. 9499–9510. doi: 10.1002/cam4.3544.
- Wang, Y. *et al.* (2010a) 'HIF-1 α and HIF-2 α correlate with migration and invasion in gastric cancer', *Cancer Biology and Therapy*, 10(4), pp. 376–382. doi: 10.4161/cbt.10.4.12441.
- Wang, Y. *et al.* (2010b) 'HIF-1 α and HIF-2 α correlate with migration and invasion in gastric cancer', *Cancer Biology and Therapy*, 10(4), pp. 376–382. doi: 10.4161/cbt.10.4.12441.
- Watari, J. *et al.* (2014) 'Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development', *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), pp. 5461–5473. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461.
- Waters, J. S. *et al.* (1999) 'Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial', *British Journal of Cancer*, 80(1–2), pp. 269–272. doi: 10.1038/sj.bjc.6690350.
- Webb, A. *et al.* (1997) 'Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer.', *Journal of Clinical Oncology*, 15(1), pp. 261–267. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.261.
- Wilke, H. *et al.* (2014) 'Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.', *The Lancet. Oncology*, 15(11), pp. 1224–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Wittekind, C. (2015) 'The development of the TNM classification of gastric cancer', *Pathology International*, 65(8), pp. 399–403. doi: 10.1111/pin.12306.
- Woś, J. *et al.* (2011) 'Analysis of HIF-1 α and COX-2 expression in tumor stroma and correlation with the degree of neoplasm invasiveness in laryngeal cancer - Preliminary study', *Otolaryngologia Polska*, pp. 102–108. doi: 10.1016/S0030-6657(11)70717-X.
- Yeo, E. J. *et al.* (2003) 'YC-1: A potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1', *Journal of the National Cancer Institute*, 95(7), pp. 516–525. doi: 10.1093/jnci/95.7.516.
- Yoon, H. and Kim, N. (2015) 'Diagnosis and management of a high risk group for gastric cancer.', *Gut and liver*, 9(1), pp. 5–17. doi: 10.5009/gnl14118.
- Yoon, K. A. *et al.* (1999) 'Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients', *Journal of Human Genetics*, 44(3), pp. 177–180. doi: 10.1007/s100380050137.

- Yoon-Koo Kang (2017) '107 Nivolumab (ONO-4538-12, ATTRACTION-2)', *THE LANCET*, 3390(10111), pp. 2461–2471.
- You, W. C. *et al.* (2006) 'Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions', *Journal of the National Cancer Institute*, 98(14), pp. 974–983. doi: 10.1093/jnci/djj264.
- Yu, J., Fu, B. and Zhao, Q. (2013) 'Family history of malignant neoplasm and its relation with clinicopathologic features of gastric cancer patients', pp. 8–12. doi: 10.1186/1477-7819-11-201.
- Yusefi, A. R. *et al.* (2018) 'Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review', *Asian Pac J Cancer Prev*, 19, pp. 591–603. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.591.
- Zaharie, F. *et al.* (2014) 'Malignant familial adenomatous polyposis treated by laparoscopic colectomy and ileal pouch anal anastomosis: A case report', *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4), pp. 445–448. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.mfa.
- Zhang, J. *et al.* (2018) 'Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha and prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide overexpression in gastric cancer', *World Journal of Gastroenterology*, 24(22), pp. 2381–2391. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2381.
- Zhao, J. *et al.* (2020) 'The HIF-1A/miR-17-5p/PDCD4 axis contributes to the tumor growth and metastasis of gastric cancer', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. doi: 10.1038/s41392-020-0132-z.
- Zhao, L. *et al.* (2016) 'On the restricted mean survival time curve in survival analysis', *Biometrics*, 72(1), pp. 215–221. doi: 10.1111/biom.12384.
- Zhong, H. *et al.* (1999) 'Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases', *Cancer Research*, 59(22), pp. 5830–5835.
- Zhu, C. L. *et al.* (2013) 'Prognostic value of HIF-1 α expression in patients with gastric cancer', *Molecular Biology Reports*, 40(11), pp. 6055–6062. doi: 10.1007/s11033-013-2715-z.
- Ziello, J. E., Jovin, I. S. and Huang, Y. (2007) 'Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia', *Yale Journal of Biology and Medicine*, 80(2), pp. 51–60.
- Zullo, A. (2010) 'Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: Helicobacter pylori and beyond', *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2(4), p. 181. doi: 10.4251/wjgo.v2.i4.181.

