

Actualización y perspectivas futuras de la clasificación fenotípica y molecular del adenocarcinoma gástrico

Update and future perspectives on the phenotypic and molecular classification of gastric adenocarcinoma

Yolanda RODRÍGUEZ GIL* , María del Mar BERMEJO OLANO*, Elías RODRÍGUEZ CUÉLLAR** 

* Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre
** Servicio de Cirugía General,
Aparato Digestivo y Trasplante
de Órganos Abdominales.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid, España.

Autor de correspondencia:

Yolanda Rodríguez Gil
ORCID n° 0000-0002-4811-5486
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid España
email: yolandarodriguezgil@hotmail.com

Recibido: 08-10-2025
Revisado: 09-10-2025
Aceptado: 10-10-2025
Published: 28-11-2025

Descargo de responsabilidad/

Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales y no a Dykinson S.L. ni a los editores. Dykinson S.L. y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.

Este artículo, se distribuye bajo licencia Creative Commons Interacional 4.0 No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND 4.0)

© 2025. Los autores. Publicado por Archivos de Cirugía

Resumen

Revisamos el "estado actual del arte" respecto a los conocimientos sobre la **heterogeneidad fenotípica y molecular** del adenocarcinoma gástrico y como se relaciona con su comportamiento biológico, pronóstico y respuesta terapéutica. Empezando por revisar las **clasificaciones morfológicas clásicas** (como la de Lauren) y las más recientes propuestas por la **OMS**, que permiten correlacionar los subtipos histológicos con alteraciones moleculares específicas.

Respecto a los aspectos moleculares analizamos las **clasificaciones moleculares más aceptadas**, como las del **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** y el **Asian Cancer Research Group (ACRG)**, que dividen los tumores en subgrupos a partir de la descripción y agrupación de sus perfiles genéticos, epigenéticos y transcriptómicos. Estas clasificaciones permiten identificar **dianas terapéuticas potenciales**, aunque su aplicación clínica aún es limitada por la complejidad técnica y el coste.

Estas clasificaciones tienen relevancia clínica, concluimos enfatizando la necesidad de integrar estas clasificaciones moleculares en la práctica clínica para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado del AG. Se propone el uso de **marcadores inmunohistoquímicos** como herramientas subrogadas para facilitar una clasificación molecular rápida y accesible desde el inicio del diagnóstico.

Como perspectivas futuras, es urgente establecer consensos interdisciplinarios que permitan estandarizar los estudios moleculares y optimizar el uso de muestras tumorales. Debe recordarse el crecimiento continuo de **moléculas accionables** que podrían guiar terapias dirigidas en el corto y medio plazo.

Palabras-clave: Adenocarcinoma gástrico · Clasificación molecular · Clasificación de Lauren · The Cancer Genome Atlas (TCGA) · Asian Cancer Research Group (ACRG) · Marcadores inmunohistoquímicos · Dianas terapéuticas · Subtipos histológicos

Abstract

We reviewed the current state of the art regarding the phenotypic and molecular heterogeneity of gastric adenocarcinoma and how it relates to its biological behavior, prognosis, and therapeutic response. We began by reviewing the classic morphological classifications (such as Lauren's) and the more recent ones proposed by the WHO, which allow for the correlation of histological subtypes with specific molecular alterations.

Regarding molecular aspects, we analyzed the most widely accepted molecular classifications, such as those of The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Asian Cancer Research Group (ACRG), which divide tumors into subgroups based on the description and grouping of their genetic, epigenetic, and transcriptomic profiles. These classifications allow for the identification of potential therapeutic targets, although their clinical application is still limited by technical complexity and cost.



These classifications are clinically relevant; we conclude by emphasizing the need to integrate these molecular classifications into clinical practice to improve the diagnosis, prognosis, and personalized treatment of gastric adenocarcinoma. The use of immunohistochemical markers is proposed as surrogate tools to facilitate rapid and accessible molecular classification from the outset of diagnosis.

As a future perspective, it is urgent to establish interdisciplinary consensus that will allow for the standardization of molecular studies and the optimization of tumor sample use. The continued growth of actionable molecules that could guide targeted therapies in the short and medium term should be considered.

Keywords: Esophageal Papillomatosis; Squamous Cell Carcinoma; Giant Esophageal Papilloma; endoscopy

Lista de abreviaturas

AG:	Adenocarcinoma gástrico
WHO:	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)
TCGA:	The Cancer Genome Atlas
ACRG:	Asian Cancer Research Group
MSI:	Inestabilidad de microsatélites
EBV:	Epstein-Barr virus
GS:	Genómicamente estable
CIN:	Cromosómicamente inestable
CDH1:	Cadherina E (gen de adhesión celular)
FGFR2:	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
CLDN18.2: ...	Claudina 18.2
PD-L1:	Programmed Death Ligand 1
SEAP:	Sociedad Española de Anatomía Patológica
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
CAP:	College of American Pathologists
ASCO:	American Society of Clinical Oncology

Introducción

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial y el quinto cáncer más frecuente globalmente, la incidencia varía según la localización geográfica, siendo más frecuente en países asiáticos y América del Sur. La mayor parte del cáncer gástrico se refiere a adenocarcinomas (AG) siendo la existencia de sarcomas, linfomas y carcinomas neuroendocrinos menos del 5%. En las áreas de mayor incidencia, la localización más frecuente del AG es estómago distal (80% de los casos), mientras que en países occidentales (norte y oeste de Europa, EEUU y Canadá) la localización es proximal en el 50-60% de los casos, con una tendencia al aumento de incidencia en dicha localización¹. El AG proximal se ha asociado con obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico y la presencia de esófago de Barrett, que en ocasiones evoluciona a displasia y posteriormente a carcino-

ma. El AG distal, en general más prevalente a nivel mundial, llamado “epidémico”, se ha asociado a la infección por *H. Pylori*, tabaco, género masculino y métodos de procesado de alimentos y componentes de la dieta. En España, se estima que durante el año 2025 se diagnosticarán alrededor de 7.136 nuevos casos de adenocarcinoma gástrico².

