

# ROL DEL VIRUS EBSTEIN BARR Y EL CARCINOMA GÁSTRICO

ROLE OF EPSTEIN BARR VIRUS AND GASTRIC CARCINOMA

Brady Beltrán-Gárate<sup>1</sup>, Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>2,a,b</sup>

## RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es uno de las neoplasias más frecuentes en Perú. Recientemente se ha tipificado los subtipos moleculares en CG. Un subtipo molecular es el asociado al virus Epstein Barr. Esta entidad se presenta con una frecuencia del 10%, en una región no cardial, en pacientes varones y con el subtipo histológico difuso. El pronóstico es mejor comparado a los otros tipos de CG. Presenta sus propias alteraciones moleculares que en el futuro podrían ser susceptibles a terapias target o inmunoterapia.

## ABSTRACT

Gastric cancer (CG) is one of the most common neoplasms in Peru. Recently the molecular subtypes have been typified in CG. A molecular subtype is associated with the Epstein Barr virus. This entity presents with a frequency of 10%, in a non-cardiac region, in male patients and with the diffuse histological subtype. The prognosis is better compared to the other types of CG. It presents its own molecular alterations that in the future could be susceptible to target therapies or immunotherapy.

## INTRODUCTION

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más frecuente en el mundo<sup>1</sup>. En el Perú, el cáncer gástrico es una de las entidades más agresivas y frecuentes, representando el 14,7% de las causas de mortalidad por cáncer en varones y 13,4% en mujeres<sup>2</sup>.

La incidencia de mortalidad del CG está declinando por la erradicación del *Helicobacter pylori* y el screening<sup>3</sup>. Sin embargo, el adenocarcinoma del cardias se está incrementando en USA y Europa<sup>4,5</sup>. La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados por consiguiente un pobre pronóstico. CG es multifactorial, con complejas interacciones genéticas y medio ambientales. La clasificación de Lauren divide en dos tipos histológicos: difuso e intestinal<sup>6</sup>.

## FACTORES ETIOLOGICOS

Entre los factores de riesgo clínicos para el CG se incluyen: tabaquismo, dieta rica en sal, alta ingesta

de carnes, reflujo biliar e infección por *H. pylori*<sup>7-10</sup>. La mayoría de los cánceres no cardiales son atribuibles al *H. pylori*<sup>11</sup>.

Los mecanismos de carcinogénesis del *H. pylori* son múltiples: mediante el Cag A, la citotoxina vasculante A, genera inflamación crónica, daño oxidativo, inestabilidad genómica y cambios epigenéticos en la células epiteliales gástricas<sup>7,12,13</sup>.

La sobreexpresión del oncogen Her2 identifica a un subgrupo de pacientes con Cáncer gástrico de peor pronóstico asociado a sexo masculino, adenocarcinoma y de localización proximal, de acuerdo a un reciente metaanálisis<sup>14</sup>. Beltrán et al. Demostraron que la expresión del Her2 en CG en Perú, es del 9%, siendo los casos positivos usualmente del tipo adenocarcinoma y de localización proximal<sup>15</sup>.

Los síndromes hereditarios están presentes entre el 1%–3% de los CG, siendo tres los más frecuentes: el CG difuso hereditario, adenocarcinoma gástrico,

<sup>1</sup>Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Doctor en Medicina, Maestría en Investigación Clínica.

<sup>b</sup> Especialista en Oncología Médica.

**Citar como:** Brady Beltrán-Gárate, Jhony A. De La Cruz-Vargas. Rol del virus Epstein Barr y el Carcinoma Gástrico [Artículo de Revisión]. 2018;18(1):52-54. DOI 10.25176/RFMH.v18.n1.1269

la poliposis proximal del estómago, y el CG familiar intestinal<sup>16</sup>. El CG difuso hereditario se relaciona con mutaciones germinales del CDH1, CTNNA1 y otros genes supresores tumorales como BRCA2, STK11, y SDHB<sup>17</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer gástrico localizado es la cirugía. La quimioterapia tiene un rol en adyuvancia, neoadyuvancia y el tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica. Los regímenes basados en 5-fluorouracilo asociados a oxaliplatino o adicionando un tercer agente son los esquemas de elección en primera línea.

