



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ROL DE LAS PLAQUETAS EN EL DESARROLLO Y PROGRESION DEL CANCER GASTRICO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: FRANCISCO LÓPEZ GONZÁLEZ
PROFESOR GUIA: Dr. RODRIGO MOORE CARRASCO

Talca-Chile
2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **Francisco Ulises López González**, cédula de Identidad N° **19.042.888-5** autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, **SI** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

Título de la memoria o tesis:	ROL DE LAS PLAQUETAS EN EL DESARROLLO Y PROGRESION DEL CANCER GASTRICO
Unidad Académica:	FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Carrera o Programa:	TECNOLOGÍA MÉDICA
Título y/o grado al que se opta:	LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA
Nota de calificación	6,8

Timbre Escuela

Firma de Alumno	<u></u>
Rut:	<u>19.042.888 - 5</u>
Fecha:	<u>05 / 03 / 19</u>

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCION	4
3. OBJETIVOS	6
4. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
4.1 CÁNCER	7
4.2 Cáncer Gástrico	9
4.2.1 Epidemiología.....	11
4.2.2 Diagnóstico y tratamiento	14
4.2.3 Fisiopatología	18
4.3 Alteraciones de la Hemostasia en el cáncer	22
4.3.1 Coagulación.....	23
4.3.2 Fibrinólisis	26
4.3.3 Plaquetas.....	27
4.4 Plaquetas y cáncer gástrico.....	30
4.4.1 Evidencia epidemiológica de la relación plaqueta – cáncer gástrico.....	34
4.4.2 Plaquetas en el pronóstico del cáncer gástrico	37
4.4.3 Plaquetas en la respuesta a tratamiento.	39
4.4.4 Plaquetas como marcador diagnóstico precoz de cáncer gástrico.....	41
4.4.5 Plaquetas como enfoque terapéutico.	43
5. PUNTOS IMPORTANTES	46
6. REFERENCIAS	48

1. RESUMEN

El cáncer gástrico es una de las patologías de mayor importancia a nivel nacional, no solo por su incidencia, sino que también por el diagnóstico tardío asociado a la falta de síntomas y pruebas específicas para detectarlo, lo cual conlleva a un peor pronóstico dentro de la enfermedad. Se busca comprender y actualizar nuevas alternativas de diagnóstico temprano que logren identificar a la población enferma o con alto riesgo y nuevas terapias que aborden distintos aspectos como por ejemplo la relación entre cáncer gástrico y las plaquetas, ya que estas se ven alteradas en distintos tipos de neoplasias, causando coagulopatías o alteraciones numéricas y funcionales de las mismas, lo cual se ha visto favorece la progresión del cáncer. Es de gran interés el desarrollo de nuevas investigaciones y actualización del conocimiento existente en esta área por los beneficios que puedan conllevar a largo plazo al entendimiento y mejor tratamiento de esta enfermedad tan presente en nuestro país. Este trabajo de revisión pretende comprender de mejor manera la relación existente entre plaquetas y el desarrollo y progresión del cáncer gástrico, para revelar nuevos abordajes en diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

2. INTRODUCCION

Se ha descrito en base a la evidencia presente la existencia de un vínculo entre las alteraciones plaquetarias y el desarrollo del cáncer gástrico, este hecho es importante debido a la incidencia que presenta esta patología a nivel mundial y local, encontrándose este tipo de cáncer dentro de los que causan un mayor número de fallecidos, es por lo tanto de importancia conocer los mecanismos que pueden estar implicados en estas neoplasias.

Las plaquetas corresponden a fragmentos de citoplasma de los megacariocitos, presentan un tamaño de entre 2 a 3 μm , la función clásica de estas células es contribuir a la hemostasia por medio de la formación de coágulos junto a los factores de la coagulación, de forma simple las plaquetas reaccionan con moléculas liberadas en el sitio de la lesión, adhiriéndose a proteínas de la matriz extracelular, lo que corresponde a la primera etapa de la formación del coagulo en la cual intervienen las plaquetas. Una vez activadas las plaquetas estas estimulan y favorecen la agregación de otras plaquetas por medio de citoquinas y moléculas liberadas en este proceso.

En cuanto al cáncer de estómago o cáncer gástrico, este comienza cuando se forman células cancerosas en el revestimiento interno del estómago, pudiendo llegar a causar un tumor, esta neoplasia se desarrolla lentamente y en un gran número de casos cursa sin sintomatología específica. Las causas del porque comienzan a desarrollarse estas células cancerosas no se conoce, sin embargo existen asociaciones caracterizadas que favorecen el desarrollo de la enfermedad, se tiene así que ser portador de la bacteria *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo, así como presentar una gastritis crónica, padecer anemia perniciosa y tumores en el estómago llamados pólipos aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer,

otros factores de riesgo más generales son: el hábito de fumar, obesidad, una dieta alta en alimentos ahumados o salados, cirugía estomacal por úlcera, infecciones víricas, trabajadores de industrias de carbón, metal, madera o caucho, además de la exposición a sustancias cancerígenas.

En la actualidad existe una gran cantidad de información e investigaciones en proceso que buscan dilucidar y comprender de mejor forma los mecanismos implicados en el cáncer gástrico, la presente revisión busca profundizar en la literatura existente el rol que desempeñan las plaquetas en esta enfermedad, y la forma en que puede emplearse a futuro las nuevas perspectivas que se encuentran en investigación.

3. OBJETIVOS

- Objetivo general
 - Analizar la literatura sobre el rol de las plaquetas en el desarrollo y progresión del cáncer gástrico y los factores comprometidos.
- Objetivos específicos
 - Definir los criterios de búsqueda para llevar a cabo la investigación.
 - Buscar en las bases de datos de PubMed, SciELO y ScienceDirect estudios relacionados al rol de las plaquetas en el desarrollo de la neoplasia gástrica.
 - Analizar la información obtenida y comprender el rol específico de las plaquetas en las neoplasias.
 - Mostrar las evidencias existentes de alternativas terapéuticas y de diagnóstico basado en la reacción plaqueta-célula tumoral.

4. REVISION BIBLIOGRAFICA

4.1 CÁNCER

En términos generales el cáncer corresponde a una enfermedad que se desarrolla a través del tiempo e involucra la división descontrolada de las células del cuerpo, el cáncer se puede desarrollar en distintos tipos de tejidos, sin embargo, cada uno posee cualidades únicas y específicas que le confieren un determinado número de factores de riesgo y patologías que han sido descritas a lo largo de los años y se han podido hallar vínculos o procesos básicos en el desarrollo de estas enfermedades que son similares en sus distintas formas (1).

El problema más importante en la patología del cáncer es la distinción entre tumores benignos y tumores malignos. Un tumor es cualquier proliferación anormal de células, que puede ser benigna o maligna. Un tumor benigno, como una verruga cutánea común, permanece confinado en su ubicación original, sin invadir el tejido normal circundante ni extenderse a sitios del cuerpo distantes. Un tumor maligno por otra parte es capaz de invadir tanto el tejido normal circundante como de propagarse por todo el cuerpo a través de los sistemas circulatorio o linfático (metástasis). Solo los tumores malignos se denominan correctamente cánceres, y es su capacidad para invadir y hacer metástasis lo que hace que el cáncer sea tan peligroso. Mientras que los tumores benignos generalmente se pueden extirpar quirúrgicamente, la propagación de tumores malignos a sitios distantes del cuerpo a menudo los hace resistentes a este tratamiento localizado (2).

Tanto los tumores benignos como los malignos se clasifican según el tipo de célula del que surgen. La mayoría de los cánceres se clasifican en uno de tres grupos principales: carcinomas, sarcomas y leucemias o linfomas. Los carcinomas, que incluyen aproximadamente el 90% de los cánceres humanos, son tumores malignos de las células epiteliales. Los sarcomas, que son raros en los seres humanos, son tumores sólidos de los tejidos conectivos, como los músculos, huesos, cartílagos y tejidos fibrosos. Leucemias y linfomas, que representan aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas humanas, surgen de las células formadoras de sangre y de las células del sistema inmunitario, respectivamente (2, 3).

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. Se ha establecido que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos, se origina en alteraciones del material genético, en este sentido se habla de mutaciones (4). Estas mutaciones le confieren a una célula en particular la capacidad de dividirse a una tasa mayor que aquellas células consideradas normales y generar de esta manera una descendencia que conserva la mutación que la llevo a esto, las cuales por lo tanto corresponden a clones de esta. Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente (1).

Existen diversas causas que se asocian a el desarrollo de estas mutaciones celulares en las distintas líneas, a su vez, se han establecido relaciones que se establecen como factores de riesgo hacia canceres específicos. La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) ha identificado varias causas de cáncer, que incluyen: luz solar, tabaco, productos farmacéuticos, hormonas, alcohol, parásitos, hongos, bacterias, virus, pescado salado, polvo de madera y hierbas. Por otra parte el Fondo Mundial de Investigación del Cáncer y el Instituto Estadounidense para la Investigación del Cáncer han determinado otras causas de

cáncer, que incluyen betacaroteno, carne roja, carnes procesadas, dietas bajas en fibra, no amamantamiento, obesidad, altura adulta elevada y estilos de vida sedentarios (5).

La radiación y muchos carcinógenos químicos actúan dañando el ADN e induciendo mutaciones. Estos carcinógenos se conocen generalmente como agentes iniciadores, ya que se cree que la inducción de mutaciones en genes diana clave es el evento inicial que conduce al desarrollo del cáncer. Otros carcinógenos contribuyen al desarrollo del cáncer al estimular la proliferación celular, en lugar de inducir mutaciones. Dichos compuestos se denominan promotores tumorales, ya que el aumento de la división celular que inducen es necesario para el crecimiento de una población de células proliferativas durante las primeras etapas del desarrollo del tumor (2).

4.2 Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma (entre el 90% a 95% de los casos), el cual en sí afecta a células secretoras o glandulares que se encuentran revistiendo ciertos órganos y tejidos, donde estas células son las encargadas de producir y liberar sustancias como el moco y jugos digestivos, entre otros. Este tipo de cáncer se desarrolla de forma más común en las células que forman parte del revestimiento interno del estómago y por tanto de la mucosa (6). A su vez se han identificado dos tipos histológicos principales de adenocarcinomas gástricos, con características epidemiológicas, clínicas, anátomo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico intestinal, es aquel que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal (tipo intestinal) y otro difuso (tipo difuso), que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal (7, 8), los cuales se pueden apreciar en la figura 1. El tipo intestinal tiene sus límites más precisos, invade por vía sanguínea produciendo metástasis hepáticas y es de progresión más lenta, el de este tipo sigue una cascada histológica que comienza por gastritis activa, sigue con gastritis crónica atrófica,

metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma, este tipo de cáncer se localiza principalmente en el cuerpo y en la incisura del estómago, es también más predominante en hombres de edad media, mientras que el tipo difuso se origina en la mucosa sana sin metaplasia intestinal, puede ocurrir a cualquier edad, pero más en jóvenes, compromete el cuerpo, fondo o el estómago entero, el tipo difuso invade la pared gástrica entera, produce metástasis peritoneal por vía linfática, y es de progresión más rápida y de peor pronóstico (3).

Aunque una gran cantidad de factores de riesgo son asociados con el adenocarcinoma gástrico, todavía no existen causas definidas. Es muy probable que la patogenia sea multifactorial. Si bien se ha postulado mucho la existencia de una secuencia de cambios premalignos histológicos, que progresan de gastritis atrófica a metaplasia intestinal y finalmente al adenocarcinoma gástrico, esos cambios histológicos premalignos pueden ser necesarios, pero claramente no son suficientes para el desarrollo de esta patología. *Helicobacter pylori* está fuertemente implicado en la etiología del cáncer gástrico. El riesgo de infección a lo largo de toda la vida en países desarrollados es 40 a 60 %, pero es muy alto en países en vías de desarrollo donde puede alcanzar hasta 90 %, como podemos observar en Latinoamérica (9, 10).