Clásicamente se han distinguido dos subtipos morfológicos de AG (intestinal y difuso) con una clara relación con el comportamiento biológico y el pronóstico (clasificación de Lauren, 1965)³. El tipo intestinal es de crecimiento más lento, expansión en forma de masa o úlcera infiltrante, y el subtipo difuso, posteriormente llamado de “células pobremente cohesivas” en las nuevas clasificaciones de la OMS (WHO)¹, de crecimiento en sábanas y comportamiento agresivo. Esta heterogeneidad ha ido subclasificándose con el estudio de las vías moleculares de carcinogénesis y de expre-

sión fenotípica de los tumores, en un intento de dilucidar con mayor precisión su comportamiento biológico y de predecir la respuesta a los distintos tratamientos, incluyendo la determinación de posibles nuevas dianas terapéuticas⁴.

Características macroscópicas

Macroscópicamente el cáncer gástrico además de por su localización se subdivide en “precoz” (early) cuando se localiza en las capas mucosa y submucosa, sin alcanzar la capa muscular propia y avanzado cuando afecta a capas más profundas. Según el aspecto macroscópico se han desarrollado diferentes clasificaciones morfológicas. Para el adenocarcinoma superficial se utiliza la clasificación de Paris⁵ (Tabla 1, figura 1).

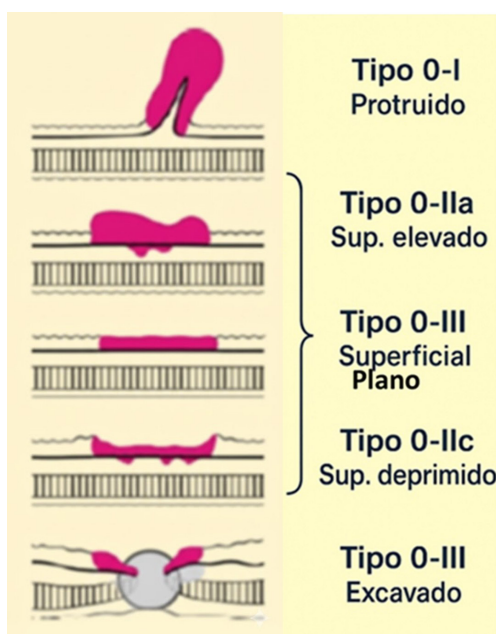


Figura 1. Modificado de “WHO classification of tumours, Digestive system. 5th edición” para cáncer gástrico precoz¹

Tipo 0-I . Protruyente:	Lesiones polipoides que protruyen más de 3 mm
Tipo 0-IIa (superficial elevado)	Lesiones ligeramente elevadas que protruyen menos de 3 mm
Type 0-IIb (superficial plano)	Tumores en placa, sin elevarse, ni deprimirse
Tipo 0-IIc (superficial deprimido)	Ligeramente deprimidos
Type 0-III (excavated):	Lesiones con una depresión central profunda

Tabla 1. Clasificación del carcinoma gástrico superficial (Modificado de la clasificación de Paris⁵)

El aspecto macroscópico de las lesiones avanzadas con aspecto infiltrante en endoscopia se clasifica según la clasificación de Bormann⁶ (aplicable a estadio T2 o mayor) y la clasificación japonesa⁷ (figura 2) , valora la presencia de una masa, si tiene úlcera o no, si los bordes son nítidos o el patrón es difuso, infiltrativo con o sin úlcera. Se utiliza el término linitis plástica o carcinoma escirro, cuando hay una intensa reacción fibrosa de la pared que confiere rigidez a la pared gástrica.

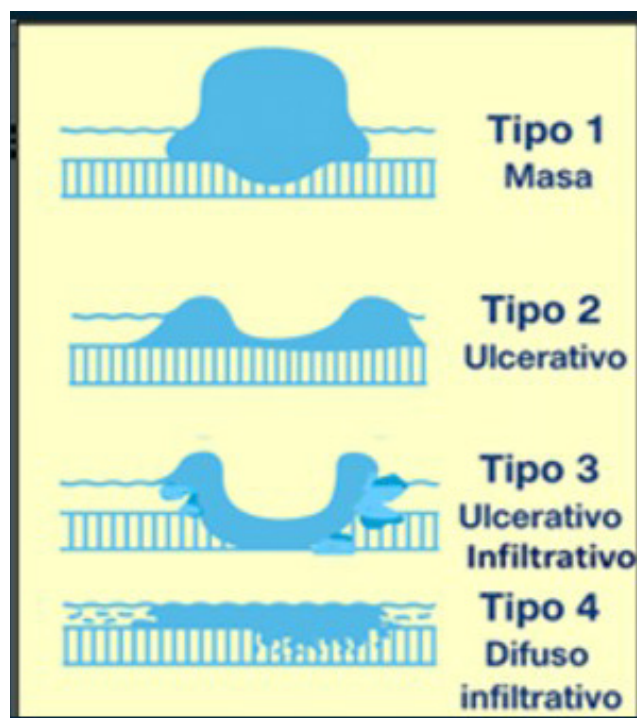


Figura 2. Clasificación Japonesa para adenocarcinoma gástrico avanzado. Modificado de WHO Classification of tumors Modificado de Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Japanese Gastric Cancer Association;14(2):101-12. Tipo 1 (masa): tumor polipoide demarcado de la mucosa adyacente. Tipo 2 (ulcerado elevado): ulcerado con márgenes elevados que lo delimitan bien definidos Tipo 3 (infiltrativo y ulcerado): ulcerado con márgenes elevados pero sin límites bien definidos. Tipo 4 (difuso, infiltrativo, sin úlcera marcada o bordes sobreelevados , la pared gástrica está engrosada o indurada y los límites del tumor están mal definidos.

Características histopatológicas

Los subtipos morfológicos clásicos (Lauren) muestran diferencias histológicas que se correla-



cionan con el pronóstico y se relacionan con diferentes etiologías, presentación clínica y subtipos moleculares. El motivo que puede justificar su uso en el momento actual, además de su reconocida utilidad pronóstica y epidemiológica, es permitir la comparación con los casos antiguos clasificados según esta nomenclatura, además de predecir las alteraciones moleculares subyacentes.