Sólo dos agentes biológicos han sido aprobados en CG. El primero es trastuzumab, anticuerpo monoclonal anti her2 asociado a un régimen 5-fluorouracilo/ cisplatino en primera línea de enfermedad metastásica que en un estudio Fase III demuestra ventaja en supervivencia global para los pacientes que sobreexpresan Her2. El segundo es ramucirumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGFR2 que asociado a paclitaxel semanal en segunda línea demuestra una ventaja en supervivencia global, lo que le permitió su aprobación en este escenario por la FDA.

## EPSTEIN BARR VIRUS

El virus de Epstein-Barr (VEB) se presenta en el 10% como promedio mundial (rango del 2%–20%) en CG<sup>18</sup>. La proteína LMP2A activa la DNA metiltransferasa 1 por inducir la fosforilación del STAT3, causando hipermetilación de PTEN. Genes latentes y microRNAs tienen capacidad oncogénica para favorecer la proliferación, motilidad y antiapoptosis<sup>19</sup>.

La clasificación molecular (TCGA) divide al GC en cuatro tipos moleculares: VEB positivo, inestabilidad de microsatélites (MSI), genoma estable (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN). Se emplearon seis plataformas moleculares para lograr esta clasificación molecular. 9% de los tumores fueron VEB positivos, el cual está asociado a una extensa hipermetilación del DNA<sup>20</sup>.

Los tumores VEB positivos son predominantemente localizados en el fondo o cuerpo gástrico y preferencialmente ocurre en varones.

Las mutaciones ARID1A y BCOR son frecuentes<sup>20,21</sup>. 80% de los pacientes con CG VEB positivos presentan mutaciones en PIK3CA y amplificación del JAK2, CD274, and PDCD1LG2; este último codifica para PD-L1 y PD-L2<sup>20</sup>.

Recientemente se describe que VEB puede en asociación con el *Helicobacter pylori* generar un sinergismo en la carcinogénesis de esta entidad<sup>22</sup>.

Estrategias terapéuticas potenciales dentro del campo de la medicina de precisión para este subtipo molecular serían: los inhibidores JAK2 y antagonistas PD-L1/2. Estos últimos han logrado resultados espectaculares en diferentes neoplasias alcanzando no sólo control de enfermedad sino también respuestas duraderas en enfermedad avanzada e incurable.

## ROL PRONÓSTICO DEL VIRUS EPSTEIN BARR

El rol pronóstico del VEB en CG es controversial. Sin embargo, un estudio que involucra trece publicaciones con 4,599 pacientes, sugiere que VEB asociado al CG presenta un mejor pronóstico con una reducción del riesgo relativo de muerte del 28% (HR, 0.72; 95% CI, 0.61-0.86)<sup>8</sup>. La supervivencia mediana del grupo VEB positivo fue de 8.5 años vs. 5.3 años para el grupo VEB negativo ( $p = 0.006$ )<sup>23</sup>.

Otro estudio demostró que el grupo VEB positivo presentó mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, explicado por un menor compromiso nodal, menor enfermedad residual y menor edad de afectación<sup>24</sup>.

Una explicación a un pronóstico favorable de la enfermedad se relacionaría con la respuesta inmune presente, tal como se observa con los tipos histológicos del VEB como son la forma linfocitoma-like y Crohn-like más no en el subtipo adenocarcinoma<sup>25</sup>.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, gracias a los estudios moleculares podemos dividir a los CG en diferentes subtipos moleculares siendo uno de ellos el CG asociado al VEB. Esta entidad presenta características moleculares, clínicas y pronósticas propias. La coinfección con *Helicobacter pylori* parece ser una vía de carcinogénesis de esta entidad. Se espera que en un futuro cercano sea tratado de manera diferente comparado a los otros subtipos moleculares de cáncer gástrico. Se hace necesario establecer la frecuencia de este subtipo molecular en nuestro país.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