APÉNDICE

APÉNDICE A

Sobrevida por sexo, edad, expresion de HIF-1 y HER2, de los pacientes con adenocarcinoma da sierra (GAS) e costa (GAC) por RMST a 24, 60 y 120 meses

Variable		RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)	RMST (IC95%)
		24 meses	60 meses	120 meses	24 meses	60 meses	120 meses
					19.4 (17 , 21.8)		68.6 (52.2 , 85)
Sexo	Femenino	24.0 (23.9 , 24.0)	54.3 (49.7 , 58.9)	96.2 (81.7 , 110.7)		40.6 (33.1 , 48.2)	
	Masculino	22.1 (20.2 , 24.0)	53.1 (46.8 , 59.4)	101.7 (87.6 , 115.8)	17.4 (15.5 , 19.4)	30.6 (25.0 , 36.2)	47.7 (35.6 , 59.8)
	Δ RMST	1.9 (0, 3.8)	1.2 (-6.6, 9.0)	-5.5 (-25.7, 14.7)	2.0 (-1.1, 5.1)	10.0 (0.6, 19.4) #	20.9 (0.5 , 41.2) #
Edad	≤60 años	22.9 (21.8 , 24.1)	50.5 (44.6 , 56.5)	90.4 (75.2 , 105.6)	18.5 (16.4 , 20.7)	37.3 (30.8 , 43.9)	49.2 (35.3 , 63.1)
	>60 años	23.1 (21.4 , 24.8)	57.7 (53.3 , 62.1)	110.6 (99.9 , 121.2)	17.8 (15.6 , 20.0)	31.3 (24.9 , 37.7)	61.9 (47.9 , 76.0)
	Δ RMST	-0.2 (-2.3 , 1.9)	-7.2 (-14.5 , 0.2)	-20.2 (-38.7 , -1.6) #	0.7 (-2.3 , 3.8)	6.0 (-3.1 , 15.2)	12.8 (-7.0 , 32.5)
HIF-1	Negativo	22.8 (20.4 , 25.1)	56.9 (50.9 , 62.8)	106.8 (92.5 , 121.2)	16.8 (14.7 , 18.9)	28.5 (22.8 , 34.2)	41.5 (30.1 , 53.0)
	Positivo	23.1 (22.2 , 24.1)	52.2 (47.2 , 57.2)	95.6 (82.5 , 108.7)	20.0 (17.9 , 22.1)	42.5 (35.6 , 49.4)	75.1 (59.6 , 90.7)
	Δ RMST	-0.3 (-2.9 , 2.2)	4.7 (-3.1 , 12.5)	11.2 (-8.1 , 30.6)	-3.3 (-6.2 , -0.3) #	-14.0 (-22.9 , -5.0) #	-33.6 (-52.9 , -14.2) #
	Adj. Δ RMST (a)	-0.8 (-3.4 , 1.7)	3.5 (-4.5 , 11.6)	9.4 (-11.3 , 30.3)	-3.1 (-6.0 , -0.1) #	-12.7 (-21.6 , -3.9) #	-20.9 (-41.0 , -0.9) #
HER2	Negativo	22.9 (21.7 , 24.0)	53.6 (49.3 , 57.9)	99.6 (88.8 , 110.4)	18.0 (16.4 , 19.6)	33.9 (29.1 , 38.7)	(b)
	Positivo	24.0 (24.0 , 24.0)	55.5 (47.4 , 63.6)	99.1 (73.8 , 124.5)	20.4 (16.1 , 24.8)	41.1 (24.6 , 57.6)	(b)
	Δ RMST	-1.1 (-2.3 , 0)	-2.0 (-11.1 , 7.2)	0.5 (-27.1 , 28.0)	-2.4 (-7.1 , 2.2)	-7.2 (-24.3 , 10.0)	(b)
	Adj. Δ RMST (a)	(b)	-2.7 (-12.1 , 6.7)	-2.9 (-32.1 , 26.4)	-2.4 (-6.7 , 1.9)	-8.5 (-27.3 , 10.2)	(b)

p < 0.05

(a) Δ RMST adjusted by sex and age

(b) It was not possible to estimate

APÉNDICE B**Certification Autorizacion Investigation**

Ribeirão Preto, 23 de Junio de 2016.

CERTIFICADO

En atención al Convenio Académico Internacional celebrado entre la Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto y la Universidad Central del Ecuador, el 22 de Octubre de 2015; certifico que Edwin Efrén Cevallos Barrera fue admitido al programa de postgraduación de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del grado académico de Doctor en Ciencias.