Subtipos de Lauren³

- **Tipo Difuso** (células sueltas, discohesivas con o sin células en “anillo de sello”). Aparece en pacientes más jóvenes, tiene peor pronóstico y en ocasiones se asocia a casos familiares y mutación e-cadherina. (Figura 3)
- **Tipo Intestinal** (forma glándulas, túbulos o papilas, puede tener crecimiento sólido en los casos menos diferenciados). Se relaciona con la secuencia gastritis-metaplasia. Displasia-carcinoma. Se ha asociado a H pilory y factores ambientales. Aparece en pacientes más mayores. (Figura 4)
- **Tipo Mixto** (igual proporción de formación de glándulas que de difuso). A este tipo corresponde el 15% en las series largas con análisis de piezas quirúrgicas.
- **Tipo indeterminado: no clasificado** (patrón sólido, pobremente diferenciado)

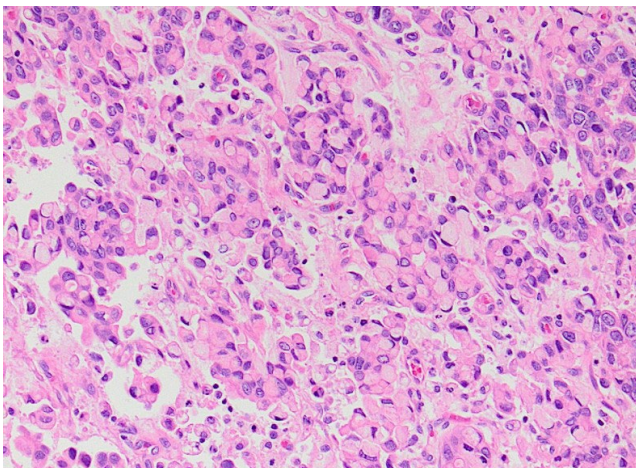


Figura 3. Imagen a 200 aumentos teñida con Hematoxilina eosina. Muestra un adenocarcinoma gástrico difuso que además tiene predominio de células en anillo de sello.

- **No definido** (tipos especiales como adenoesquamoso, hepatoide, etc)

Subtipos clasificación OMS (WHO, 2019)

Se aceptan 5 subtipos principales, de forma análoga a los aceptados en la Clasificación japonesa (JCGA, 2017⁸) y otros 7 subtipos más infrecuentes. Los subtipos principales son: **tubular, papilar, mucinoso, de células pobremente cohesivas** y los **tumores mixtos**. Los tumores de células pobremente cohesivas incluyen los de **células en anillo de sello**, que están caracterizadas por células de amplio citoplasma, con núcleo desplazado a la periferia y una vacuola globoide de mucina intracitoplasmática. Se pueden disponer en patrón de microtrabéculas, nidos, o células sueltas, otros subtipos también de células pobremente cohesivas incluyen los de células histiocitoides, o de células discohesivas pleomórficas. En ocasiones se observa una mezcla de todas estas células. Los tumores mixtos tienen una frecuencia del 6-22% y se definen por incluir dos o más de los principales tipos morfológicos (glandular-tubular-papilar y células pobremente cohesivas con o sin células en anillo de sello).

La OMS (WHO) describe hasta 12 subtipos morfológicos, algunos muy infrecuentes, pero con importancia diagnóstica. La correlación de cada

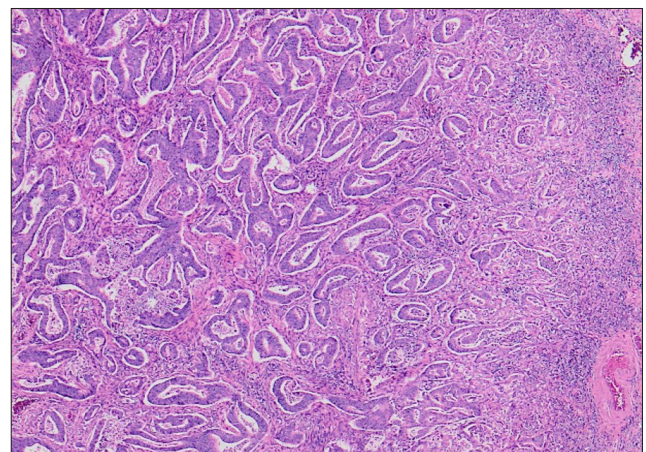


Figura 4. Imagen a 200 aumentos teñida con Hematoxilina eosina. Muestra un adenocarcinoma gástrico de patrón glandular, subtipo intestinal (clasificación de Lauren, 1962), a pesar de ser una clasificación sencilla se correlaciona con el pronóstico y los fenotipos moleculares.

subtipo con el pronóstico y la respuesta a tratamiento es menos precisa que con la clasificación de Lauren, ya que es una clasificación compleja, que incluye tumores poco frecuentes de los que se tiene menos experiencia clínica en el momento actual. Es importante englobar a los tumores en estos subtipos con el objetivo de relacionar sus características morfológicas con las alteraciones moleculares y por tanto la posible respuesta a los distintos tratamientos, además de establecer con mayor precisión el pronóstico de cada subtipo. Se pretende poder establecer en el futuro tratamientos dirigidos a cada subtipo morfológico-molecular, cuando exista suficiente información sobre las alteraciones moleculares y patogenia de cada subtipo (tabla 2).

Es notorio que las dos clasificaciones morfológicas principales establecen un “subtipo mixto” a pesar de correlacionarse cada subtipo con distintas alteraciones moleculares, de estos tumores “mixtos” aún no existe suficiente evidencia clínica que permita conocer su patogenia y la secuencia de alteraciones moleculares que dan lugar a esta morfología, por tanto, no existe todavía una estrategia terapéutica definida.

Características moleculares

En los últimos años **múltiples estudios han analizado las características moleculares de los AG, describiendo las alteraciones genéticas, epigenéticas, transcriptómicas, proteómicas y el perfil metabólico**¹¹⁻¹⁸. Se han observado numerosas vías desreguladas y diferentes cambios moleculares, como las resumidas en la revisión de Tan et al., que se exponen en la **Figura 5**¹⁹. Varias revisiones han tratado de relacionar estas alteraciones moleculares con los subtipos morfológicos y con las características clínicas y epidemiológicas de los tumores tratando de sintetizar la información para hacerla comprensible y aplicable.

Las dos clasificaciones más aceptadas han sido la del The Cancer Genome Atlas (TCGA) y la del Asian Cancer Research Group (ACRG)^{22,23}, aunque posteriormente se han publicado más de 20 nuevas clasificaciones, la mayor parte de ellas no validadas y menos aceptadas que las dos anteriores. A pesar del tiempo transcurrido desde la publicación de estas revisiones el impacto en la práctica clínica ha sido limitado por la dificultad de implementar la caracterización molecular debido a limitaciones de acceso a las técnicas moleculares.