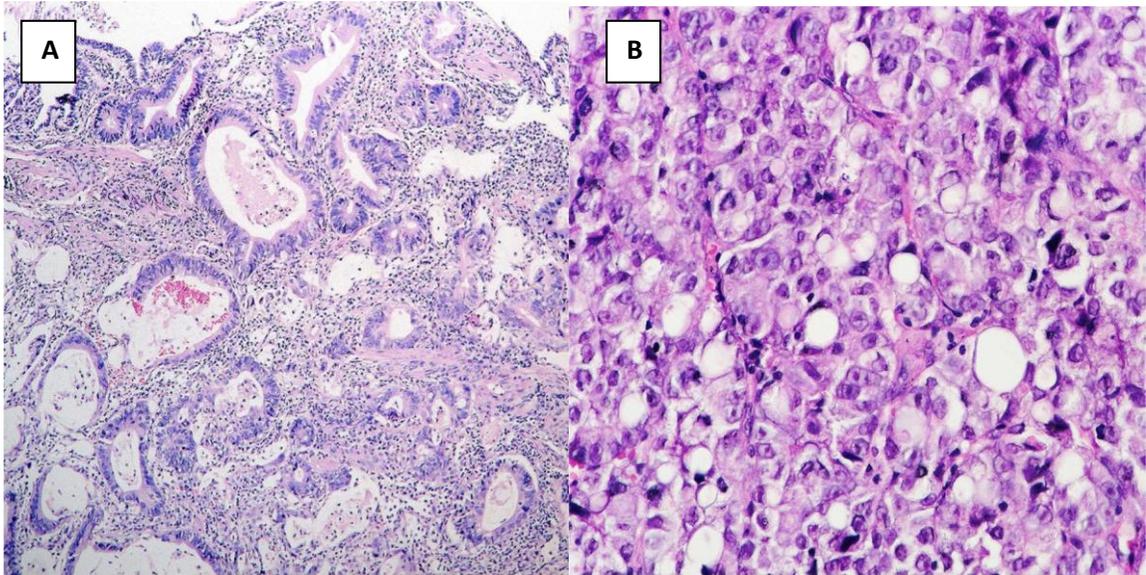


Figura 1: Tinciones de las dos formas histopatológicas distinguibles, Cáncer gástrico intestinal (A) y Cáncer gástrico difuso (B) Fuente: Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos 2015. (11).

4.2.1 Epidemiología

En la actualidad el cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente del mundo, solo siendo superado por el de pulmón (12). Sin embargo esta enfermedad se caracteriza por presentar una distribución heterogénea a nivel geográfico, esto debido a que se puede encontrar en datos epidemiológicos que en regiones como América del Norte y Europa occidental, el número de muertes ha disminuido constantemente en el último tiempo, en cambio países de Asia y Latinoamérica han mantenido sus tasas de mortalidad debido a esta enfermedad (13). Chile se encuentra entre los países con las tasas más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur (7). Si bien el cáncer gástrico se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo, en Chile corresponde a la principal causa de muerte por tumores malignos, afectando a 17,6 por cada 100.000 personas y causando 3.000 muertes por año (10).

En relación a esta mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres, sumando cerca de 3200 fallecidos por año, lo que equivale a una tasa de mortalidad de 19/100.000 habitantes lo que se puede apreciar en la figura 2 (3), es debido a esto que es reconocido como un problema y prioridad de Salud Pública para el país (7, 14). No obstante al interior del país la tasa de mortalidad también es variable, siendo más frecuente en regiones de Chile central que en los extremos geográficos (15), se ha visto así que dentro del país, existen regiones de alta mortalidad y prevalencia de la enfermedad, como lo son las regiones de Aysén, Araucanía, Los Lagos, Los Ríos, Bio-Bío y Maule, y otras de mortalidad intermedia como la Zona central, si bien estos datos son claros aún no se ha logrado determinar con certeza una asociación que indique la causa del porque ciertas regiones a nivel nacional presentan tasas elevadas de morbilidad y mortalidad, se han realizado estudios que buscan determinar una asociación directa y que se pueda relacionar a poblaciones donde la prevalencia es alta como en países de Asia, teniendo como foco la dieta, consumo de agua o estilo de vida seguido por las poblaciones en estudio, los cuales no han llegado a resultados que resulten concluyentes y que permitan determinar un factor de riesgo en las regiones más afectadas a nivel nacional (16, 17).

Mortalidad Cáncer de estómago según género, Chile años seleccionados

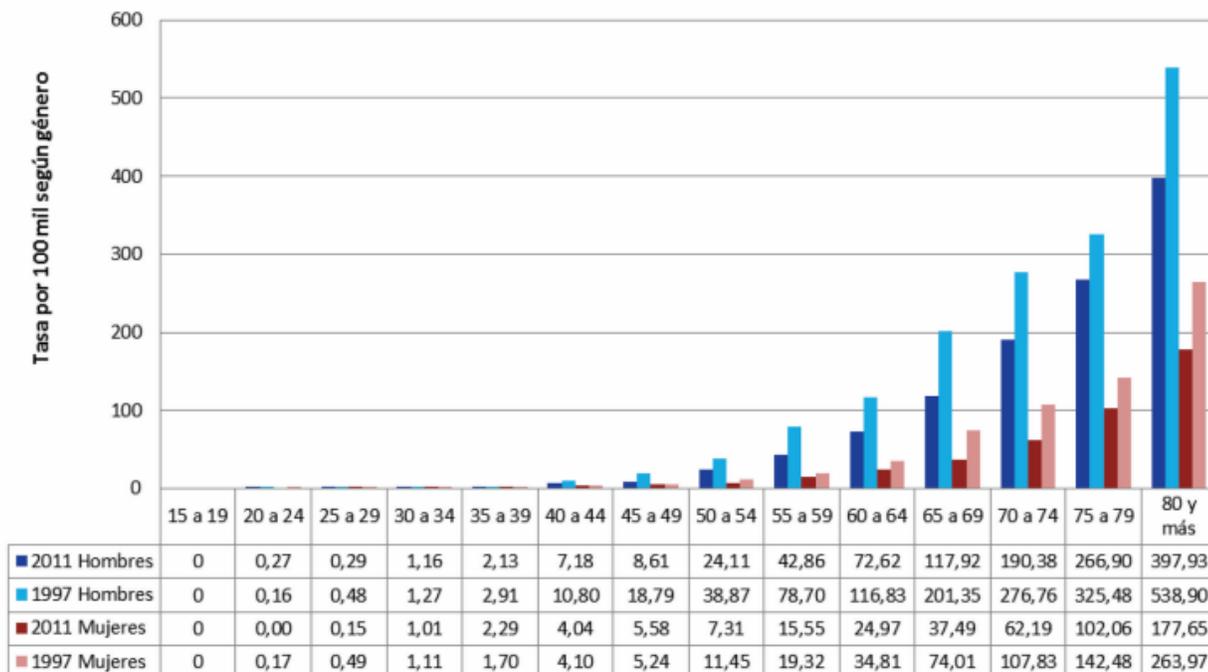


Figura 2: Mortalidad del cáncer gástrico según género. Fuente: MINSAL 2014 (7).

La edad promedio del diagnóstico de cáncer gástrico es de 58 años, y cerca de 2/3 de la población llega a consultar en estadios avanzados en los cuales la opción de cirugía no representa beneficios para el paciente, ya que el pronóstico de esta neoplasia está en directa relación con el estadio al momento de la confirmación, teniendo tasas de recuperación más alta en aquellos pacientes que obtengan un diagnóstico temprano de su enfermedad. Se estima que anualmente en Chile se hospitalizan cerca 5.000 personas diagnosticadas con el carcinoma, de este número solo un 35% logra operarse siendo la gran mayoría atendida por el sistema público nacional (3).

4.2.2 Diagnóstico y tratamiento

El cáncer gástrico por lo general es diagnosticado de forma muy tardía, lo que contribuye a su alto grado de mortalidad, esto principalmente porque cursa en la mayoría de los pacientes de forma asintomática hasta etapas avanzadas de la enfermedad, por lo tanto, es de importancia para la sobrevivencia del paciente una pesquisa temprana y oportuna para evaluar el compromiso y el tratamiento a efectuar.

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza cuando el paciente concurre al centro asistencial por los diversos signos y síntomas dentro de los que destacan, poco apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, malestar impreciso en el abdomen, acidez, sangre en las heces o vomito con o sin sangre, este diagnóstico puede ser realizado por medio de una de las siguientes técnicas: endoscopia gastrointestinal superior, tomografía por emisión de positrones y laparoscopia de estadificación. Los diagnósticos realizados evidencian ya sea una lesión temprana o tardía a nivel de epitelio o mucosas, como también estados de invasión a otros tejidos que puede ser útil en la etapificación del cáncer gástrico y elección del tratamiento a seguir en el individuo (18).

En Chile el diagnóstico se realiza preferentemente mediante una endoscopia digestiva alta y la biopsia (Figura 3). La endoscopia además de visualizar la lesión determina su forma macroscópica, tamaño, localización y en ojos experimentados una estimación de la profundidad (19). Desde el punto de vista macroscópico el cáncer gástrico se puede clasificar en lesiones incipientes y avanzadas. Esta clasificación ha sido propuesta en la década del 60 por la asociación japonesa para el estudio del cáncer gástrico, persiste hasta nuestros días y se utiliza en la práctica habitual del manejo de estos pacientes (20). Tiene un significado pronóstico y determina en la mayoría de los casos la conducta a seguir.

FLUJOGRAMA

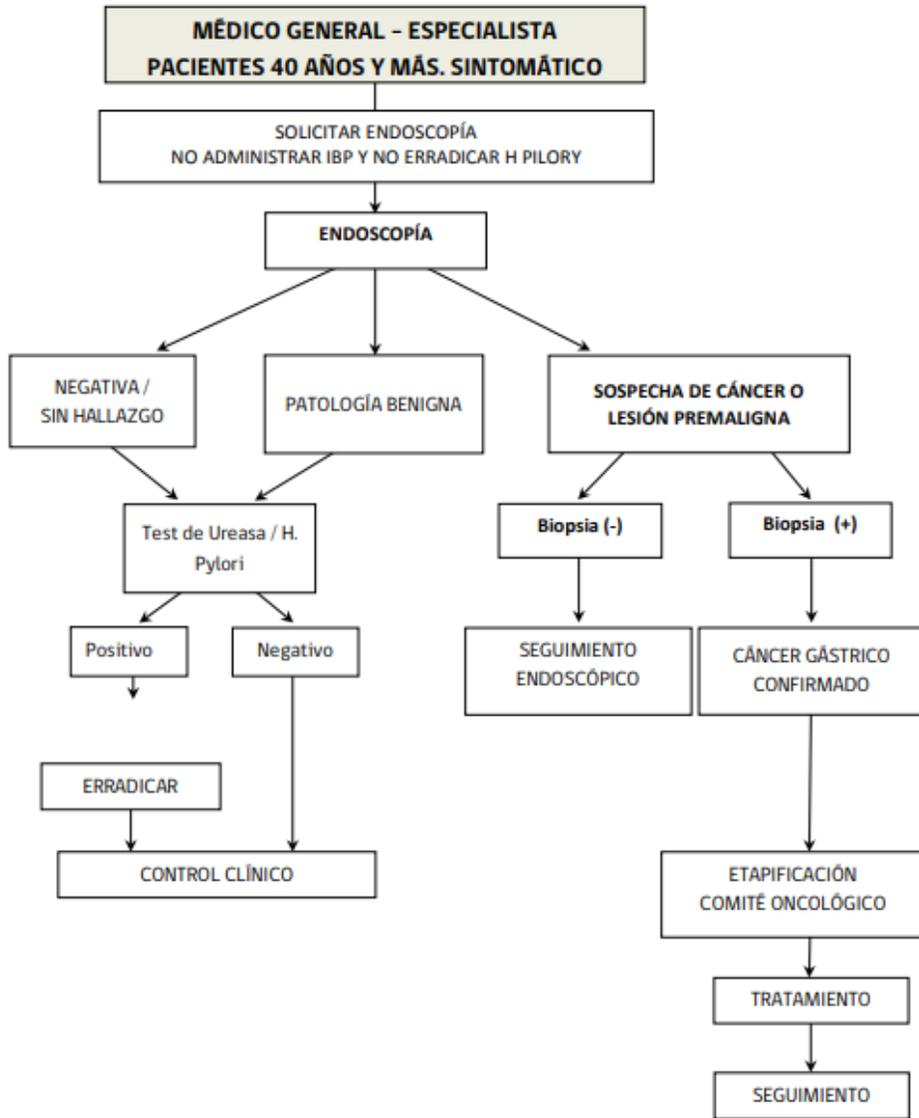


Figura 3: Flujoograma de diagnóstico propuesto por MINSAL 2014. Fuente: MINSAL (7).