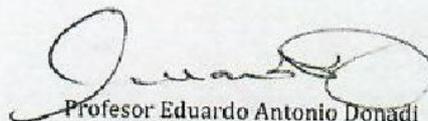
Al momento, ha cursado las siguientes asignaturas satisfactoriamente:

- De la Práctica Médica a la Academia.
- Principios metodológicos y desarrollo de protocolos en investigación.
- Metodología de Investigación Científica
- Fundamentos de Bioestadística

El proyecto "Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y moleculares en cáncer gástrico en Ecuador y Brasil" propuesto por el candidato a PhD ha sido aprobado satisfactoriamente y debe ser desarrollado a lo largo de todo el curso de Doctorado, debe combinarse con otras actividades académicas y científicas establecidas por su programa de postgraduación.

El mencionado estudiante, deberá completar todos los créditos de su programa, aprobar un examen de suficiencia en portugués, realizar el examen de habilitación para la defensa de su tesis y posterior defensa de su investigación hasta el año 2020.

Atentamente



Profesor Eduardo Antonio Donadi
Coordinador del Convenio
Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo-
Universidad Central del Ecuador

APROBACION CEISH UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
SUBCOMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

EL SUBCOMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
SEISH - UCE

CERTIFICA:

Que, una vez que se han incorporado las observaciones en el Protocolo de Investigación presentado por el Dr. Edwin Cevallos Barrera, docente de la Facultad de Ciencias Médicas, con el tema:

"Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y moleculares del cáncer gástrico en Ecuador (Hospital de Solca Tungurahua, Pichincha y Guayas) y Brasil (Hospital Das Clínicas UDP RP)."

Una vez analizadas los fundamentos metodológicos, bioéticos y jurídicos del mencionado estudio, el Subcomité certifica la **VIABILIDAD ÉTICA**.

Quito, 4 de abril del 2017,



Dr. Fernando Salazar Manosalvas
PRESIDENTE (E)



Dr. Patricio Pazán León
SECRETARIO (E)



Abg. Flavia Bolaños Zárate
ASESORA LEGAL



Dirección: Ciudadela Universitaria
 Junto a Consejo Universitario

 Teléfono: 2904-211 / 2902-192
 E-mail: comite.etica@uce.edu.ec

APROBACION CEISH SOLCA QUITO

**Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos
SOLCA – Núcleo de Quito**
Aprobación MSP, Oficio N° MSP-VGYS-2017-00006-O, Enero 5, 2017



Oficio N° 07-2017 CEISH

Quito, 11 de abril de 2017

Señor Doctor
Edwin Cevallos Barrera
MEDICO RADIONCOLOGO

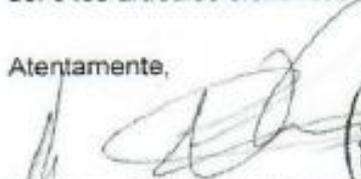
De mi consideración:

A través de la presente, el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos SOLCA – Núcleo de Quito le informa que su estudio **"Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos, y moleculares del cáncer gástrico en Ecuador (Hospital de SOLCA Tungurahua, Pichincha y Guayas) y Brasil (Hospital Das Clínicas UDP RP)"**, ha sido aprobado el 6 de abril de 2017 en reunión ordinaria del comité.

La presente certificación tiene una duración de cinco años transcurrido el cual se deberá solicitar una extensión conforme lo estipula el Reglamento del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) SOLCA – Quito vigente. En toda correspondencia con el CEISH favor referirse al siguiente código de aprobación: CEISHSOLCAQ.OBS.17.001.

El investigador es responsable de la veracidad y autoría del estudio, además de emitir reportes de avance del mismo y al final una copia de la publicación del o los artículos científicos derivados de esta investigación.

Atentamente,


Dr. Henry Caballero Narváez
Presidente del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos
SOLCA – Núcleo de Quito



APROBACION CISOL SOLCA TUNGURAHUA

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER



**UNIDAD ONCOLÓGICA
SOLCA TUNGURAHUA**

Inmiba Alfredo Coloma S/N y Enrique Sánchez
Teléfonos: 032498410 - 032498420 - 032498228 - 032498265
AMBATO - ECUADOR

Of. No. 179-17 – DMST

Ambato, 01 de septiembre de 2017

Señor Dr.
Ramiro Hidalgo
DIRECTOR MÉDICO
SOLCA NÚCLEO DE QUITO
Distrito Metropolitano de Quito.-

De mi consideración:

En respuesta al Oficio CIRC. 164 17 DM con fecha 04 de julio del año en curso, me permito indicar a usted señor Director, que una vez revisado el proyecto de investigación internacional y multicéntrico, PRESENTADO POR EL Dr. Edwin Cevallos con el tema: "FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, Y MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO EN ECUADOR (TUNGURAHUA, PICHINCHA, GUAYAS) Y BRASIL (SAO PAULO RP)", ésta Dirección autoriza a dicho profesional para la realización del proyecto descrito.