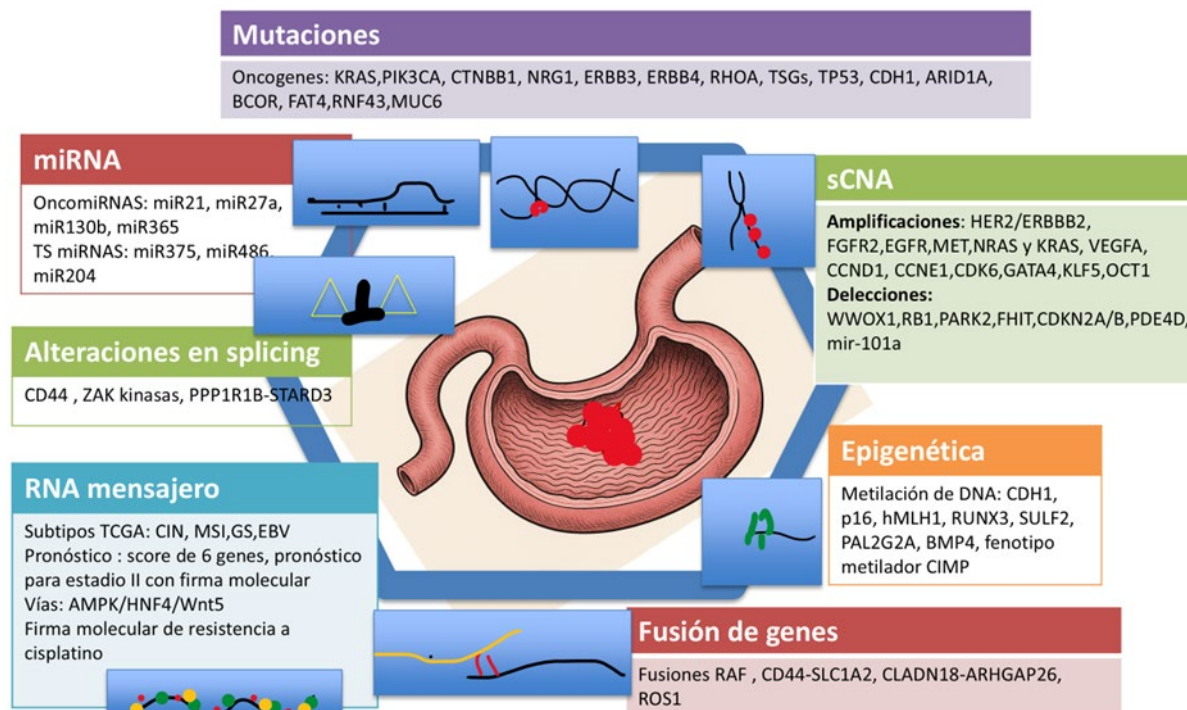


Figura 5. Características moleculares del cáncer gástrico. Alteraciones moleculares en el adenocarcinoma gástrico, modificado de Tan et al. (2015)¹⁹



SUBTIPO WHO (1)	Frecuencia	Epidemiología y características clínicas	Histopatología	Subtipos
Adenocarcinoma tubular	45% en Europa 64% en Japón	Ancianos Se diseminan vía invasión linfovascular (metástasis hepáticas)	Túbulos y glándulas dilatadas de diferentes diámetros. Células columnares o cuboideas. Mucina intraluminal o detritus.	Células claras (en cardias) – GRADOS: – Bajo grado (bien y moderadamente diferenciado) – Alto grado (pobremente dif. y/o Sólido) (el Pobremente dif. corresponde con Por1 “tipo sólido” en la clasificación japonesa, y a “indeterminado” en la clasificación de Lauren)
Adenocarcinoma papilar	2,7-9% del total de AG	A pesar de ser un tumor frecuentemente bien diferenciado se asocia a metástasis hepáticas y peor supervivencia.	Crecimiento exofítico, con bordes de crecimiento bien delimitados. frecuentemente bien diferenciado. Compuesto de formaciones elongadas de aspecto papilar con ejes conectivo-vasculares. Revestidos de células cuboideas o cilíndricas. Pueden ser mixtos túbulo-papilares.	
Células pobremente cohesivas, incluyendo AG de células en anillo de sello	Supone 20-54% de los AG: más frecuente en Japón.	Hay evidencia previa de que son menos sensibles a quimio y radioterapia. Se diseminan perforando serosa vía peritoneal.	Células sueltas que se disponen en hileras o infiltran difusamente la pared gástrica. Pueden tener células de tipo anillo de sello, células similares a histiocitos o a linfocitos.	Un subgrupo muestran márgenes infiltrativos en los bordes mucosos, predominio de células discohesivas y mutaciones en RHOA lo que podría ser una posible diana terapéutica (9).
AG mucinoso	Corresponde 2,1-8,1%	Se han encontrado alteraciones moleculares diferentes a las del subtipo intestinal (tubular) y a las del subtipo difuso (pobremente cohesivo). Siendo los AG mucinosos bien diferenciados más parecidos al subtipo Intestinal (tubular/papilar) (10)	Compuesto de epitelio maligno formando glándulas, cadenas, nidos o células que flotan en lagos de mucina. Puede haber mucina intersticial en la pared.	– Bien diferenciado mucinoso – Pobremente diferenciado mucinoso (10) Mutaciones en RHOA se encontraron el 4% de los AG mucinosos pobremente diferenciados y Mutaciones en MYH9 en el 13% de los AG mucinosos pobremente diferenciados.
AG mixto	Corresponde 6-22%	Tienen peor pronóstico que los que morfológicamente solo presentan un componente.	Suelen tener áreas de patrón papilar o tubular y áreas de células pobremente cohesivas o en anillo de sello. Cada subtipo morfológico debe especificarse. El estudio molecular de los morfológicamente mixtos demuestra patrón molecular clonal. Su divergencia morfológica se ha visto asociada a mutaciones somáticas en E-cadherina (CDH1) restringidas a la zona de tumor difuso-pobremente cohesivo.	
AG con estroma linfoide	Corresponde 1-75 de los AG	Se localizan en estómago proximal. Más frecuentes en varones.	Grandes nidos sólidos de células de citoplasmas mal definidos “sincitiales”. Rodeadas y permeadas por linfocitos. Puede tener trabéculas o túbulos mal definidos. A veces patrón “en cordones anastomosantes” en el estroma linfoide.	– Linfopitelioma like carcinoma – Carcinoma medular – Se asocia a Epstein barr virus entre el 22% y el 100% según diferentes series. – Un subgrupo corresponden a los inestables para microsatélites que también son ricos en estroma linfoide.
AG hepatoide y otros AG que elevan alfafetoproteína	Raros 0,3-2%		Consistido por grandes células poligonales. Puede elevar alfafetoproteína, por lo que no debe confundirse con un carcinoma hepatocelular en los casos en que haya simultáneamente una lesión hepática. Puede observarse diferenciación hacia bilis y glóbulos Pas positivos en los citoplasmas.	– Papilar o tubular con elevación de alfafetoproteína – AG con células claras – AG con diferenciación enteroblastica (células claras y expresión de SALL4, GPC3, Claudina 6) que eleve Alfafetoproteína – Tumor del saco vitelino – Coriocarcinoma
AG micropapilar		Se han descrito subtipos “puro micropapilar”, con peor pronóstico y metástasis ganglionares y presencia de un componente micropapilar en un tumor de tipo glandular, que debe cuantificarse.	Se identifican pequeños nidos tumorales rodeados de espacios vacíos. Puede acompañar a los subtipos tubular o papilar confiriéndoles un peor pronóstico.	
Ag de tipo glándulas fúndicas	Raro 1%	De crecimiento lento y raramente dan metástasis ganglionares.	Derivan de las glándulas oxínticas y se tiñen con MUC6 pero además se diferencian hacia células parietales con CLH o principales con pepsinógeno.	– Predominio de células principales – Predominio de células parietales – Mixto