Además de la endoscopia, se cuenta con la radiología con doble contraste (29), que permite, al igual que la endoscopia, determinar la forma macroscópica, el tamaño y

localización de la lesión. Es sin lugar a dudas una buena herramienta para el cirujano puesto que agrega una visión más panorámica de la característica de la lesión y de los límites proximal y distal (19).

Debido a lo invasivo que pueden resultar las técnicas ya mencionadas es que existe una gran necesidad de pruebas de detección no invasivas que puedan aplicarse a grandes poblaciones para evaluar el riesgo de cáncer o detectar casos tempranos de cáncer gástrico. Es así como surgen y se han estudiado distintos marcadores presentes en suero que puedan resultar útiles para evaluar la presencia o sospecha de la enfermedad precozmente, dentro de estos marcadores se encuentra el nivel de pepsinógeno (PG) en suero el cual ha mostrado un gran potencial para establecer el grado de atrofia gástrica en algunas poblaciones. El pepsinógeno I (PGI) se secreta en la mucosa gástrica fúndica, y el pepsinógeno II (PGII) se secreta tanto en la mucosa fúndica como en la antropilórica. En presencia de atrofia de la mucosa fúndica, puede haber una disminución tanto de la PGI como de la PGII, pero la PGI generalmente muestra una disminución más marcada (21). En Japón, la atrofia gástrica grave se diagnostica cuando los niveles séricos de PGI son $<70 \mu\text{g} / \text{L}$ y una relación PGI / PGII es <3 ; estos niveles han demostrado ser útiles para la identificación de sujetos de alto riesgo, a quienes se les debe ofrecer seguimiento con estudios como los ya mencionados en donde se debe evaluar el compromiso gástrico existente (22, 23).

En el último tiempo se han estudiado nuevos marcadores que representen una utilidad para el diagnóstico precoz y no invasivo del cáncer gástrico, de este modo surge la evidencia del gen Reprimo, del cual se sabía con anterioridad que se metilaba frecuentemente en varios tipos de cáncer, pero rara vez en tejidos no malignos (24). Sin embargo, los últimos estudios realizados indican a Reprimo, como un biomarcador potencial para la detección temprana del cáncer gástrico. Reprimo es un mediador aguas abajo de la detención del ciclo celular en G2 inducida por p53. Por lo tanto, cuando se sobre expresa este gen induce la detención del

ciclo celular en la fase G2, lo que indica que tiene como ya se mencionó una función supresora de tumores (24-26).

Es debido a la anulación funcional evidenciada por la metilación de ADN del gen supresor de tumores p53 y sus mediadores posteriores, como Reprimo, que existe un desarrollo progresivo de las células cancerígenas las cuales se pueden replicar en el transcurso de la enfermedad. En base a lo anterior es que Reprimo es considerado un marcador útil para evaluar la presencia de cáncer ya que su metilación se vincula fuertemente a una patología de carácter gástrico.

Otros estudios han propuesto otros marcadores serológicos para la detección de lesiones gástricas precancerosas o cáncer gástrico temprano, como el factor 3 del trébol, la hipermetilación de genes distintos a Reprimo y los microARN, los cuales son objeto de una intensa investigación en la actualidad (22).

En cuanto al tratamiento se describen diversas opciones, las cuales van a depender de tipo y estado de cáncer, además de la condición general del paciente, ya que en estados tempranos puede ser tratado por medio de cirugía o en casos más avanzados por medio de quimioterapia y radioterapia, sumado a la resección del área con lesión. Además, se describen terapias adyuvantes y agentes específicos moleculares los cuales están siendo investigados por su gran utilidad en el pronóstico, supervivencia y recuperación de los pacientes con cáncer gástrico (18, 27, 28).

4.2.3 Fisiopatología

En cuanto a la etiología de este padecimiento, se han realizados múltiples estudios en los cuales se ha buscado una asociación de factores dietéticos a la progresión del cáncer gástrico, si bien se ha demostrado que existe una relación, no se ha podido establecer con certeza la asociación directa al desarrollo de la neoplasia (16). Del mismo modo, se han podido identificar asociaciones de baja magnitud, dentro de las cuales se incluye tabaquismo, la ingesta de sal, alimentos ahumados, nitritos y tocino (como factores dietéticos), también el hecho de poseer parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico (7, 29), en cuanto a esto último un pequeño grupo de pacientes se da el cáncer gástrico hereditario difuso, el cual se encuentra asociado al gen E-Cadherina (5, 13). También se vincula este tipo de neoplasia a estratos socioeconómicos bajos, el sexo masculino, la raza negra, la presencia de adenomas gástricos, el grupo sanguíneo A, la anemia perniciosa y la gastritis crónica (7). Otro aspecto a destacar es el hecho de cuando personas de zonas de alto riesgo emigran a zonas de bajo riesgo sus descendientes presentan una incidencia menor que sus progenitores (16). El factor más importante y relevante en el último tiempo corresponde a la evidencia que existe de que *Helicobacter pylori* se correlaciona con la patogenicidad de esta condición maligna, debido a que la infección induciría alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que podrían ser precursores de cáncer (7, 9, 30).

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa capaz de colonizar la mucosa gástrica y provocar una respuesta inmune en el huésped. La infección se adquiere predominantemente en la primera infancia y permanece presente de por vida si no se trata con antibióticos. Se ha estimado que al menos el 50% de los adultos en todo el mundo albergan la infección por *Helicobacter pylori* (31), aunque la infección siempre causa una respuesta inmune e inflamación de la mucosa gástrica, la mayoría de los individuos infectados permanecen asintomáticos. sin embargo, aproximadamente del 10 al 15% de los individuos infectados desarrollan úlceras gástricas o duodenales, y otro 1 a 3% desarrollan cáncer gástrico (10, 31). En algunos individuos, la infección conduce a gastritis con predominio de antro, caracterizada por el aumento de la producción de ácido gástrico (hiperclorhidria) en el antro

del estómago, un estado asociado con el desarrollo de úlcera duodenal. Este curso de la enfermedad es divergente del desarrollo de gastritis atrófica en el cuerpo del estómago, que en su lugar conduce a una menor producción de ácido gástrico, un sello distintivo en la progresión hacia el tipo intestinal de cáncer gástrico (9). La atrofia puede ser seguida por metaplasia intestinal, lo que conduce a cambios aún más drásticos en el ambiente gástrico, seguido de displasia y, finalmente, adenocarcinoma gástrico. Está bien establecido que la atrofia de la mucosa del cuerpo conduce a una disminución de la secreción de ácido, y esto se encuentra altamente asociada con el desarrollo de cáncer gástrico. La forma en que la infección crónica y la inflamación conducen al cáncer en algunos individuos dejando a la mayoría sin síntomas aún no se describe, pero se cree que depende de una combinación de susceptibilidad del huésped, factores ambientales y patogenicidad bacteriana (32).

En términos anatómo-patológicos, como ya fue mencionado, existen dos formas microscópicas distinguibles: la forma intestinal, en la cual las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos; y la forma difusa, que es más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico (19).

Cuando se habla de histología sobre el adenocarcinoma de tipo intestinal se puede indicar que es el tipo histológico que predomina en áreas de alto riesgo de cáncer gástrico y además es el tipo asociado con la disminución global en la incidencia de cáncer gástrico. Por lo general, se presenta en individuos entre 55 y 80 años de edad, y la proporción de hombres y mujeres es de 2:1. Histológicamente, se caracteriza por células epiteliales malignas que muestran cohesión y diferenciación glandular infiltrándose en el estroma. Las células tumorales pueden mostrar diversos grados de atipia nuclear y presentar estructuras tubulares, trabeculares, papilares o túbulo-papilares (22).

Por otro lado, el adenocarcinoma de tipo difuso se ve más frecuente en pacientes más jóvenes (40-60 años de edad), se puede apreciar una mayor incidencia aunque no tan marcada

en el sexo masculino (14), y generalmente conlleva un peor pronóstico que el tipo intestinal. Este tumor está compuesto por células discohesivas que se infiltran en el estroma individualmente o en grupos pequeños. En algunos casos, el tumor puede formar masas sólidas, pero incluso en estos casos las células parecen estar sueltas, con poca cohesión y no forman cordones epiteliales. Ocasionalmente, se pueden observar pequeños lúmenes glandulares, formadas por células que no tienen polaridad y están rodeadas por una infiltración difusa de células tumorales aisladas (1). Una variante del tipo histológico difuso es el adenocarcinoma de células en anillo de sello. Por definición, debe estar compuesto predominantemente de células en anillo de sello. Estas células se caracterizan por una abundante mucina citoplásmica que desplaza el núcleo a la periferia (22).

Otra variante que se puede presentar de forma más aislada son los adenocarcinomas mucinosos (coloides) los cuales pueden originarse en adenocarcinomas de tipo intestinal o difuso. Estos tumores están compuestos por células epiteliales malignas que flotan sueltas o en pequeños grupos en grandes áreas mucinosas. En algunos casos, pueden observarse células en anillo de sello. Por definición, los reservorios mucinosos extracelulares constituyen al menos el 50% del tumor (8, 33).