Por la atención que se sirva dar a la presente, anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,


Dra. Aida Aguilar
Directora Médica
U.O.S.T.



Cc: Dr. Edwin Cevallos – Radiólogo de Solca Núcleo de Quito.

APROBACION CISOL SOLCA GUAYAQUIL



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER EN EL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL

Oficio No. 2019-048-CISOL
Guayaquil, 24 de julio del 2019

Dr. Edwin Cevallos
Radio Oncólogo
Hospital Militar de Quito
Presente

Hago de su conocimiento que en la reunión del Comité de Investigación de SOLCA (CISOL) del día de ayer 23 de julio del año en curso, luego del análisis al interno del CISOL en base a su presentación del anteproyecto del protocolo titulado "Factores de Riesgo Epidemiológicos, Clínicos y Moleculares del Cáncer Gástrico en Ecuador y Brasil" bajo consenso de los 10 miembros CISOL reunidos, se aprobó el mismo y se solicita el protocolo de investigación completo, para revisión y aprobación final (archivo adjunto).

Además, debo indicar que se asignará al Dr. Fuad Huamán como miembro CISOL para dar soporte en la metodología y estadística del protocolo anteriormente mencionado, con la certeza de tener un proyecto de investigación de calidad. De forma que en conjunto puedan enviar a quien suscribe, como Coordinadora General del CISOL, periódicamente información por parte del investigador en relación al desarrollo del proyecto de investigación, situación presupuestal (reporte técnico parcial, anual y final) y la producción científica derivada del mismo.

Atentamente,

DRA. EVELYN FRÍAS TORAL
COMITE DE INVESTIGACION
SOLCA Guayaquil
Tel: 593 043718300 ext 2385

EFT/karamoreira
cc: Archivo, Docencia e Investigación

DECLARACION ETICA Y CONSENTIMIENTO

CERTIFICACION AUTORIZACION INVESTIGACION USP

Ribeirão Preto, 23 de Junio de 2016.

CERTIFICADO

En atención al Convenio Académico Internacional celebrado entre la Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto y la Universidad Central del Ecuador, el 22 de Octubre de 2015; certifico que Edwin Efrén Cevallos Barrera fue admitido al programa de postgraduación de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del grado académico de Doctor en Ciencias.

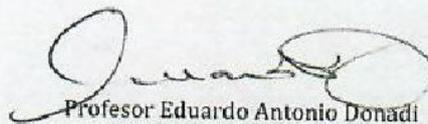
Al momento, ha cursado las siguientes asignaturas satisfactoriamente:

- De la Práctica Médica a la Academia.
- Principios metodológicos y desarrollo de protocolos en investigación.
- Metodología de Investigación Científica
- Fundamentos de Bioestadística

El proyecto "Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y moleculares en cáncer gástrico en Ecuador y Brasil" propuesto por el candidato a PhD ha sido aprobado satisfactoriamente y debe ser desarrollado a lo largo de todo el curso de Doctorado, debe combinarse con otras actividades académicas y científicas establecidas por su programa de postgraduación.

El mencionado estudiante, deberá completar todos los créditos de su programa, aprobar un examen de suficiencia en portugués, realizar el examen de habilitación para la defensa de su tesis y posterior defensa de su investigación hasta el año 2020.

Atentamente



Profesor Eduardo Antonio Donadi
Coordinador del Convenio
Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo-
Universidad Central del Ecuador

APROBACION CEISH UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
SUBCOMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

EL SUBCOMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
SEISH - UCE

CERTIFICA:

Que, una vez que se han incorporado las observaciones en el Protocolo de Investigación presentado por el Dr. Edwin Cevallos Barrera, docente de la Facultad de Ciencias Médicas, con el tema:

"Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos y moleculares del cáncer gástrico en Ecuador (Hospital de Solca Tungurahua, Pichincha y Guayas) y Brasil (Hospital Das Clínicas UDP RP)."

Una vez analizadas los fundamentos metodológicos, bioéticos y jurídicos del mencionado estudio, el Subcomité certifica la **VIABILIDAD ÉTICA**.

Quito, 4 de abril del 2017,



Dr. Fernando Salazar Manosalvas
PRESIDENTE (E)



Dr. Patricio Pazán León
SECRETARIO (E)



Abg. Flavia Bolaños Zárate
ASESORA LEGAL



Gracias R.