Tabla 2. Clasificación Histopatológica de los adenocarcinomas de estómago⁸

The Cancer Genome Atlas (TCGA)

Su clasificación se basa en el estudio de 295 pacientes en los cuales se caracterizaron muestras tumorales y no tumorales. Los métodos estudiados incluyeron: análisis somático de número de copias “copy number”, secuenciación “whole exome”, análisis de “Arrays” proteicos, análisis de metilación de DNA, análisis de expresión de MicroRNAs y secuenciación de RNA mensajero²². Con estas 6 técnicas moleculares obtuvieron 6 diferentes perfiles de cada tumor, todos los datos fueron introducidos en un sistema informático no supervisado, que agrupó los tumores en 4 grupos:

GRUPO MSI (inestables): presentan alto índice mutacional que afecta a genes como ERB2, PIK3CA, ERB3, EGFR. Se observa también metilación de MLH1 en gran número de casos. Con mutaciones en BRAF (V600E). Frecuente amplificación de genes de tipo receptor de tirosina quinasa. En los estudios de metilación presentaba muchas zonas de metilación de DNA, pero sin metilación del promotor MLH1. A nivel proteico presenta vías proinflamatorias activadas.

Clínicamente son más frecuentes en mujeres, en estómago distal. **Pacientes más mayores que los genómicamente estables o los asociados a Epstein Barr**

GRUPO EBV positivos (Epstein BARR): Positivos para el genoma de Epstein Barr. Presentaban mutaciones en PIK3CA (80%), ARID1A o BCOR. Con amplificación de HER2 y JAK2. Habitualmente tienen sobreexpresión PDL1 y PDL2, lo que morfológicamente correlaciona con el fenotipo morfológico “inflamatorio” (clasificación OMS “rico en linfocitos”).

Clínicamente los pacientes eran más jóvenes, varones y los tumores se localizaban en antro más frecuentemente.

GRUPO Estable Genómicamente (GS): Presentan mutación en RHOA, el 15%, ARID1A, y otros en CDH1 o CDH2, también presentan fusión CLDN18-ARHGAP26. Las mutaciones en RHOA y las fusiones de CLDN18-ARHGAP26 son mutuamente excluyentes. Estos tumores tienen activadas las vías de la angiogénesis y alteradas las vías y moléculas de adhesión celular, con

Caracterización molecular del adenocarcinoma gástrico “The Cancer Genome ATLAS”

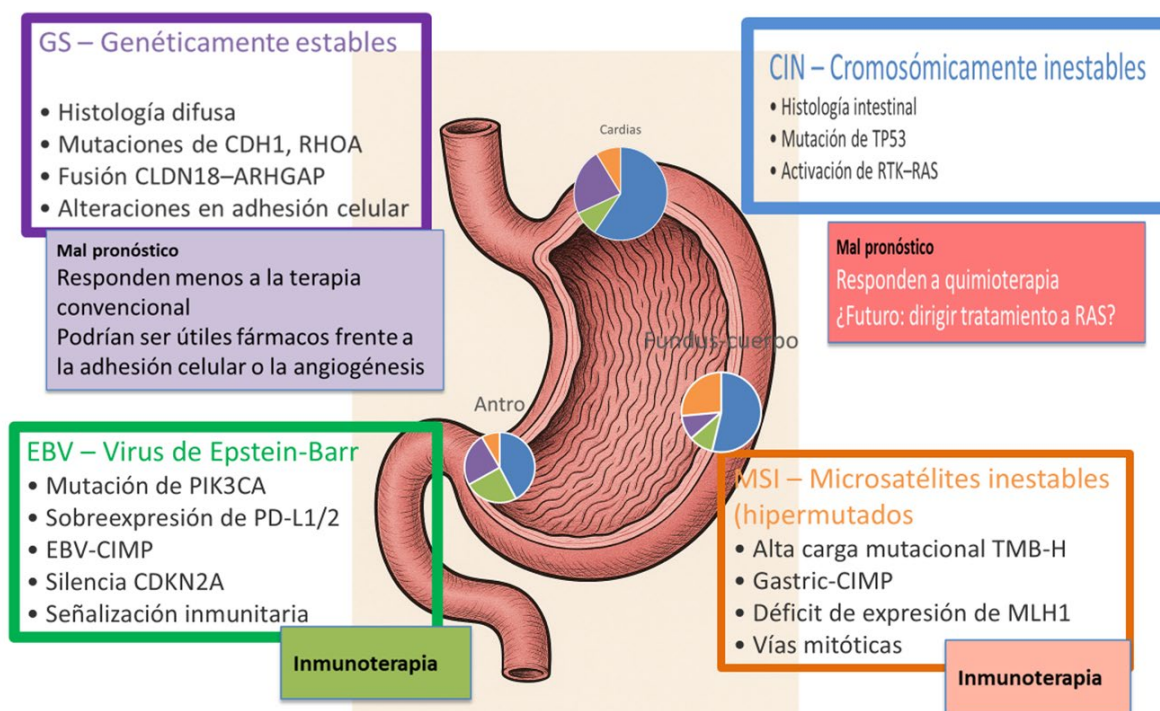


Figura 6. Imagen resumen de la clasificación molecular del adenocarcinoma gástrico (modificado The Cancer Genome Atlas, 2014)

traslocación de proteínas de las uniones o de la membrana.