**Recibido:** 2

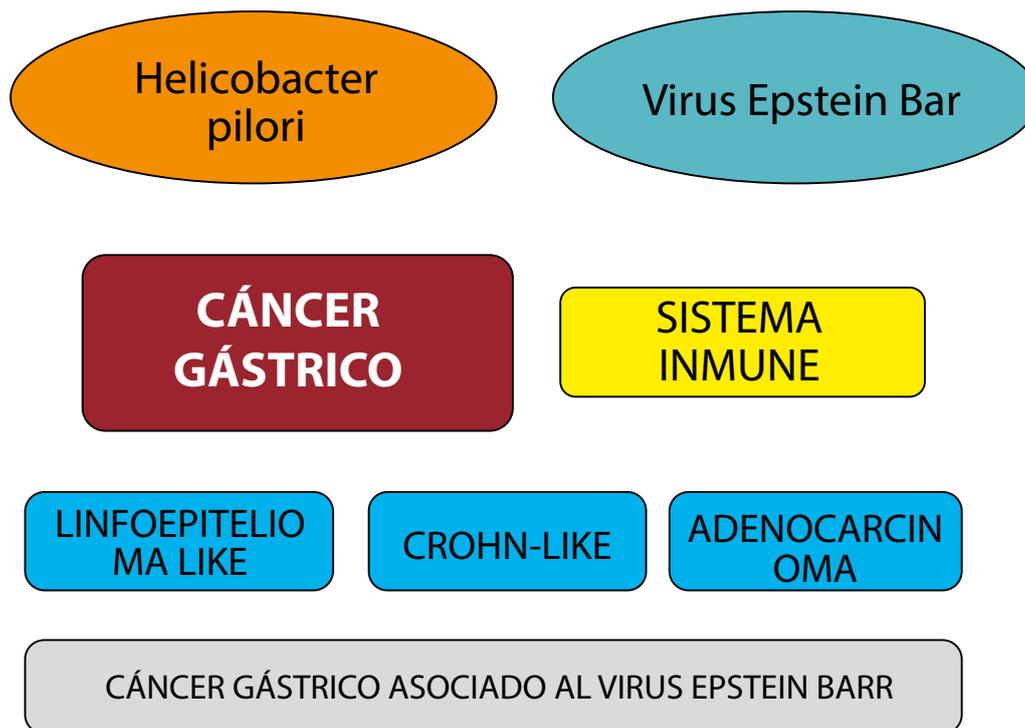
**Aprobado:** 1

**Correspondencia:** Brady E Beltrán

**Dirección:** INICIB, Universidad Ricardo Palma

**Celular:** 999539061

**Correo:** bgbrady@hotmail.com



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505–527.
- 2 Perú, Ministerio de Salud. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2013
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancerstatistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30.
4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma. *ActaPatholMicrobiol Scand*. 1965;64:31–49
5. Plummer M., Franceschi S., Vignat J. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015;136:487–490.
6. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 2014;15:306–316.
7. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014; 63:236-243
8. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J SurgPathol* 1995;19:537–543.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens: part B—biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321–322.
9. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell MolGastroenterolHepatol* 2017; 3:183–191
10. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513:202-209
11. Wadhwa R, Song S, Lee J.S. Gastric cancer: molecular and clinical dimensions. *Nat Rev ClinOncol*. 2013;10: 643–655.
12. Lei Y, Huang J, Zhao Q, et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15: 68. doi:10.1186/s12957-017-1132-5.
13. Beltrán Gárate B, YabarBerrocal A. HER2 expression in gastric cancer in Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2010 Oct-Dec;30(4):324-7
14. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16: e60–e70.
15. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 18. mutations and beyond. *JAMA Oncol*. 2015; 1:23–32
16. Chen J.N., He D., Tang F. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J ClinGastroenterol*. 2012;46: 262–271
17. Shinozaki-Ushiku A., Kunita A., Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review) *Int J Oncol*. 2015;46: 1421–1434
18. Huang SC, Ng KF, Chen KH, Hsu JT, Liu KH, Yeh TS, et al. Prognostic factors in Epstein-Barr virus-associated stage I-III gastric carcinoma: implications for a unique type of carcinogenesis. *OncolRep* 2014; 32:530-538
19. Van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J ClinOncol* 2004; 22:664-670
21. Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim KM, Ki Kang W, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterol* 2010; 139:84-92
22. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *J. Oncol* 2017;2017:3456264. doi: 10.1155/2017/3456264.
23. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87–108.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, 117-26
25. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. In: Bowman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC;2010. In press