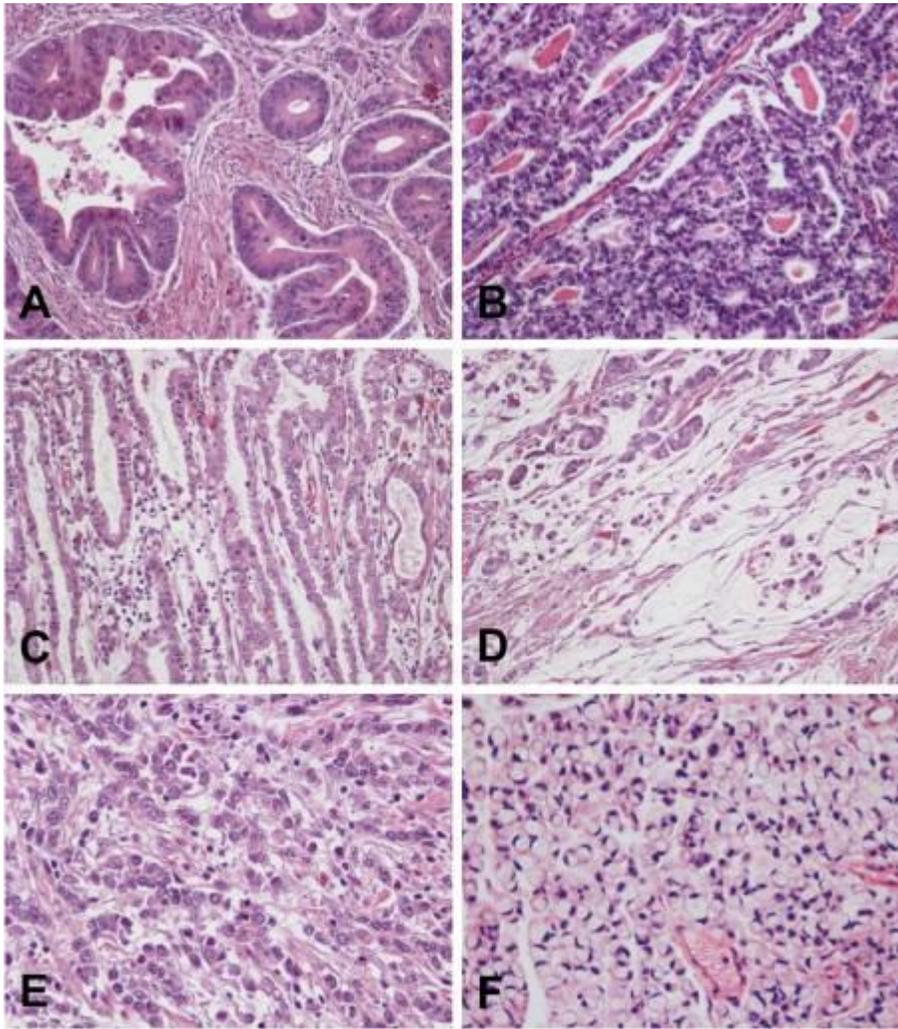


Figura 4: Adenocarcinoma gástrico. A, B y C, tipo intestinal: Se muestran tres tumores diferentes con formación de glándulas irregulares, túbulos y papilas. D, adenocarcinoma mucinoso, con pequeños grupos de células tumorales que flotan en grupos de mucina. E y F, tipo difuso: Se muestran dos tumores diferentes compuestos de células individuales no cohesivas que se infiltran en el estroma. El carcinoma de células en anillo de sello (F) está formado por células con abundante mucina intracitoplasmática y núcleos desplazados a la periferia. Esta morfología es característica de este tipo de tumor. Fuente: Gastric cáncer: Overview 2013 (22).

“El cáncer gástrico generalmente se localiza en el antro pilórico y en el píloro, pero en el 25% de los casos en el cuerpo (*corpus*) y el fondo del estómago. Los síntomas clínicos del cáncer gástrico a menudo son inespecíficos y, por lo tanto, se diagnostican solo en la etapa

avanzada” (34). Actualmente se piensa que el cáncer gástrico variedad intestinal tiene un desarrollo escalonado desde un epitelio normal a adenoma y carcinoma, con cada uno de los peldaños, se asocia una mutación genética específica. Aparentemente el desencadenante inicial es la inflamación crónica asociada a la infección crónica por *Helicobacter pylori* (17). La ureasa producida por *Helicobacter pylori* permite la colonización bacteriana de la mucosa gástrica catalizando la hidrólisis de urea en dióxido de carbono y amoníaco, lo que provoca un aumento local del pH y alteraciones de las propiedades del moco que favorecen la supervivencia del patógeno (31, 35).

4.3 Alteraciones de la Hemostasia en el cáncer

El cáncer en sí conduce a una serie de anormalidades en el organismo, asociado a la proliferación anormal de células, que genera un desequilibrio en aspectos como la secreción de sustancias las que pueden ser mediadores en distintas vías de señalización o activadores de un sin número de rutas metabólicas o celulares que no se activan en condiciones normales. Es así como se ha descrito que el cáncer puede llevar a un desbalance de la hemostasia por medio de la generación de citoquinas las que a largo plazo puede resultar un factor protector para aquellas células tumorales que poseen las mutaciones específicas para generar las alteraciones a nivel de hemostasia, por ejemplo, al activar plaquetas y que estas se agreguen sobre las células cancerígenas les otorgara un ambiente que les protegerá de la respuesta inmune del organismo (36).

El tromboembolismo venoso es una causa común de muerte en pacientes con cáncer, quienes tienen aproximadamente 7 veces más probabilidades de sufrir trombosis venosa en comparación con individuos sanos. El riesgo de trombosis aumenta en una variedad de tipos de cáncer, incluidos los cánceres de pulmón y de mama (37).

Los trombos se forman en condiciones de flujo sanguíneo bajo (siendo un flujo sanguíneo normal de 4500 ml/min^{-1}) y oxigenación reducida (hipoxia), y esto se observa comúnmente en tumores sólidos. La respuesta vascular que sigue a la hipoxia se controla en gran parte mediante la estabilización de la subunidad α del factor inducible por hipoxia (HIF) 1. Los objetivos transcripcionales de HIF1 incluyen factores anti y procoagulantes (estos últimos incluyen factor tisular e inhibidor del activador del plasminógeno) (38).

En el microentorno del trombo, ocurren diversos procesos los cuales están dirigidos a restaurar la integridad del vaso a través de la activación, adhesión y agregación plaquetarias lo que se define como la hemostasia primaria, seguidos de las cascadas de coagulación, generación de trombina y deposición de coágulos de fibrina que vendría a ser parte de la hemostasia secundaria. En la literatura se han descrito múltiples estudios sobre el cáncer gástrico, en los cuales se ha evidenciado los cambios de diversa magnitud que ocurren en los eventos relacionados con la coagulación durante la patogénesis del tumor, la progresión y la metástasis, además de una activación sistémica por parte de tumores dirigida a la hemostasia y trombosis. Existen diversos efectores moleculares y celulares participan en la conversación cruzada entre la hemostasia y los tumores (39).

4.3.1 Coagulación

La estrecha relación entre el cáncer y la trombosis se conoce desde 1865, cuando Armand Trousseau (40, 41) describió por primera vez una asociación clínica entre la trombosis y un cáncer aún no diagnosticado. El cáncer favorece la activación de la coagulación sanguínea con la aparición de un estado hipercoagulable o Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

crónica en estos pacientes. Las anomalías en una o más pruebas de coagulación son comunes en pacientes con cáncer, incluso sin manifestaciones tromboticas o hemorrágicas (42).

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome adquirido, secundario a patologías subyacentes, donde la activación localizada de la coagulación y la respuesta inflamatoria generalizada, pueden llevar a daños tisulares y microvasculares donde la isquemia no es fácilmente identificable por métodos clínicos habituales o por mediciones de laboratorio simples, sin embargo, se puede manifestar con falla renal, hepática, respiratoria o alteraciones del sistema nervioso central (43).

La patogenia de la activación de la coagulación sanguínea en el cáncer es compleja y multifactorial. Sin embargo, una característica única en la malignidad es el papel que desempeña la expresión de propiedades promotoras de coágulos asociadas a células tumorales. Estas propiedades conducen a la activación de la cascada de coagulación, con la generación de trombina y fibrina, y la estimulación de plaquetas, leucocitos y células endoteliales que exponen sus características procoagulantes celulares. Varios de estos mecanismos pueden contribuir al desarrollo y la progresión del tumor (39, 44).

El factor tisular, presente en el subendotelio, juega un papel central en el inicio de la coagulación: normalmente no está expuesto hasta que ocurre una lesión vascular; en ausencia de esta, los monocitos e incluso las células cancerígenas, pueden expresarlo y activar la coagulación. En la CID se produce una activación celular que genera presencia de micropartículas procoagulantes en el sistema circulatorio, que posiblemente desequilibra la llamada respuesta inmuntrombótica mediada por los neutrófilos, y que lleva a la liberación de citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interleucina 1 (IL-1) (43).

Como se ha señalado en casi la mitad de los pacientes con tumores malignos se han observado anomalías en la coagulación. Más del 90% de los pacientes con lesiones metastásicas se manifestaron con anomalías en la coagulación y / o fibrinólisis, incluidos los complejos de antitrombina III (AT-III), fibrinopéptidos A (FPA) y dímero-D (45). Estudios recientes, con un cohorte limitado de pacientes con cáncer gástrico han demostrado niveles elevados de complejo de trombina-antitrombina (TAT) e inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), con niveles aumentados de dímero D en pacientes con cáncer gástrico en estadio IV. El aumento de los niveles plasmáticos del dímero D se asoció con una reducción de la supervivencia y fue un factor de riesgo significativo para la mortalidad (46). Los niveles de dímero D se correlacionaban con la profundidad de la invasión, el estadio clínico y la afectación de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer gástrico operable (47).

Como producto de degradación de la fibrina, el dímero D se produjo cuando la fibrina reticulada se degradó por la actividad fibrinolítica inducida por plasmina. Actualmente se sabe además que el dímero D no solo puede afectar los sistemas de señalización celular, promover la proliferación celular e inducir angiogénesis, sino también estimular la adhesión celular de las células tumorales a las células endoteliales, afectar las plaquetas y la matriz extracelular (ECM), y en última instancia, inducir el crecimiento y la diseminación de tumores (39, 42, 47, 48).

4.3.2 Fibrinólisis

La CID es un síndrome caracterizado por la activación intravascular sistémica de la coagulación, que conduce a la aparición generalizada de la trombosis (micro) vascular que contribuye a la falla orgánica. Además, las evaluaciones realizadas en estudios de laboratorio muestran la activación de fibrinólisis y sistemas de proteólisis no específicos. El consumo continuo de factores de coagulación y plaquetas, junto con la hiperfibrinólisis y otros efectos proteolíticos dan como resultado sangrado en varios sitios. Importante en este contexto es la medición del dímero D, el cual es el producto de la lisis de la fibrina, que muestra la hiperfibrinólisis en respuesta a la activación de la coagulación y la formación de fibrina. Los resultados de las pruebas de laboratorio demuestran que un proceso de formación de fibrina y fibrinólisis es paralelo al desarrollo de malignidad, cada vez más detectable en aquellos pacientes con metástasis (42, 49).

Las células tumorales también son capaces de interactuar con el sistema fibrinolítico del huésped, debido a la expresión de los activadores del plasminógeno, sus inhibidores y receptores tales como uPAR, anexina II, un co-receptor para el plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno (50). Se estima que, dependiendo de qué lado, pro o antifibrinolítico prevalezca, las manifestaciones clínicas de las alteraciones del sistema de fibrinólisis pueden ser bastante diferentes, desde los síntomas de sangrado observados en la leucemia hasta el trombo embolismo venoso evidenciado en tumores sólidos (42).

La fibrina depositada dentro de la vasculatura del tumor facilita la angiogénesis al proporcionar un excelente andamio para la formación de nuevos vasos. Además, esta matriz de fibrina se une y secuestra una serie de factores de crecimiento (bFGF, VEGF y factor de crecimiento tipo insulina 1) y los protege de la degradación proteolítica (41). La deposición

de fibrina localizada favorece el proceso metastásico al estabilizar la adhesión de las células tumorales o los émbolos asociados a las células tumorales en el endotelio.