Clínicamente se localizan en antro más frecuentemente y corresponden a pacientes jóvenes. Morfológicamente se asocian al subtipo difuso (clasificación de Lauren) o de células pobremente cohesivas de la (clasificación OMS).

GRUPO Cromosómicamente inestables (CIN): se asocia a amplificaciones de receptores tirosín kinasa como VEGF, FGFR2 o HER 2. Mutaciones y amplificación de genes relacionados con el ciclo celular (CCNF1, CCND2, CDK6) y mutaciones en KRAS; ARID1A; ERB2, PTEN y p53 (71%).

Clínicamente se localizan en la unión esofago-gástrica. Morfológicamente predomina el subtipo intestinal (Lauren), tubular (en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud)

The Asian Cancer Research Group (ACRG)²³

El estudio en que se basó la clasificación del ACRG englobó 251 pacientes. Las técnicas utili-

zadas fueron el estudio de número de copias (“copy number”) y la secuenciación de genes diana. Los autores procesaron los datos y fueron capaces de agrupar los perfiles moleculares en 4 grupos (Figura 7):

- Inestables (MSI): similar al subtipo inestable de la clasificación TCGG, presentan alta carga mutacional con alteración en los genes: PIK3CA, AKT y mTOR, KRAS, ALK y ARID1A. Muestran metilación en múltiples secuencias y metilación del promotor de MLH1.

Morfológicamente predomina el subtipo intestinal. Muestra similitudes con el subtipo inestable de la clasificación TCGA.

- Subtipo mesenquimal: se asocia con alteraciones moleculares en la vía de transición epitelial –mesenquimal. Un porcentaje elevado muestran pérdidas de expresión en el gen CDH-1. La carga mutacional suele ser baja.

Clínicamente se corresponde con AG en pacientes jóvenes y morfológicamente subtipo difuso. El pronóstico es el peor del grupo. Muestra similitudes con el subtipo GS (genómicamente estable) de la clasificación TCGA.

Caracterización molecular del adenocarcinoma gástrico “The Cancer Genome ATLAS” vs Asian Cancer Research Group

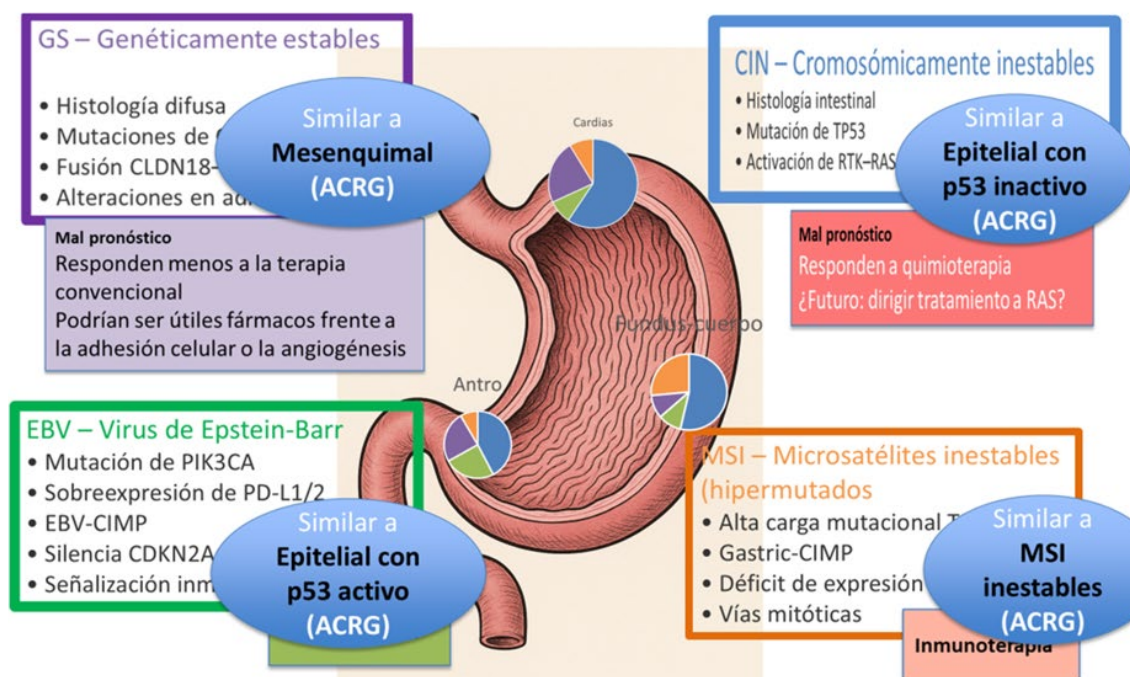


Figura 7. Relación entre los subtipos descritos en The cancer Genome Atlas y en ACRG

- P53 inactivo, para determinar este subtipo se utilizaron dos genes (CDKN1A Y MDM2) y se llega a clasificar en este subtipo siguiendo una secuencia (algoritmo de decisión) donde previamente se han descartado el subtipo inestable y mesenquimal. El 60% de los p53 inactivos presentan mutaciones en p53. Este subgrupo tiene alteraciones tipo “amplificación” en genes como HER2, EGFR, CCNE1, MDM2, ROBO2, GATA6, y MYC.

Pronóstico intermedio entre los mesenquimales y los inestables.

- P53 activo: presentan mutaciones en PIK3CA, ARID1A, KRAS, SMAD4, APD. Un porcentaje pequeño (23%) tienen mutaciones en p53.

El pronóstico es intermedio, aunque ligeramente mejor que en los que tiene p53 inactivo.

Aplicabilidad de las clasificaciones moleculares al ámbito clínico

En el momento actual no se están utilizando estas clasificaciones a pesar de su gran utilidad para predecir el pronóstico, su correlación con datos clínicos y la posible asociación entre alteraciones moleculares que permita incluso predecir posibles diágnos y dirigir estudios moleculares sucesivos.