Dirección: Ciudadela Universitaria
 Junto a Consejo Universitario

Teléfono: 2904-211 / 2902-192
 E-mail: comite.etica@uce.edu.ec

APROBACION CEISH SOLCA QUITO

Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos
SOLCA – Núcleo de Quito
Aprobación MSP, Oficio N° MSP-VGYS-2017-00006-O, Enero 5, 2017



Oficio N° 07-2017 CEISH

Quito, 11 de abril de 2017

Señor Doctor
Edwin Cevallos Barrera
MEDICO RADIONCOLOGO

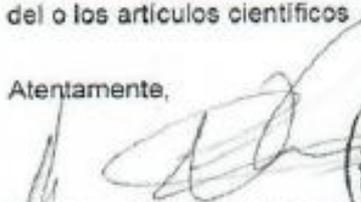
De mi consideración:

A través de la presente, el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos SOLCA – Núcleo de Quito le informa que su estudio **"Factores de riesgo epidemiológicos, clínicos, y moleculares del cáncer gástrico en Ecuador (Hospital de SOLCA Tungurahua, Pichincha y Guayas) y Brasil (Hospital Das Clínicas UDP RP)"**, ha sido aprobado el 6 de abril de 2017 en reunión ordinaria del comité.

La presente certificación tiene una duración de cinco años transcurrido el cual se deberá solicitar una extensión conforme lo estipula el Reglamento del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) SOLCA – Quito vigente. En toda correspondencia con el CEISH favor referirse al siguiente código de aprobación: CEISHSOLCAQ.OBS.17.001.

El investigador es responsable de la veracidad y autoría del estudio, además de emitir reportes de avance del mismo y al final una copia de la publicación del o los artículos científicos derivados de esta investigación.

Atentamente,


Dr. Henry Caballero Narváez
Presidente del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos
SOLCA – Núcleo de Quito



APROBACION CISOL SOLCA TUNGURAHUA

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER



**UNIDAD ONCOLÓGICA
SOLCA TUNGURAHUA**

Inmiba Alfredo Coloma S/N y Enrique Sánchez
Teléfonos: 032498410 - 032498420 - 032498228 - 032498265
AMBATO - ECUADOR

Of. No. 179-17 – DMST

Ambato, 01 de septiembre de 2017

Señor Dr.
Ramiro Hidalgo
DIRECTOR MÉDICO
SOLCA NÚCLEO DE QUITO
Distrito Metropolitano de Quito.-

De mi consideración:

En respuesta al Oficio CIRC. 164 17 DM con fecha 04 de julio del año en curso, me permito indicar a usted señor Director, que una vez revisado el proyecto de investigación internacional y multicéntrico, PRESENTADO POR EL Dr. Edwin Cevallos con el tema: "FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, Y MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO EN ECUADOR (TUNGURAHUA, PICHINCHA, GUAYAS) Y BRASIL (SAO PAULO RP)", ésta Dirección autoriza a dicho profesional para la realización del proyecto descrito.

Por la atención que se sirva dar a la presente, anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,


Dra. Aida Aguilar
Directora Médica
U.O.S.T.



Cc: Dr. Edwin Cevallos – Radiólogo de Solca Núcleo de Quito.

APROBACION CISOL SOLCA GUAYAQUIL



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER EN EL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL

Oficio No. 2019-048-CISOL
Guayaquil, 24 de julio del 2019

Dr. Edwin Cevallos
Radio Oncólogo
Hospital Militar de Quito
Presente

Hago de su conocimiento que en la reunión del Comité de Investigación de SOLCA (CISOL) del día de ayer 23 de julio del año en curso, luego del análisis al interno del CISOL en base a su presentación del anteproyecto del protocolo titulado "Factores de Riesgo Epidemiológicos, Clínicos y Moleculares del Cáncer Gástrico en Ecuador y Brasil" bajo consenso de los 10 miembros CISOL reunidos, se aprobó el mismo y se solicita el protocolo de investigación completo, para revisión y aprobación final (archivo adjunto).

Además, debo indicar que se asignará al Dr. Fuad Huamán como miembro CISOL para dar soporte en la metodología y estadística del protocolo anteriormente mencionado, con la certeza de tener un proyecto de investigación de calidad. De forma que en conjunto puedan enviar a quien suscribe, como Coordinadora General del CISOL, periódicamente información por parte del investigador en relación al desarrollo del proyecto de investigación, situación presupuestal (reporte técnico parcial, anual y final) y la producción científica derivada del mismo.

Atentamente,

DRA. EVELYN FRÍAS TORAL
COMITE DE INVESTIGACION
SOLCA Guayaquil
Tel: 593 043718300 ext 2385

EFT/karamoreira
cc: Archivo, Docencia e Investigación