Sin embargo, la matriz de fibrina presente en los tumores se encuentra en un estado dinámico, experimentando un depósito y disolución simultáneos por parte del sistema fibrinolítico para ser reemplazado por un estroma de tejido conectivo maduro. Esto destaca un papel crucial de la fibrinólisis en la biología del tumor y la relevancia de la expresión de la proteína fibrinolítica por parte de las células neoplásicas para promover la movilidad y la motilidad de las células. Aunque la deficiencia de fibrinógeno no altera el crecimiento y la angiogénesis del tumor primario en modelos animales, reduce significativamente las metástasis, probablemente debido a la menor adhesión y estabilidad de las células metastásicas (51).

4.3.3 Plaquetas

Las plaquetas son los responsables celulares de la hemostasia primaria. Las plaquetas de la sangre son fragmentos celulares anucleados discoides que se originan en el citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. El diámetro de una plaqueta madura es de 2 a 3 μm , que generalmente permanece viable durante 5 a 9 días. Aproximadamente $2/3$ de las plaquetas circulan en la sangre y $1/3$ se almacena en el bazo. El recuento de plaquetas normal es 150.000 – 400.000 por microlitro de sangre. Cada megacariocito puede producir entre 5.000 y 10.000 plaquetas. Las plaquetas viejas se destruyen por fagocitosis en el bazo y el hígado. Estas células anucleadas previenen el sangrado en las lesiones debido a su capacidad para inducir la coagulación y la formación de trombos. A través de la expresión de moléculas de adhesión y la liberación de su contenido de gránulos, modulan el sistema inmunológico y preservan la integridad vascular (52).

Las plaquetas circulantes están inactivas, pero en el contexto de una lesión vascular se activan por exposición al colágeno, la proteasa de coagulación, la trombina y otras moléculas que normalmente no están presentes en la sangre. Funcionalmente, las plaquetas son células complejas capaces de cambio de forma, producción de proteínas de traducción, liberación de proteínas y metabolitos, interacciones célula-célula y regulación paracrina (53). Cuando la vasculatura está dañada o en vasos enfermos, las plaquetas pueden responder a una gran variedad de agonistas que se unen a receptores específicos localizados en su membrana. La membrana plaquetaria está formada por fosfolípidos y está cubierta con glicoproteínas e integrinas que son esenciales para la adhesión, activación y agregación. Las plaquetas son únicas en su ensamblaje estructural, aunque son anucleadas contienen mitocondrias. La membrana plasmática plaquetaria, compuesta de una bicapa de fosfolípidos, como ya fue mencionado, es el sitio de expresión de varios receptores de superficie y grupos de lípidos que ayudan en la señalización y el tráfico intracelular (54). Estos marcadores incluyen CD36, CD63, CD9, GPCR, IIbIIIa y GLUT-3. Estos receptores de superficie también desencadenan la liberación de gránulos α que desempeñan un papel en múltiples funciones, como la coagulación, la inflamación, la aterosclerosis, la defensa antimicrobiana del huésped, la angiogénesis, la reparación de heridas y la génesis tumoral. Entre estos receptores de superficie, se ha informado que el GPCR desempeña un papel crucial en la secreción de ADP de gránulos densos, que es su principal producto secretor. Los fosfolípidos dispuestos de forma asimétrica presentes en la capa interna de la membrana plasmática mantienen la estabilidad de su superficie durante el estado no procoagulante. Durante la activación, la superficie de las plaquetas expone gradualmente los aminofosfolípidos para iniciar cascadas de coagulación (52).

Las plaquetas contienen: gránulos densos los cuales en su interior almacenan agonistas plaquetarios, como la serotonina y el ADP, que sirven para amplificar la activación de las plaquetas, gránulos alfa los que contienen proteínas que mejoran el proceso de activación y

participan en la coagulación y gránulos lisosomales que contienen glicosidasas y proteasas. Una amplia variedad de receptores transmembrana móviles cubren la membrana plaquetaria, algunos de los cuales son compartidos por otros tipos de células, mientras que otros se expresan solo en plaquetas. Los principales receptores plaquetarios tienen un papel en la hemostasia, pero también se reconoce cada vez más que una variedad de receptores están involucrados en otras funciones plaquetarias menos conocidas, como el crecimiento tumoral, la inflamación, la metástasis o la defensa inmunológica del huésped (55).

Dentro de la estructura de las plaquetas se deben mencionar el sistema canalicular abierto y el sistema tubular denso, el primero es el sistema de "túnel" presente en toda la célula plaquetaria y permanece conectado con la membrana plasmática. El papel principal del sistema canalicular abierto es dar entrada de elementos externos a las plaquetas, así como liberar su contenido de gránulos al exterior (55). Además de ser un sitio de almacenamiento importante para las glucoproteínas de la membrana plasmática, facilita la formación de filopodios durante la activación plaquetaria. El sistema tubular denso de plaquetas es una red de canal cerrado de retículo endoplásmico residual y participa principalmente en el secuestro de calcio con la ayuda de cascadas de reacciones que involucran la activación del receptor PAR-1 acoplado a la proteína G. El citoesqueleto altamente especializado de las plaquetas mantiene sus estructuras discoides y protege a la célula contra el recorte en el torrente sanguíneo este tiene tres componentes principales: el esqueleto de membrana basado en espectrina, el citoesqueleto de actina y la bobina de microtúbulos marginal (52).

Estudios recientes han revelado como el consumo de antiplaquetarios como la aspirina ha disminuido no solo la incidencia de enfermedades cardiovasculares, sino también ha disminuido la incidencia y mortalidad de distintos tipos de cáncer (42, 56). Sumado a esto se han descrito que alteraciones de agregación plaquetaria son frecuentemente observadas en pacientes con cáncer (57). La presencia de cáncer produce anomalías numéricas y funcionales de las plaquetas, la trombocitosis se observa comúnmente en pacientes con

cáncer y se asocia con una menor supervivencia. “La entrada de células cancerígenas en la corriente sanguínea desencadena el reconocimiento mediado por plaquetas y se amplifica mediante receptores de superficie celular, productos celulares, factores extracelulares y células inmunes” (58). Es así como es que las plaquetas pueden influir en el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica, a través de varios mecanismos como lo son: la formación de agregados plaquetarios alrededor de las células tumorales que puede aportar a la supervivencia de las células y darles protección contra la eliminación inmunitaria, esto se ha visto evidenciado en estudios de metástasis hematógica observada en ratones, en donde las células Natural Killer encargadas de lisar aquellas células cancerígenas, ven impedido su actuar debido a la capa protectora brindada por las plaquetas (59, 60). Otro mecanismo es un aumento de la adhesión de células tumorales al endotelio llevando a la extravasación de estas y la síntesis y liberación de productos de los gránulos α , que pueden afectar a la vascularización del tumor y facilitar su diseminación al torrente sanguíneo (48), proteínas de adhesión celular endotelial de plaquetas y también pueden facilitar la metástasis al aumentar la extravasación de células tumorales, una hipótesis apoyada por la observación de que las metástasis tumorales se reducen en ratones que carecen de las moléculas de adhesión vascular P- y L-selectina (61). Durante la disfunción endotelial, las células endoteliales se activan y contribuyen a la patogénesis de la trombosis. Como tal, se ha demostrado que la hipoxia promueve la liberación de factor de Von Willebrand de los cuerpos de Weibel-Palade en células endoteliales (50).

4.4 Plaquetas y cáncer gástrico

La patología del cáncer cursa con múltiples cambios complejos dentro de la célula tumoral de origen y en el microambiente, alimentando una serie de efectos para la progresión y diseminación de la enfermedad. Se han definido en base a distintos autores características distintivas del cáncer: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, resistencia a la muerte celular, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, y metástasis, además en los últimos años se han añadido

otras características esenciales, como las alteraciones celulares y microambientales necesarias para la transformación maligna, la desregulación de la energía celular, evadir la destrucción inmune, la inestabilidad genómica y la inflamación promotora de tumores (62). Dentro de estas características se debe tomar en cuenta con particularidad el microambiente que es un factor decisivo en la progresión del cáncer, este microambiente consta de matriz extracelular, así como de miofibroblastos y reproductores celulares, como fibroblastos, células neuroendocrinas, células adiposas, células inmuno-inflamatorias y redes vasculares de la sangre y el sistema linfático. Este microambiente dicta una función tisular aberrante y desempeña un papel fundamental en la evolución posterior de tumores malignos más persistentes y avanzados (63). Es así como muchas de estas características lo hacen asociarse al estado inflamatorio, colocando la plaqueta dentro del rol que une la trombosis, la inflamación y el cáncer.

El cáncer gástrico puede inducir la activación plaquetaria de distintas formas indirectas, como lo es la expresión de proteínas hemostáticas, la producción de citoquinas inflamatorias tanto por la célula tumoral o por el huésped y la adhesión directa a las plaquetas. Uno de los mecanismos mejor caracterizados de la activación plaquetaria inducida por células tumorales es a través de la interacción podoplanina / CLEC-2. La podoplanina es una sialoglicoproteína transmembrana altamente expresada en células cancerosas metastásicas. También se encuentra en células iniciadoras de tumores y se asocia con un mal pronóstico en el adenocarcinoma. La podoplanina puede desencadenar la activación, agregación y secreción de las plaquetas a través de la interacción con el receptor CLEC-2 en la superficie de las plaquetas (64). Sin embargo, no siempre se requiere el contacto directo con las plaquetas para desencadenar la activación, ya que el ADP liberado por las células cancerosas puede activar los receptores de plaquetas (52).

Las células cancerosas pueden activar las plaquetas indirectamente a través de la vía de coagulación. El potencial procoagulante de diferentes tumores depende en gran medida de la

expresión del factor tisular, el cual media la generación de trombina a través de la activación de la vía extrínseca de coagulación, que puede activar directamente las plaquetas. El factor tisular también se ha encontrado en microvesículas derivadas de tumores asociadas con el aumento del tromboembolismo venoso en ratones (65). Las células tumorales presentes en la mucosa gástrica arrojan estas pequeñas vesículas extracelulares que exponen el factor tisular de proteína transmembrana, el cual es el iniciador de la cascada de coagulación extrínseca. La presencia abundante de factor tisular en la circulación de pacientes con cáncer puede dar como resultado la generación local de trombina, el cual es además el activador de plaquetas más potente (66). Además del factor tisular, las células cancerosas pueden activar las plaquetas indirectamente a través de la inducción de neutrófilos para liberar la trampa extracelular de neutrófilos, esta corresponde a una malla extracelular de ADN asociada con histonas, elastasas y mieloperoxidasa. Estudios recientes han demostrado la capacidad de las células cancerosas para cebar e inducir a los neutrófilos a generar estas trampas extracelulares asociadas con la formación de trombos promoviendo la activación y agregación de plaquetas (64, 67).

Se han descrito diversas moléculas de adhesión, como las integrinas y las glicoproteínas, las que están involucradas en el proceso de activación plaquetaria. Los hallazgos que se han relacionado a esto indican que la P-selectina es un mediador importante de las interacciones plaquetas-células tumorales. También se asocian otros efectos a las plaquetas activadas sobre la progresión del cáncer gástrico como lo es una liberación de factores derivados de plaquetas que estimulan el crecimiento tumoral y la angiogénesis, estos factores que se sobre expresan en tumores vasculares actúan en coordinación con el factor de crecimiento del endotelio vascular para estimular la angiogénesis, pese a esto la participación concreta que se le atribuye a las plaquetas aún no está del todo dilucidada sin embargo diversos autores proponen a estas células como objetivos potenciales para la terapia del cáncer, sobre todo en su fase metastásica (36).