La causa fundamental es el coste y la dificultad de obtener los datos moleculares en un tiempo rápido aplicable a la gran cantidad de pacientes con cáncer. El otro gran impedimento es la existencia de múltiples clasificaciones con pocos estudios de validación y la necesidad por tanto de estudios de consenso entre las sociedades científicas multidisciplinares para acordar la secuencia de diagnóstico y las indicaciones de los estudios moleculares. En

ALTERACIONES MOLECULARES CON SIGNIFICADO TERAPÉUTICO (ACCIONABLES)

GEN	Alteración	Prevalencia en AG	Terapias dirigidas
ERBB2	Amplificación/sobreexpresión	10%–20%	Trastuzumab/trastuzumab emtansina, pertuzumab to FLOT
VEGFR2	Sobreexpresión	~50%	Ramucirumab
VEGF	Sobreexpresión	40%–50%	Bevacizumab/regorafenib
EGFR	Amplificación/sobreexpresión	6%–27%	Cetuximab/nimotuzumab
MET	Amplificación/sobreexpresión	5%–40%	Onartuzumab/AMG337
FGFR2	Amplificación/sobreexpresión	4%–12%	AZD4547/dovitinib
ATM	Pérdida (proteína)	60%	Olaparib
PIK3CA	Mutación	5%–10%	Everolimus/GDC0068
CDK4/6	Amplificación	6%–15%	LEE001
PD-L1/L2	Amplificación /sobreexpresión	15% de GC positivo para EBV	MPDL3280A
MSI	Mutación	15%–20%	Pembrolizumab (anti-PD1)
TMB (Carga mutacional)	Alta (mutaciones)	10-15%	Pembrolizumab (anti-PD1)
ARID1A	Mutación	8%–10%	Inhibición de EZH2
Claudina 18.2	CLDN18–ARHGAP fusión, sobreexpresión	38-40%	Zolbetuximab

Tabla 3. Dianas accionables en función del perfil molecular. Algunas ya aprobadas (ERBB2, MSI, PDL1 sobreexpresión, TMB-H pembro aprobado en 2020) y otras aún en ensayos clínicos. (modificado de Tan et al ^{19, 20, 21})



la línea de agilizar estos estudios se han planteado marcadores inmunohistoquímicos, que son rápidos, asequibles y ya se realizan en la mayor parte de los hospitales de referencia. Estos marcadores inmunohistoquímicos pueden funcionar como marcadores subrogados de las alteraciones moleculares y permitirían una clasificación en subgrupos fenotipo-moleculares capaz de dirigir el resto de los estudios y terapias. En el momento actual se avanza hacia establecer protocolos y un panel que permita una clasificación molecular rápida desde el inicio del diagnóstico²⁹.

Además, existen otras alteraciones moleculares que deben ser valoradas por su implicación como predictores de respuesta terapéutica, cada año este panel se amplía con el surgimiento de nuevas moléculas diana y la aprobación de nuevos fármacos. Igualmente se investiga para tratar que la mayor parte de estas “alteraciones accionables” sean detectadas con técnicas sencillas y rápidas, por ello algunas de las nuevas dianas (como claudina18.2 y FGFR2) se han validado para determinación mediante estudio inmunohistoquímico. Más aun considerando la ventaja de la inmunohistoquímica, capaz de cuantificar la expresión, determinar la expresión celular, identificar las zonas de heterogeneidad tumoral, y alteraciones de diferentes bases moleculares, desde amplificación a mutación y acúmulo o falta de expresión.

Incluimos en la **tabla 3**, las principales moléculas accionables en AG que en un futuro a corto-medio plazo será necesario determinar para establecer un tratamiento dirigido. En el momento actual, algunas están aún en ensayos, pero es posible que sean de determinación obligada en los próximos años. Debe considerarse que cada año el número de moléculas accionables aumenta. Debido a la generalización de tratamientos neoadyuvantes, ha adquirido especial relevancia obtener una muestra suficiente en la biopsia inicial de los tumores. Tanto suficientemente representativa (mapeo para conocer la heterogeneidad tumoral) como suficiente cantidad de tumor para determinar el gran número de marcadores, cada año en aumento.

Tabla 3. Dianas accionables en función del perfil molecular. Algunas ya aprobadas (ERRB2, MSI, PDL1 sobreexpresión, TMB-H pembro

aprobado en 2020) y otras aún en ensayos clínicos. (modificado de Tan et al^{19,20,21})

Síndromes hereditarios

Las alteraciones moleculares que determinan la aparición del cáncer gástrico pueden ser somáticas o germinales. Los síndromes hereditarios con alteraciones germinales conocidas que predisponen a padecer AG son raros, y constituyen entre el 1-3% de los AG aunque existe agregación familiar en aproximadamente el 10%²⁴. Hay 3 síndromes principales:

- El **síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso (HDGC)**, el síndrome de adenocarcinoma con poliposis proximal (GAPPS), el síndrome de carcinoma gástrico familiar hereditario (FIGC) y el síndrome de Lynch.
- El **síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso** se debe a mutaciones en E-cadherin (CDH1) germinales, que se heredan de forma autosómica dominante y obligan en algunos casos a gastrectomía profiláctica, ya que la incidencia de carcinoma gástrico difuso puede ser del 50% a partir de la edad del cáncer detectado en el familiar de primer grado. Por la dificultad de la detección endoscópica precoz de estos tumores, el riesgo es alto y el seguimiento difícil. Se conocen otros genes que podrían estar implicados CTNNA1, BRCA2 and STK11²⁵.
- El síndrome de **adenocarcinoma con poliposis proximal (GAPPS)**, se describió en 2012, se asocia a pólipos en fundus de tipo “pólipos de glándulas fúndicas” con o sin displasia, pero que se asocian a la aparición de adenocarcinoma. No se asocia a poliposis duodenal o colónica, pero el gen mutado es APC como en la poliposis familiar adenomatosa.
- **Síndrome de Lynch** por alteración germinal en alguna de las proteínas reparadoras de ADN: MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS2, etc. En general determina un fenotipo

tipo de AG inestable con alta carga mutacional, sensible a inmunoterapia y con mejor pronóstico.

Existen otros síndromes que pueden dar lugar a cáncer gástrico como Li Fraumeni, Poliposis adenomatosa familiar, Peutz Jeghers, Cowden etc.. Se resumen en [tabla 4](#)²⁶.

Perspectivas de futuro

En el momento actual hay una urgente necesidad de alcanzar consenso en las clasificaciones, sería deseable determinar y optimizar los marcadores subrogados para cada tipo tumoral que permitan en un futuro próximo una forma barata y rápida de realizar la clasificación molecular basada en técnicas inmunohistoquímicas +/- hibridación in situ, en los casos en que sea posible²⁷. En el futuro será indispensable un consenso en la secuencia y los métodos de estudio molecular que optimicen la utilización de la muestra y los recursos.

Las sociedades médicas SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) se afanan en la publicación y actualización de guías

clínicas y protocolos para una adecuada caracterización molecular mediante guías de consenso, que en general van acordes a la aprobación de nuevos tratamientos y a las guías internacionales tanto las europeas como las publicadas por el Colegio Americano de Patólogos (CAP)²⁸ y la American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Conclusiones

El angiomiolipoma gástrico representa una entidad extremadamente rara dentro de las neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal. Su diagnóstico puede ser complejo debido a su escasa frecuencia y presentación clínica inespecífica, lo que exige un abordaje multidisciplinar. La confirmación diagnóstica requiere estudios histológicos e inmunohistoquímicos, siendo fundamental la resección completa para excluir malignidad y evitar complicaciones. El caso descrito reafirma la importancia de considerar este tipo de tumores en el diagnóstico diferencial de masas gástricas subepiteliales. Aunque su comportamiento suele ser benigno, se recomienda un seguimiento individualizado ante la escasa evidencia disponible.

SÍNDROME	GEN	HERENCIA	Riesgo cáncer
Síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso	CDH1	Aut dom	56-70 %
Síndrome de adenocarcinoma asociado a poliposis proximal	APC	Aut dom	No determ
Síndrome de carcinoma colorrectal no asociado a poliposis (S.Lynch)	MLH1MSH2, MSH6,PMS2,MLH3	Aut dom	2-30%
Síndrome de Peutz Jeghers	STK11	Aut dom	29%
Poliposis juvenil	SMAD4	Aut dom	21%
Cancer de mama familiar	BRAC1, BRAC2	Aut dom	5,50%
Li-Fraumeni	P53	Aut dom	2,60%
Poliposis familiar adenomatosa	APC	Aut dom	3,1-4,9%
Poliposis asociada a mutaciones MUTYH	MUTYH	Aut Rec	Muy bajo

Tabla 4. Resumen de los síndromes familiares que se asocian a aumento del riesgo de cáncer gástrico, excluyendo la telangiectasia hereditaria, el síndrome de cáncer gástrico familiar asociado a poliposis hiperplásica descrito en Portugal y el xeroderma pigmentoso²⁷.



1. Carneiro F, Fukayama M, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board . WHO classification of tumours of the digestive system, 5th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. Madrid: SEOM; 2025 [citado 29 ago 2025]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64:31–49
4. Sexton R.E., Al Hallak M.N., Uddin M.H., Diab M., Azmi A.S. Gastric Cancer Heterogeneity and Clinical Outcomes. Technol. Cancer Res. Treat. 2020;19.
5. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003;58:S3–S43.
6. Song, X.H.; Zhang, W.H.; et al Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: A retrospective cohort from a single institution in western China. World J.Surg. Oncol. 2020; 18, 204.
7. Japanese gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma . 3rd English edition. Gastric cancer. 2011; Jun (14) :101-112
8. Japanese gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma 15th edition, Tokyo ,Japan. Kanehara Shuppan; 2017 Japan.
9. Ushiku T, Ishikawa S, Kakiuchi M, et al T. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. Gastric Cancer. 2016; Apr;19(2):403-411
10. Rokutan H, Hosoda F, Hama N, Nakamura H, et al . Comprehensive mutation profiling of mucinous gastric carcinoma. J Pathol. 2016 Oct;240(2):137-48
11. Guo J., Yu W., Su H., Pang X. Genomic landscape of gastric cancer: Molecular classification and potential targets. Sci. China. Life Sci. 2017;60:126–137. doi: [10.1007/s11427-016-0034-1](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0034-1). - DOI - PubMed
12. Pužar Dominkuš P., Hudler P. Mutational Signatures in Gastric Cancer and Their Clinical Implications. Cancers. 2023;15:3788
13. Rostami-Nejad M., Rezaei-Tavirani M., Mansouri V., Akbari Z., Abdi S. Impact of proteomics investigations on gastric cancer treatment and diagnosis. Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench. 2019;12:S1.
14. Carino A., Graziosi L., Marchianò S., et al . Analysis of Gastric Cancer Transcriptome Allows the Identification of Histotype Specific Molecular Signatures with Prognostic Potential. Front. Oncol. 2021;11:663771.
15. Yuan Q., Deng D., Pan C., Ren J., et al. Integration of transcriptomics, proteomics, and metabolomics data to reveal HER2-associated metabolic heterogeneity in gastric cancer with response to immunotherapy and neoadjuvant chemotherapy. Front. Immunol. 2022;13:951137.
16. Kadam W., Wei B., Li F. Metabolomics of Gastric Cancer. Adv. Exp. Med. Biol. 2021;1280:291–301. - PubMed
17. Tang S.Y., Zhou P.J., Meng Y., Zeng F.R., Deng G.T. Gastric cancer: An epigenetic view. World J. Gastrointest. Oncol. 2022;14:90–109. doi: [10.4251/wjgo.v14.i1.90](https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i1.90). - DOI - PMC - PubMed
18. Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M., Miller M., Bernard B., Hinoue T., Laird P.W., Curtis C., Shen H., et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014;513:202–209. - PMC - PubMed
19. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat. Med. 2015;21:449–456. doi: [10.1038/nm.3850](https://doi.org/10.1038/nm.3850).-DOI – PubMed
20. Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1153-1162
21. Min H.Y., Lee H.Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. Exp. Mol. Med. 2022;54:1670–1694. doi: [10.1038/s12276-022-00864-3](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3).
22. Nakayama, I., Qi, C., Chen, Y. et al. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target. Nat Rev Clin Oncol. 2024; 21, 354–369
23. Bass, A.J.; Thorsson, V.; Shmulevich, I.; Reynolds, S.M.; Miller, M.; Bernard, B.; Hinoue, T.; Laird, P.W.; Curtis, C.; Shen, H.; et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014, 513, 202–209.
24. Cristescu, R.; Lee, J.; Nebozhyn, M.; Kim, K.M.; Ting, J.C.; Wong, S.S.; Liu, J.; Yue, Y.G.; Wang, J.; Yu, K.; et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat. Med. 2015, 21, 449–456.
25. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):e60-70
26. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al . Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet. 2015 Jun;52(6):361-74
27. Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, Lauwers GY. Familial Gastric Cancers. Oncologist. 2015 Dec;20(12):1365-77
28. Díaz Del Arco C, Fernández Aceñero MJ, Ortega Medina L. Molecular Classifications in Gastric Cancer: A Call for Interdisciplinary Collaboration. Int J Mol Sci. 2024 Feb 24;25(5):2649
29. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