La interferencia dinámica entre las células tumorales y su microentorno se reconoce cada vez más como un regulador clave de la progresión maligna. De hecho, el potencial metastásico de las células tumorales continúa evolucionando fuera del sitio del tumor primario, en respuesta a las interacciones tumor-huésped en el torrente sanguíneo y en el sitio de metástasis. Las interacciones de las células plaquetario-tumorales y las vías de señalización que estas interacciones pueden estimular se han identificado como determinantes fundamentales de la metástasis del cáncer. Además, las células tumorales circulantes se detienen en microvasos en tejidos distantes y necesitan sobrevivir en el vaso y en el sitio de diseminación para desarrollar focos metastásicos. Se informa que las plaquetas, macrófagos y células reguladoras T protegen a las células cancerosas que se diseminan del ataque inmune y al estrés de un ambiente hostil (10, 39, 68)

Las plaquetas tienen múltiples formas de facilitar la progresión del cáncer desde la mucosa gástrica, por lo que se ven implicadas en la capacidad de promover la metástasis, que es uno de los factores más importantes y relevantes al hablar de esta patología. La intravasación es el primer paso, así como un paso clave en la metástasis de los tumores sólidos. Puede iniciarse con el factor de crecimiento transformante β liberado de las plaquetas activadas, contribuyendo a la transición epitelial-mesenquimatosa de las células tumorales a través de las vías de señalización que incluyen al factor de crecimiento β . Posteriormente, las plaquetas son capaces de proteger las células tumorales al formar un trombo con las células tumorales para que fluyan a través de la circulación sanguínea. En la mayoría de los casos, las células tumorales serán atacadas por células Natural Killer dentro del torrente sanguíneo, esto debido al bajo nivel de expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase I. Sin embargo, una vez que se forma el trombo, se cubrirán las células tumorales con una capa de plaquetas. El revestimiento puede causar la transferencia de MHC de clase I desde las plaquetas a las células tumorales, lo que resulta en una expresión de alto nivel de MHC de clase I normal, y por lo tanto protege a las células tumorales de ser atacadas por las células Natural Killer (69, 70). Sumado a lo anterior las plaquetas activadas pueden liberar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es capaz de inhibir la diferenciación y el desarrollo de las

células dendríticas y, finalmente, conducir a la tolerancia inmune de los linfocitos citotóxicos que estarán mediando parte de la respuesta inmune del organismo (69, 71).

4.4.1 Evidencia epidemiológica de la relación plaqueta – cáncer gástrico.

Desde la década de 1960 se estableció que los ratones trombocitopénicos están protegidos contra la metástasis (72). Desde entonces, datos recopilados por investigadores han apoyado la relevancia de las plaquetas en la progresión del cáncer. Sin embargo, la apreciación de la relación entre la coagulación sanguínea y el cáncer comenzó desde mucho antes, con Armand Trousseau quien observó que el aumento de la incidencia de trombosis venosa o la hipercoagulabilidad sanguínea se asociaba con ciertos cánceres lo cual se describe en la actualidad como síndrome de Trousseau. Posteriormente la base molecular del síndrome de Trousseau se estableció con una demostración directa de la agregación plaquetaria inducida por células tumorales (73). La influencia fisiopatológico de las plaquetas circulantes en los aspectos de la formación del tumor es variado y sustancial, lo que sugiere terapias de plaquetas normalmente reservados para la enfermedad cardiovascular pueden tener profundas implicaciones en el cáncer (49).

Se estima que cerca del 15% de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico, además sufre de tromboembolismo, esta cifra aumenta a medida que el cáncer se encuentra en etapas avanzadas (73). En cuanto al número de plaquetas estas se encuentran aumentadas en un 30-60% de los pacientes con cáncer gastrointestinal (74), este aumento en el recuento de plaquetas, no presenta una alta sensibilidad en cuanto al diagnóstico o evaluación de la progresión del tumor, pero si es un factor importante en el pronóstico, siendo un aumento del número de glicoproteínas plaquetarias de mal pronóstico, ya que estas intensifican en las plaquetas su capacidad de adhesión y agregación, y en consecuencia, aumenta el riesgo de

cambios tromboembólicos, se fomenta la proliferación de células tumorales, angiogénesis y progresión de la metástasis (44).

Las neoplasias suelen ir acompañadas de trombocitosis y es sabido por el curso de diferentes estudios que, si se produce trombocitopenia en el desarrollo del cáncer, la causa de esto puede ser el consumo de plaquetas debido a la coagulación intravascular diseminada, que se observa con frecuencia en algunos tipos de cáncer. Por otra parte la trombocitosis, puede causar un mayor riesgo de metástasis, en los cánceres gástricos, colorrectales, pulmonares, renales, prostáticos y del sistema reproductivo (75). Debido a que el tumor puede ser una fuente o un estimulador de citoquinas como la interleucina, el IFN- γ y el TNF, esto en efecto conduce a la estimulación de la trombocitopoyesis. En el curso del cáncer gástrico, es GM-CSF o Trombopoyetina a través de IL-6 quienes influyen en el aumento del número de plaquetas (76).

En pacientes diagnosticados con una etapa temprana de cáncer gástrico, tanto el número de plaquetas como su volumen aumentaron con el desarrollo del cáncer. Se observó un aumento en el recuento de plaquetas en todos los pacientes después de la cirugía. Este es probablemente el resultado tanto del procedimiento quirúrgico como de la extirpación simultánea del bazo durante una gastrectomía total. En este período, las plaquetas jóvenes activas aparecen en circulación. Poseen más gránulos y grandes reservas de energía y también mayor actividad metabólica (55).

El aumento del número de plaquetas, su volumen y el porcentaje de porcentaje de plaquetas grandes luego de procedimientos quirúrgicos pueden confirmar la estimulación de la trombocitopoyesis en el curso del cáncer gástrico (77). La trombopoyetina sintetizada de forma constante en hígado y la IL-6 que puede ser secretada por distintas líneas celulares,

incluyendo células neoplásicas son fuertes estimuladores de la trombocitopoyesis, aumentando la producción de plaquetas y, como resultado, un aumento en su número. Este aumento desempeña un papel en el mantenimiento, el crecimiento, la angiogénesis tumoral, la invasión y la metástasis de las células cancerosas a través de mecanismos, como el factor de crecimiento de células endoteliales derivadas de plaquetas (68).

Estudios con varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gastrointestinal y otros como el cáncer de mama, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales y ovario demostraron que la elevación del recuento de plaquetas indicaba sistemáticamente un mal pronóstico. Además, la interacción entre las células tumorales y las plaquetas podría llevar a un estado general de hipercoagulabilidad, correlacionando con un mayor riesgo de complicaciones trombóticas, que también son factores esenciales para causar un mal pronóstico (69).

Los mecanismos promotores de metástasis afectados por las plaquetas se relacionan tanto con la extravasación de células tumorales como con la intravasación durante la colonización de órganos distantes, el anclaje y la detención en vasos distantes, la protección y la evasión del reconocimiento inmunitario, lo que proporciona un microambiente fértil para la colonización en un entorno de órganos extraños. Además, los efectos directos en la promoción del crecimiento tumoral y la angiogénesis mediante la liberación de factores de crecimiento apoyan el crecimiento sistémico de los cánceres (78).

4.4.2 Plaquetas en el pronóstico del cáncer gástrico

El cáncer gástrico a menudo invade los vasos sanguíneos y causa sangrado estomacal crónico o agudo, esta complicación es la principal causa de la anemia en estos pacientes, este sangrado es explicado por el consumo de factores de la coagulación y plaquetas durante la progresión de la enfermedad (39). A su vez la anemia puede tener un impacto en el estado de rendimiento, la calidad de vida, los síntomas clínicos, la tolerancia y la recuperación de tratamientos como la cirugía y la quimio-radioterapia, incluso en el pronóstico del paciente (49). Es por esto que el cáncer gástrico es una enfermedad de consumo crónico donde existe un gasto constante de células presentes en el torrente sanguíneo, entre ellas: los glóbulos rojos por los sangrados frecuentes y la activación plaquetaria asociada a las coagulopatías que consumen factores solubles de la coagulación, ambos factores asociados a la metástasis del cancer gástrico (79).

Por otra parte, la evidencia muestra que un recuento plaquetario elevado, podría aumentar significativamente el riesgo de recurrencia, en estadio avanzado (III o IV) e invasión serosa, sin impacto en el grado de transformación tumoral (61). Esto asociado al efecto de las plaquetas en la promoción de la metástasis tumoral, ya que su elevado número indicaría una estimulación constante de la megacariopoyesis, y esto a su vez el consumo de plaquetas que se lleva cabo al momento de la angiogénesis y recubrimiento de células tumorales (69).

Otros factores además del aumento en número vinculados a características plaquetarias que han sido investigados en búsqueda de posibles marcadores que permitan evaluar el progreso de la condición neoplásica en el cáncer gástrico son: el aumento del número de plaquetas, su volumen y el porcentaje de plaquetas grandes los cuales pueden confirmar la estimulación de la trombocitopoyesis en el curso del cáncer gástrico según estudios realizados a grupos de pacientes (76). La trombopoyetina y la IL-6 (ambos fuertes

estimuladores de la trombocitopoyesis) aumentan la producción de plaquetas en la medula ósea, dando como resultado, un aumento en el número de plaquetas circulantes (77). El aumento gradual en el número de plaquetas en los pacientes con cáncer gástrico se debe en gran medida a los procesos proinflamatorios que están ocurriendo en los sitios donde progresa la masa tumoral, debido a la producción de las moléculas proinflamatorias como la IL-6 se perpetua el estímulo sobre la trombocitopoyesis. Este aumento en el número de plaquetas trae consigo alteraciones en otros parámetros como lo son el aumento de los valores de volumen medio plaquetario y el de porcentaje de plaquetas grandes o macro plaquetas los cuales indican la presencia de una subpoblación de plaquetas jóvenes y más activas que participan en el proceso de homeostasis(76). Además, se ha visto la presencia de una correlación positiva entre el volumen medio plaquetario y el porcentaje de macro plaquetas en pacientes con cáncer gástrico temprano y en pacientes con cáncer metastásico lo que puede indicar la relación existente de los parámetros morfológicos y la inflamación en el desarrollo del cáncer.

En el cáncer temprano, se observan los valores más bajos en el recuento de plaquetas, volumen medio y proporción de macro plaquetas. En el cáncer avanzado con metástasis en los ganglios linfáticos, todos estos parámetros alcanzan los valores más altos (58), lo que fortalece lo ya mencionado sobre la estimulación de la trombopoyesis y la activación de las plaquetas. El recuento de plaquetas, volumen medio y porcentaje de macro plaquetas aumentan con el crecimiento del tumor alcanzando los valores más altos en pacientes con cáncer avanzado con metástasis en los ganglios linfáticos (44). Estos antecedentes refuerzan el uso de parámetros asociado a plaquetas como indicadores de progresión tumoral ya que un tumor en desarrollo promueve activamente la estimulación de las plaquetas sanguíneas y su activación. Desde el momento en que el cáncer comienza a diseminarse, todos los parámetros morfológicos de las plaquetas de la sangre se ven alterados, y la caída del valor del volumen medio plaquetario se emplea como indicador de una activación intravascular de las plaquetas (76).

Una gran cantidad de glicoproteínas en la superficie de las plaquetas, descritas en la evolución del cáncer gástrico después de la activación de las plaquetas puede indicar tendencias protrombóticas, junto con esto otro marcador evaluado son los valores significativamente más bajos en el volumen plaquetario medio, observado en pacientes con cáncer gástrico, aun sin mostrar alteraciones en el número de plaquetas, demostrando que estas presentan una mayor actividad metabólica y una mayor reactividad y, como tal una mayor capacidad de activación (44). Este volumen plaquetario medio bajo se debe a la desgranulación y la liberación de los contenidos de los gránulos después de la activación plaquetaria (61).

4.4.3 Plaquetas en la respuesta a tratamiento.

En el último tiempo el tratamiento del cáncer gástrico ha aumentado en complejidad, y porcentaje de éxito, siendo esto gracias a la introducción de las terapias complementarias como Quimio-radioterapia adyuvante, Quimioterapia perioperatoria y Quimioterapia adyuvante, esquemas terapéuticos que han mostrado beneficios en la supervivencia comparado con la cirugía exclusiva (7).

La capacidad de los tumores malignos para crecer a pesar de la quimioterapia se considera una contribución significativa al fracaso del tratamiento y las bajas tasas de supervivencia asociadas con tipos de tumores altamente resistentes. Los tumores malignos suelen estar formados por múltiples poblaciones de células cancerosas que difieren en su capacidad metastásica y en su respuesta a la quimioterapia. Las células cancerosas más resistentes eventualmente dominan el tumor a medida que las células más sensibles son erradicadas por la quimioterapia. Los principales mecanismos que median la resistencia a la quimioterapia

son la proliferación aumentada de células cancerosas a través de la activación de la vía de señalización MAPK, la activación de proteínas anti-apoptóticas o la conversión fenotípica en células cancerosas, todas las cuales podrían verse afectadas por plaquetas (80). Durante el proceso de cicatrización de la herida, las plaquetas muestran un papel que favorece la proliferación a través de la secreción de diversos factores de crecimiento. Por lo tanto, las plaquetas poseen la capacidad de contrarrestar el efecto anti-proliferativo de los agentes quimioterapéuticos (64).

Diversos estudios han demostrado como las plaquetas limitan el efecto de ciertos tratamientos, como lo es la liberación del efecto citotóxico del paclitaxel y el 5-fluorouracilo, medicamentos utilizados en la quimioterapia a través de distintos mecanismos complementarios uno del otro (81). Las plaquetas cambian el equilibrio entre los genes anti-apoptóticos y pro-apoptóticos hacia la supervivencia celular a través de la regulación positiva de proteínas anti-apoptóticas como NFκB1. También bloquean la detención del ciclo celular causada por los medicamentos contra el cáncer, esto se ve a través de la regulación positiva de ciclinas, los principales reguladores de la progresión del ciclo celular. Por ultimo las plaquetas también mejoraron la fosforilación de las proteínas reparadoras del ADN presentes en células malignas del cáncer gástrico (53, 81). Por otra parte, como ya fue mencionado las plaquetas regulan al alza la vía de señalización MAPK, que está involucrada en el crecimiento celular, la invasión y la migración (82). Recientemente se ha demostrado la capacidad de los factores plaquetarios para dificultar la citotoxicidad de los fármacos de quimioterapia, como lo son sorafenib y regorafenib, mediante el aumento de la fosforilación de ERK, p38 y mediante la inhibición de la inducción de la apoptosis. Clínicamente, la resistencia a la quimioterapia se ha correlacionado con un alto recuento de plaquetas que no se condice con el consumo que se debiese estar llevando a cabo por parte de la progresión de la patología (64).

4.4.4 Plaquetas como marcador diagnóstico precoz de cáncer gástrico.

La úlcera gástrica de distinta etiología se asocia positivamente con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Y se tiene además que los síntomas clínicos del cáncer gástrico temprano no se pueden diferenciar de las úlceras gástricas. Aunque la prueba de endoscopia ofrece una alta precisión diagnóstica, es invasiva y podría llevar a complicaciones adicionales por el mismo procedimiento, como lo son hemorragias o infecciones por microorganismos contaminantes en las vías digestivas. Por lo tanto, son necesarios marcadores adicionales para distinguir el cáncer gástrico temprano asociado a la presencia de úlceras y que no requieran la implementación de endoscopia (54).

Como ya ha sido analizado las plaquetas activadas están involucradas en la progresión del cáncer y en la metástasis de este. Se sabe además que el volumen plaquetario medio es un marcador de plaquetas activadas, que permite evaluar posibles estados trombóticos y de producción acelerada de estas células y se asocia con cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama (30), el ancho de distribución de las plaquetas, otro índice de plaquetas, indica una variación en el tamaño de las plaquetas, según la evidencia disponible los niveles de el volumen plaquetario medio aumentan significativamente y los niveles del ancho de distribución de las plaquetas se reducen significativamente en pacientes con úlcera gástrica y en sujetos control en comparación con el cáncer gástrico. El volumen plaquetario medio es un índice temprano de plaquetas activadas. El aumento del volumen plaquetario medio en la úlcera gástrica puede deberse a un aumento de la inflamación crónica y la reducción del volumen plaquetario medio en el cáncer gástrico se puede considerar como un aumento del consumo de plaquetas en grandes cantidades (44, 76).

Por otra parte, el antígeno carcinoembrionario se ha utilizado como marcador de diagnóstico, detección y monitoreo del cáncer en la práctica clínica. Sin embargo, el antígeno carcinoembrionario carece de alta sensibilidad y especificidad para los distintos tipos de trastornos malignos. En comparación con el volumen plaquetario medio, el ancho de distribución de las plaquetas o el antígeno carcinoembrionario se ha encontrado que el ancho de distribución de las plaquetas combinado con el antígeno carcinoembrionario tiene una alta sensibilidad y especificidad para el cáncer gástrico. Por lo tanto, resulta útil su medición para la detección temprana y el diagnóstico temprano de cáncer gástrico en pacientes asintomáticos o en pacientes con úlcera gástrica (54). Es por esto que se puede decir que el uso de los distintos marcadores plaquetarios ya mencionados más el antígeno carcinoembrionario puede distinguir con precisión la presencia de cáncer gástrico y discriminar de otras patologías como lo es la úlcera gástrica.

Los estudios realizados en ensayos *in vivo* en ratones han demostrado que el contenido del factor de crecimiento de las plaquetas circulantes cambia durante el desarrollo temprano del tumor (65). Otros estudios han evidenciado que las plaquetas de pacientes con cáncer contienen concentraciones alteradas de factores de crecimiento y ARNm en comparación con individuos sanos (83), esto sugiere que el ARNm presente en células plaquetarias alteradas podría ser un marcador tumoral que debe ser estudiado. Como ya fue mencionado se pueden utilizar una combinación de características plaquetarias (recuento de plaquetas, volumen, activación y contenido) para distinguir a los pacientes con cáncer en etapa temprana de los individuos sanos, así como ver el progreso de la enfermedad a lo largo de la historia clínica (84, 85).

En general, la evidencia mostrada sugiere que, en pacientes con lesiones cancerosas, las plaquetas y su contenido molecular pueden cumplir funciones de biomarcador de diagnóstico en el cáncer gástrico, sin embargo, la especificidad para esta patología aún no está del todo

dilucidación, pero si el hecho de utilizar los parámetros plaquetarios para el diagnóstico y pronóstico gracias a su sensibilidad en la neoplasia.

4.4.5 Plaquetas como enfoque terapéutico.

El uso de antiplaquetarios en la terapia contra el cáncer debe evaluarse debido a la disminución de la función plaquetaria como consecuencia de la progresión de la enfermedad, la quimioterapia mielo-supresora y / o la radioterapia. Por ejemplo, las plaquetas obtenidas de pacientes con cáncer de trombocitopenia antes de la transfusión de plaquetas han mostrado respuestas alteradas a la trombina, al péptido relacionado con el colágeno y al ADP, según lo medido por la activación de $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y la translocación con P-selectina (64). Por lo tanto, el riesgo de hemorragia debe evaluarse cuidadosamente, especialmente en pacientes con cáncer con comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, antes del uso de cualquier medicamento antiplaquetario. Aunque hay un papel pro-metastático bien establecido de las plaquetas en el cáncer, el efecto de las plaquetas en la progresión del cáncer podría variar según el tipo y el estadio del tumor. Por lo tanto, la adición del tratamiento antiplaquetario a la terapia contra el cáncer debe individualizarse en función de la evaluación clínica y experimental (86). Se deben considerar muchos factores antes de decidir administrar antiplaquetarios en la terapia del cáncer; estos incluyen el riesgo de sangrado, comorbilidad, quimioterapia y radioterapia, dosis y duración, interacción del fármaco y tipo y etapa del tumor.

La aspirina (ácido acetilsalicílico) se sintetizó originalmente y se usó como analgésico en 1897, y las funciones antiplaquetarias de la aspirina en dosis bajas se descubrieron posteriormente a principios de los años setenta. Este último descubrimiento llevó a muchos ensayos controlados aleatorios grandes que delinearon el papel de la aspirina en el tratamiento y la prevención de la enfermedad vascular. Los análisis retrospectivos a largo

plazo de los resultados del cáncer en estos ensayos aleatorios han revelado dos fenómenos en particular que conectan con el cáncer gástrico (87). En primer lugar, hubo una reducción del 24% en la incidencia de cáncer en los pacientes asignados a la aspirina, y este efecto se observó en todos los tipos de tumores, pero fue más marcado en los tumores que surgen del tracto gastrointestinal. En segundo lugar, si se desarrollaran cánceres, era menos probable que hubieran hecho metástasis en la presentación o posteriormente si el paciente recibió aspirina. El uso de aspirina después del diagnóstico de una neoplasia gastrointestinal se asocia con tasas de mortalidad significativamente más bajas (88).

En general, varios estudios han documentado el efecto positivo de la aspirina (dosis baja o estándar) sobre la incidencia de cáncer y la mortalidad asociada al cáncer en tumores gastrointestinales. Sin embargo, no está claro si el efecto de la aspirina está relacionado con su efecto directo sobre el cáncer, las plaquetas, ambos o un mecanismo no identificado. Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos aleatorios para evaluar el uso de aspirina y / u otros medicamentos antiplaquetarios en tipos de cánceres asociados con alto riesgo de trombosis. Si bien ha habido un interés considerable en el uso de la aspirina en el cáncer debido a su efecto directo en las células tumorales y también a su actividad antiplaquetaria, otros fármacos antiplaquetarios también se han examinado en el contexto del cáncer, como lo son Dipyridamol, Prasugrel y Clopidogrel (89).

Además de usar antiplaquetarios en el tratamiento del cáncer, su uso puede ofrecer beneficios adicionales para controlar el tromboembolismo venoso asociado con el cáncer. Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, lo que se relaciona con una baja tasa de supervivencia. El sitio y el tipo de cáncer se encuentran entre los factores que determinan la incidencia y la gravedad del tromboembolismo venoso en el cáncer. Factores como la agregación plaquetaria inducida por células tumorales y el aumento de la expresión de factores procoagulantes que incluyen el factor tisular y la trombina, promueven un estado pro-trombótico que en última instancia contribuye al

desarrollo de tromboembolismo venoso (89). El recuento de plaquetas y la actividad pueden predecir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. La serie de eventos que conducen a tromboembolismo venoso asociado al cáncer aún no está clara; sin embargo, estudios recientes indican que las interacciones entre las plaquetas, el tumor y las células inmunes (especialmente los neutrófilos) pueden instigar el proceso. Se ha demostrado que las trampas extracelulares de neutrófilos, generadas a partir de neutrófilos activados, actúan como un andamiaje para la agregación de plaquetas y la formación de trombos (67).

5. PUNTOS IMPORTANTES

Actualmente como se ha descrito, se conoce la asociación que existe entre el cáncer, en este caso el cáncer gástrico y las alteraciones plaquetarias que inducen estas contribuyen a la viabilidad de una célula neoplásica y pueden ser un objetivo importante en el desarrollo de terapias que estén enfocadas a prevenir y tratar grupos que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar cáncer, ya sea por factores genéticos o componentes socio geográficos. También se puede establecer a partir de esta asociación un pronóstico sobre la evolución de la patología, en donde se ha visto que niveles altos o fuera de lo normal de linfocitos y plaquetas se encuentran ligados a un pronóstico desfavorable en el desarrollo de cáncer gástrico. Sumado a esto, los cambios en los valores de volumen medio de plaquetas se pueden utilizar como un biomarcador fácilmente disponible para monitorear a los pacientes sanos en cuanto al riesgo de cáncer gástrico y puede inducir a los médicos a hacer un diagnóstico precoz de esta neoplasia. Estos aportes descritos en cuanto al vínculo existente entre las alteraciones plaquetarias y su rol metastásico dan a entender la importancia que juega la comprensión de los distintos mecanismos que se encuentran involucrados.

Cabe destacar la importancia del enfoque que pueden llegar a tener a futuro las interacciones plaquetarias con el pronóstico del cáncer gástrico y las terapias que se dirigen a tratar esta patología, ya que como se ha visto, el tratamiento oportuno puede mejorar significativamente la esperanza de vida y recuperación del paciente, por lo tanto, se debe considerar como tratamiento aquellos dirigidos directamente a las plaquetas para prevenir una progresión metastásica.

En una proyección a futuro es posible dar un enfoque mayor a las características moleculares y proteómicas de las plaquetas alteradas en pacientes con cáncer, ya que se ha

visto que estas pueden interactuar con células cancerígenas y promover las condiciones malignas, por lo que evaluar estas características permiten mejorar las opciones terapéuticas y reconocer de mejor manera por medio de screening rutinario pacientes con eventuales factores de riesgo mayores que puedan padecer esta enfermedad, de esta forma aumentar el diagnóstico y de la misma manera contribuir a disminuir la incidencia mundial del cáncer gástrico, dando importancia y tratamiento precoz a pacientes con mayor riesgo.

6. REFERENCIAS

1. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(4):553-62.
2. Rakoff-Nahoum S. Why cancer and inflammation? *Yale J Biol Med*. 2006;79(3-4):123-30.
3. Attila C, Manuel F. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Revista Chilena de Cirugía [Internet]*. 2017; 69:[502-7 pp.].
4. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumor Biology*. 2012;33(4):911-7.
5. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):54-86.
6. Gunderson LL, Donohue JH, Alberts SR, Ashman JB, Jaroszewski DE, Niederhuber JE, et al. 75 - Cancer of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2014. p. 1240-70.e7.
7. MINSAL. Guía Clínica AUGÉ Cáncer Gástrico. In: *Tumores MIDCyO*, editor. 3ª ed. Santiago: Ministerio De Salud, Chile; 2014.
8. Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
9. Khan MK, Bemana M. Association of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. *Mymensingh Med J*. 2012;21(1):80-4.
10. Owen GI, Pinto MP, Retamal IN, Fernández MF, Cisternas B, Mondaca S, et al. Chilean Gastric Cancer Task Force: A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0419.
11. Martínez-Galindo MG, Zamarripa-Dorsey F, Carmona-Castañeda A, Angeles-Labra A, Peñavera-Hernández R, Ugarte-Briones C, et al. Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital

Juárez de México. Asociación Mexicana de Gastroenterología ed. Mexico: Revista de Gastroenterología de México; 2015. p. 1-116.

12. Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):868-74.

13. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.

14. Ayala Acosta J, Lotero Gómez J. Tamización de cáncer gástrico. *Universitas Médica [Internet].* 2013; 54:[495-516 pp.].

15. Icaza N MG, Núñez F ML, Torres A FJ, Díaz S L, Várela G DE. Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estómago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. *Revista médica de Chile.* 2007;135:1397-405.

16. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):1-9.

17. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest.* 2001;107(7):767-73.

18. Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric cancer: current status of diagnosis and treatment. *Cancers (Basel).* 2013;5(1):48-63.

19. Carlos GC. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(4):627-36.

20. H. T, T. D, H. E, T. N, T. T, I. H, et al. Routine Endoscopy Using a Magnifying Endoscope for Gastric Cancer Diagnosis. *Endoscopy ed. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart;* 2002. p. 772-7.

21. Martínez T, Bravo MM, Núñez DL, Hernández GA, Camorlinga M.

22. Piazuelo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb Med (Cali).* 2013;44(3):192-201.

23. Colarossi A, Inga R, Prochazka R, Reyes U, Bussalleu A, León Barúa R. Pepsinógeno y gastrina en el diagnóstico no invasivo de la atrofia gástrica: un estudio caso-control en población peruana. *Revista de Gastroenterología del Perú [Internet].* 2011; 31:[110-5 pp.].

24. Bernal C, Aguayo F, Villarroel C, Vargas M, Díaz I, Ossandon FJ, et al. Reprimo as a potential biomarker for early detection in gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):6264-9.

25. Lai J, Wang H, Luo Q, Huang S, Lin S, Zheng Y, et al. The relationship between DNA methylation and. *Oncotarget*. 2017;8(65):108610-23.
26. Cerda-Opazo P, Valenzuela-Valderrama M, Wichmann I, Rodríguez A, Contreras-Reyes D, Fernández EA, et al. Inverse expression of survivin and reprimin correlates with poor patient prognosis in gastric cancer. *Oncotarget*. 2018;9(16):12853-67.
27. Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):5992-6000.
28. Chirinos Vega JA, Vargas G, Alcántara C, Zapata J. Disección submucosa endoscópica como tratamiento de cáncer gástrico temprano: experiencia en 2 centros de Lima, Perú. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83(4):393-9.
29. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(2):237-42.
30. Corso G, Seruca R, Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir*. 2012;83(3):172-6.
31. Perrais M, Rousseaux C, Ducourouble MP, Courcol R, Vincent P, Jonckheere N, et al. Helicobacter pylori urease and flagellin alter mucin gene expression in human gastric cancer cells. *Gastric Cancer*. 2014;17(2):235-46.
32. Thorell K, Bengtsson-Palme J, Liu OH, Palacios Gonzales RV, Nookaew I, Rabeneck L, et al. Analysis of the Viable Microbiota and Helicobacter pylori Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis. *Infect Immun*. 2017;85(10).
33. Bosman FT. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours te, third, editors. Lyon, France2010. 417 p.
34. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet*. 2009;374(9688):477-90.
35. Scopel-Guerra A, Olivera-Severo D, Staniscuaski F, Uberti AF, Callai-Silva N, Jaeger N, et al. The Impact of. *Front Microbiol*. 2017;8:2447.
36. Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(8):1247-55.
37. Evans C, Bendahl P-O, Belting M, Branco C, Johnson R. Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation. *Blood ed. American Society of Hematology*2016. p. 1355-60.

38. O'Loghlen A. Role for extracellular vesicles in the tumour microenvironment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1737).
39. Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1404(1):27-48.
40. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110(6):1723-9.
41. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2009;22(1):49-60.
42. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):223-33.
43. Hernandez-Martinez A, Martinez-Sanchez LM. Coagulación intravascular diseminada: Una revisión de tema.: *Univ. Salud;* 2018. p. 283-91.
44. Osada J, Rusak M, Kamocki Z, Dabrowska MI, Kedra B. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma.* 2010;57(2):145-50.
45. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(10):595-600.
46. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97(8):1158-64.
47. Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Jiao J, Sun D, et al. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e90547.
48. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):123-34.
49. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(11):673-8.
50. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130.
51. Xu WY, Zhang HH, Xiong JP, Yang XB, Bai Y, Lin JZ, et al. Prognostic significance of the fibrinogen-to-albumin ratio in gallbladder cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(29):3281-92.

52. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:781857.
53. D'Alessandro R, Refolo MG, Lippolis C, Giannuzzi G, Carella N, Messa C, et al. Antagonism of sorafenib and regorafenib actions by platelet factors in hepatocellular carcinoma cell lines. *BMC Cancer*. 2014;14:351.
54. Yun ZY, Li N, Zhang X, Zhang H, Bu Y, Sun Y, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer. *Oncotarget*. 2017;8(37):62600-5.
55. Karachaliou N, Pilotto S, Bria E, Rosell R. Platelets and their role in cancer evolution and immune system. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(6):713-20.
56. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9759):31-41.
57. Melania D, Sara A, Paloma GL, Paola P. Role of Platelets in Inflammation and Cancer: Novel Therapeutic Strategies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014;114(1):118-27.
58. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):231-69.
59. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res*. 1999;59(6):1295-300.
60. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178-85.
61. Stanger BZ, Kahn ML. Platelets and tumor cells: a new form of border control. *Cancer Cell*. 2013;24(1):9-11.
62. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
63. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*. 2017;8(5):761-73.
64. Elaskalani O, Berndt MC, Falasca M, Metharom P. Targeting Platelets for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7).

65. Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, Getz TM, Whelihan M, Fuentes R, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):153-66.
66. van Es N, Sturk A, Middeldorp S, Nieuwland R. Effects of Cancer on Platelets. *Seminars in Oncology*. 2014;41(3):311-8.
67. Abdol Razak N, Elaskalani O, Metharom P. Pancreatic Cancer-Induced Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Contributor to Cancer-Associated Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
68. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015;6(38):41370-82.
69. Yang C, Jiang H, Huang S, Hong H, Huang X, Wang X, et al. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11763.
70. Placke T, Örgel M, Schaller M, Jung G, Rammensee HG, Kopp HG, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res*. 2012;72(2):440-8.
71. Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, Solano S, Erro L, Dubrot J, et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1111-9.
72. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;61(1):46-52.
73. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev*. 2001;15(2):61-7.
74. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):287-91.
75. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373-80.

76. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polińska B, Osada J, Kemon H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:401623.
77. Folman CC, Ooms M, Kuenen B B, de Jong SM, Vet RJ, de Haas M, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol.* 2001;114(1):126-33.
78. Buettner R. Platelets promoting tumor metastasis: culprits or victims? *J Thorac Dis.* 2018;10(2):550-3.
79. Stegner D, Dütting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S149-57.
80. Agarwal K, Kumar N. Platelet concentrates: Regenerating the lost tissues. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(4):329-30.
81. Radziwon-Balicka A, Medina C, O'Driscoll L, Treumann A, Bazou D, Inkielewicz-Stepniak I, et al. Platelets increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: mechanisms and implications for chemoresistance. *Br J Pharmacol.* 2012;167(4):787-804.
82. Bottsford-Miller J, Choi HJ, Dalton HJ, Stone RL, Cho MS, Haemmerle M, et al. Differential platelet levels affect response to taxane-based therapy in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(3):602-10.
83. Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell.* 2015;28(5):666-76.
84. Sabrkhany S, Kuijpers MJE, Knol JC, Olde Damink SWM, Dingemans AC, Verheul HM, et al. Exploration of the platelet proteome in patients with early-stage cancer. *J Proteomics.* 2018;177:65-74.
85. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, Ayte MR, Coban S, Yılmaz B, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets.* 2014;25(8):592-4.
86. Gresele P, Momi S, Malvestiti M, Sebastiano M. Platelet-targeted pharmacologic treatments as anti-cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):331-55.
87. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA.* 2009;302(6):649-58.

88. Frouws MA, Bastiaannet E, Langley RE, Chia WK, van Herk-Sukel MP, Lemmens VE, et al. Effect of low-dose aspirin use on survival of patients with gastrointestinal malignancies; an observational study. *Br J Cancer*. 2017;116(3):405-13.
89. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1327-38.